

镜像综合征的诊治进展

卫星 孙路明*

(同济大学附属妇产科医院 胎儿医学科 & 产前诊断中心, 上海 201204)

【摘要】 镜像综合征是胎儿水肿的少见母体并发症,表现为胎儿水肿、胎盘水肿及母体水肿“三联征”。各种可能引起胎儿水肿的病因,均有可能导致母体镜像综合征,其临床表现以水肿、高血压、蛋白尿多见,因而临床上常误诊为子痫前期。当胎儿水肿经宫内治疗缓解或水肿胎儿终止妊娠娩出后,母体水肿可自然缓解。明确镜像综合征的发生机制对于有效管理这类妊娠至关重要。

【关键词】 镜像综合征;胎儿水肿;子痫前期

【中图分类号】 R714.53 **【文献标识码】** A

镜像综合征(mirror syndrome)最早在1892年被首次报道,学者Ballantyne报道了1例母胎Rh血型不合导致的胎儿水肿、胎盘水肿,进而出现母体水肿的病例,因此又称为Ballantyne综合征^[1]。随后越来越多与该综合征相关的临床症状得到关注,如母体体重进行性增加、血压升高、蛋白尿等。镜像综合征曾有多种命名,包括母体水肿综合征,水肿三联征,子痫前期样疾病等^[2],直到1956年O'Driscoll首次提出“镜像综合征”的命名^[3]。

由于镜像综合征极为罕见,且高血压、蛋白尿等临床表现与子痫前期类似,导致临床易将该综合征误诊为子痫前期^[4,5],因而其确切的发病率可能被低估。临床发现当胎儿水肿的潜在病因得到控制后,母体镜像综合征可自然逆转^[6],但胎儿水肿通过何种机制导致母体水肿,是否存在可用于预测镜像综合征的敏感指标,目前仍处于研究阶段。笔者拟通过此文对镜像综合征的国内外诊治新进展进行综述,帮助临床评估及处理。

1 镜像综合征的病因及临床表现

镜像综合征的确切病因尚不清楚,目前认为胎儿水肿是疾病发生的基础^[7]。一些生理因素使胎儿在某些病因的影响下更容易发生水肿,如胎儿氨基酸和碳酸氢盐的浓度比母体更高且胎儿内皮中的多糖-蛋白质复合物,增加了其渗透性;胎儿毛细血管

通透性和间室顺应性更强,吸收水分不会明显改变其静水压力^[8];控制人类胎盘中离子稳态、水平衡和血管生成的“水通道蛋白”的功能紊乱可能也参与了胎儿水肿的形成^[9]。胎儿水肿的病因复杂多样,包括免疫性病因如母胎血型不合,以及非免疫性病因如各种遗传综合征、宫内感染、胎儿结构异常等,临床上以非免疫性病因更为多见,约占90%以上(见表1)。无论何种病因,多通过引起胎儿中心静脉压升高、淋巴流量减少或胶体渗透压降低而导致胎儿水肿的发生^[10]。

表1 非免疫性胎儿水肿的常见病因(%)

病因	发生率
心血管系统异常	21.7
特发性	17.8
染色体不平衡	13.4
血液系统异常	10.4
感染	6.7
胸腔肿块	6.0
淋巴管发育不良	5.7
单绒双胎并发症	5.6
其他	12.7

镜像综合征的临床表现以体重进行性增加或水肿进行性加重(80%~100%)、高血压(60%)、蛋白尿(20%~56%)、贫血及Hct下降(46%)多见,也可有肺水肿(21%~30%)及肾功能损伤(20%)等表现,其他少见临床症状包括头痛、视野受损及消化道症状如恶心呕吐等^[5,7],目前尚无镜像综合征导致母体死亡的相关报道。除典型的母体临床表现外,镜像综合征母血指标也会发生一些变化,有学者对

DOI: 10.13470/j.cnki.cjpd.2024.02.009

基金项目:1. 国家重点研发计划(2022YFC2704700);2. 上海市“科技创新行动计划”医学创新研究专项(21Y11907500)

* 通信作者:孙路明, E-mail: luming_sun@163.com

胎儿水肿发生镜像综合征与不发生镜像综合征的病例进行比较,发现镜像综合征组除胎儿水肿诊断孕周更早,水肿程度更严重之外,母血 hCH、尿酸、乳酸脱氢酶和 D-二聚体水平更高,稀释性贫血更严重,这些指标有可能作为胎儿水肿是否发生镜像综合征的预测指标^[11, 12]。

2 镜像综合征可能的病理生理机制

有学者提出绒毛水肿的严重程度及调控促血管生成和抗血管生成因子功能的遗传因素的差异性可能决定了是否发生镜像综合征^[13]。结合镜像综合征主要临床表现,关于镜像综合征发生的可能的病理生理机制,目前有两种猜测:

2.1 以高血压/蛋白尿为主要表现,即子痫前期样改变时: 由于镜像综合征的临床表现与子痫前期相似,因此有学者提出子痫前期的相关病理生理机制可能也参与了镜像综合征的发生^[3, 13-15]。胎盘水肿引起的滋养层损伤,进而导致可溶性血管内皮生长因子受体 1(sFlt-1)、胎盘生长因子(PlGF)及可溶性细胞内皮糖蛋白(sEng)等促血管生成因子和抗血管生成因子的失衡,最终引起母体内皮功能障碍和镜像综合征的高血压、蛋白尿等临床表现。Espinoza 等^[13]对 4 例镜像综合征和 40 例正常对照组的母体血清进行比较,发现镜像综合征组中母体 sFlt-1 水平升高,提出抗血管生成因子可能参与了镜像综合征的病理生理过程。随后又有多项研究也发现镜像综合征中母体 sFlt-1、sEng、PlGF 等因子的水平升高^[16-19]。镜像综合征母体高血压、尿蛋白的严重程度可能与血清 sFlt-1 水平呈相关性^[20]。文献报道一例继发于 TTTS IV 期的镜像综合征母

血 sFlt-1、内皮素-1、8-异前列腺素、激活素-2a、炎症介导的细胞黏附因子-1(ICAM-1)和血管性血友病因子(vWF)的变化,发现上述血清因子在镜像综合征发生时升高,在终止妊娠后降低^[3]。尽管镜像综合征与子痫前期临床症状相似,但胎盘形成障碍并不是它的始发因素,受损的胎盘仅作为某种潜在分子介质的来源,并不能完全用子痫前期的发生机制来解释镜像综合征。

2.2 以水肿为主要表现时: 镜像综合征的胎盘水肿增大,病理组织学提示绒毛间质水肿明显^[13]。文献报道镜像综合征母体血清 hCG 水平明显升高,可能与组织水肿改变引起的胎盘缺血损伤有关^[11, 19-23],胎盘缺血导致合胞滋养层灌注减少,合体滋养细胞会增加 hCG 的分泌和增殖速度^[22]。有学者提出胎盘增大、hCG 分泌过多会导致胎盘缺血及胎盘内肾素水平升高,这可能诱发了母体肾素-血管紧张素-醛固酮系统的激活、醛固酮分泌增加,从而引起母体水钠潴留、水肿、高血压等表现^[24]。与子痫前期相比,镜像综合征母体水肿比高血压/蛋白尿更为明显,这可能与血清 hCG 水平升高有关,但 hCG 的升高是镜像综合征发生的“因”还是“果”,目前缺乏相关机制研究,有待进一步探索。

3 镜像综合征的诊断及鉴别诊断

镜像综合征的诊断要点是胎儿水肿并发母体水肿,可伴或不伴有胎盘水肿。除水肿外,镜像综合征的母体也多表现为高血压、蛋白尿,这在临床上容易误诊为子痫前期而延误诊断和治疗,导致胎儿和母体状况恶化,因而临床上需将二者进行鉴别(见表 2),其中稀释性贫血是镜像综合征的特征性表现^[25]。

表 2 镜像综合征与子痫前期的鉴别要点

鉴别点	镜像综合征	子痫前期
发病孕周	更早,可<孕 20 周(16~34 周)	孕 20 周后
症状/体征	水肿为主、体重增加;伴或不伴高血压/蛋白尿	高血压/蛋白尿是诊断的基础
超声表现	胎儿水肿、胎盘水肿/增厚	多伴 FGR, 胎盘灌注不良
实验室检查	血液稀释(Hb, Hct, A 下降);hCG 明显升高	血液浓缩(Hb, Hct 正常)
治疗方案	胎儿水肿病因解除或分娩	胎盘娩出
产后胎盘病理	弥漫性绒毛间质水肿,血管发育不成熟	蜕膜血管病变、梗死、绒毛发育不良

需要注意的是,并非所有的镜像综合征均出现于胎儿水肿之后,Allarakia 等^[5]报道的 113 例镜像

综合征中,46%的病例可同时观察到母体和胎儿水肿,41%的病例中胎儿水肿发生于母体水肿,而仍

有13%的镜像综合征中母体水肿早于胎儿水肿出现。这提示在妊娠管理中,当母体出现不明原因水肿时需注意对宫内胎儿进行评估,警惕镜像综合征。

4 镜像综合征的治疗

镜像综合征治疗方案的选择,取决于胎儿水肿的原因。对于可宫内纠正的水肿原因可提供相应的宫内干预,如B19感染引起的胎儿水肿经宫内输血治疗^[19, 26]、胎儿心律失常引起的水肿可通过抗心律失常药物治疗^[27]、严重胸腔积液所致水肿的胸腔羊膜腔置管治疗^[28]、多胎妊娠一胎水肿的选择性减胎治疗等^[29, 30],胎儿水肿缓解或水肿胎儿死亡后母体水肿也自然消退。对于一些无法进行宫内干预的水肿病因,则建议尽快终止妊娠以避免母体情况的进一步恶化^[10],据报道母体水肿消退所需时间平均为5.5 d^[5]。其他的对症支持治疗方案包括白蛋白纠正稀释性低蛋白血症,利尿剂改善母体水肿,输血纠正稀释性贫血等。

参考文献

- [1] DUNN, PM. Dr John Ballantyne (1861-1923): perinatologist extraordinary of Edinburgh[J]. Arch Dis Child, 1993,68: 66-67.
- [2] HERMYT E, ZMARZ? Y N, JERDA-GOLONKA A, et al. Mirror syndrome: a literature review[J]. Pediatr Med Rodz, 2019, 15 (3):246-251.
- [3] HOBSON SR, WALLACE EM, CHAN YF, et al. Mirroring preeclampsia: the molecular basis of Ballantyne syndrome[J]. J Matern Fetal Neonatal Med, 2020,33:768-773.
- [4] VALSKY DV, DAUM H, YAGEL S. Reversal of mirror syndrome after prenatal treatment of Diamond-Blackfan anemia[J]. Prenat Diagn, 2007, 27:1161-1164.
- [5] ALLARAKIA S, KHAYAT HA, KARAMI MM, et al. Characteristics and management of mirror syndrome: a systematic review (1956-2016)[J]. J Perinat Med, 2017,45: 1013-1021.
- [6] TELES ABRAO TRAD A, CZERESNIA R, ELREFAEI A, et al. What do we know about the diagnosis and management of mirror syndrome[J]? J Matern Fetal Neonatal Med, 2022, 35: 4022-4027.
- [7] BRAUN T, BRAUER M, FUCHS I, et al. Mirror syndrome: a systematic review of fetal associated conditions, maternal presentation and perinatal outcome[J]. Fetal Diagn Ther, 2010,27: 191-203.
- [8] BELLINI C, HENNEKAM RC. Non-immune hydrops fetalis: a short review of etiology and pathophysiology[J]. Am J Med Genet A, 2012, 158A:597-605.
- [9] LIU H, ZHENG Z, WINTOUR EM. Aquaporins and fetal fluid balance[J]. Placenta, 2008, 29:840-847.
- [10] 中华医学会围产医学分会胎儿医学学组,中华医学会妇产科学分会产科学组,非免疫性胎儿水肿临床指南[J].中华妇产科杂志,2017,52: 721-727.
- [11] HIRATA G, AOKI S, SAKAMAKI K, et al. Clinical characteristics of mirror syndrome: a comparison of 10 cases of mirror syndrome with non-mirror syndrome fetal hydrops cases[J]. J Matern Fetal Neonatal Med, 2016,29: 2630-2634.
- [12] CHEN R, LIU M, YAN J, et al. Clinical characteristics of mirror syndrome: a retrospective study of 16 cases[J]. J Obstet Gynaecol, 2021,41: 73-76.
- [13] ESPINOZA J, ROMERO R, NIEN JK, et al. A role of the anti-angiogenic factor sVEGFR-1 in the 'mirror syndrome' (Ballantyne's syndrome)[J]. J Matern Fetal Neonatal Med, 2006,19: 607-613.
- [14] GRANGER JP, ALEXANDER BT, LLINAS MT, et al. Pathophysiology of preeclampsia: linking placental ischemia/hypoxia with microvascular dysfunction [J]. Microcirculation, 2002,9: 147-160.
- [15] LEVINE RJ, MAYNARD SE, QIAN C, et al. Circulating angiogenic factors and the risk of preeclampsia[J]. N Engl J Med, 2004,350: 672-683.
- [16] PREFUMO F, PAGANI G, FRATELLI N, et al. Increased concentrations of antiangiogenic factors in mirror syndrome complicating twin-to-twin transfusion syndrome[J]. Prenat Diagn, 2010,30:378-379.
- [17] DE OLIVEIRA L, SASS N, BOUTE T, et al. sFlt-1 and PlGF levels in a patient with mirror syndrome related to cytomegalovirus infection[J]. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2011,158: 366-367.
- [18] LLURBA E, MARSAL G, SANCHEZ O, et al. Angiogenic and antiangiogenic factors before and after resolution of maternal mirror syndrome[J]. Ultrasound Obstet Gynecol, 2012,40: 367-369.
- [19] GOA S, MIMURA K, KAKIGANO A, et al. Normalisation of angiogenic imbalance after intra-uterine transfusion for mirror syndrome caused by parvovirus B19[J]. Fetal Diagn Ther, 2013,34: 176-179.
- [20] KATOH Y, SEYAMA T, MIMURA N, et al. Elevation of maternal serum sFlt-1 in pregnancy with mirror syndrome caused by fetal cardiac failure[J]. Oxf Med Case Reports, 2018,2018: omx112.
- [21] CARBILLON L, OURY JF, GUERIN JM, et al. Clinical biological features of Ballantyne syndrome and the role of placental hydrops[J]. Obstet Gynecol Surv, 1997,52: 310-314.
- [22] GHERMAN RB, INCERPI MH, WING DA, et al. Ballantyne syndrome: is placental ischemia the etiology[J]? J Matern Fetal Med, 1998,7: 227-229.
- [23] JAIN V, CLARKE G, RUSSELL L, et al. A case of

alloimmune thrombocytopenia, hemorrhagic anemia-induced fetal hydrops, maternal mirror syndrome, and human chorionic gonadotropin-induced thyrotoxicosis[J]. *AJP Rep*, 2013, 3:41-44.

[24] PATERNOSTER DM, MANGANELLI F, MINUCCI D, et al. Ballantyne syndrome: a case report [J]. *Fetal Diagn Ther*, 2006,21: 92-95.

[25] MATHIAS CR, RIZVI C. The diagnostic conundrum of maternal mirror syndrome progressing to pre-eclampsia-A case report[J]. *Case Rep Womens Health*, 2019,23:e00122.

[26] DUTHIE SJ, WALKINSHAW SA. Parvovirus associated fetal hydrops: reversal of pregnancy induced proteinuric hypertension by in utero fetal transfusion[J]. *Br J Obstet Gynaecol*, 1995,102: 1011-1013.

[27] D Y MIDGLEY, K. H., *The Mirror syndrome*. *Eur J*

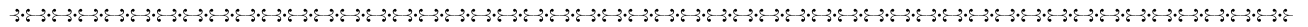
Obstet Gynecol Reprod Biol, 2000. 88(2): 201-202.

[28] LIVINGSTON JC, MALIK KM, CROMBLEHOLME TM, et al. Mirror syndrome: a novel approach to therapy with fetal peritoneal-amniotic shunt [J]. *Obstet Gynecol*, 2007, 110: 540-543.

[29] HEYBORNE KD, CHISM DM. Reversal of Ballantyne syndrome by selective second-trimester fetal termination[J]. A case report. *J Reprod Med*, 2000, 45:360-362.

[30] CHANG YL, CHAO AS, HSU JJ, et al. Selective fetocide reversed mirror syndrome in a dichorionic triplet pregnancy with severe twin-twin transfusion syndrome: a case report [J]. *Fetal Diagn Ther*, 2007,22: 428-430.

(收稿日期:2024-4-15)
编辑:刘邓浩



(上接第 49 页)

[8] EKELUND CK, KOPP TI, TABOR A, et al. The Danish Fetal Medicine database[J]. *Clin Epidemiol*,2016,8:479-483.

[10] SEITINGER A, RAPPELSBERGER A, LEITICH H, et al. Executable medical guidelines with Arden Syntax-Applications in dermatology and obstetrics[J]. *Artif Intell Med*,2018,92:71-81.

[11] SHARMA M, AGGARWAL H. HL-7 Based Middleware Standard for Healthcare Information System: FHIR [A] *Proceedings of 2nd International Conference on Communication, Computing and Networking*[C]. Singapore: Springer,2019: 889-899.

[12] HERZ C, FILLION-ROBIN J C, ONKEN M, et al. *dcmqi*: An Open Source Library for Standardized Communication of Quantitative Image Analysis Results Using DICOM [J]. *Cancer Research*, 2017, 77(21):e87-e90.

[13] BENNETT RL, FRENCH KS, RESTA RG, et al. Practice resource-focused revision: Standardized pedigree nomenclature update centered on sex and gender inclusivity: A practice resource of the National Society of Genetic Counselors[J]. *Journal of Genetic Counseling*,2022,31(6):1238-1248.

[14] 郭健,刘鹏,荆志成,等. 中国国家罕见病注册系统建设及应用 [J]. *罕见病研究*,2022,1(1):7-12.

[15] 孙路明,段涛. 儿科专家在胎儿专病多学科诊治中的作用 [J]. *临床儿科杂志*,2023,41(1):6-10.

[16] “母体自身免疫性疾病和糖尿病胎儿心脏病围产期管理”专家组. 胎儿心脏病母胎医学多学科诊疗及精准一体化防治医疗模式和技术流程共识之三:母体自身免疫性疾病和糖尿病胎儿心脏病围产期管理[J]. *中华围产医学杂志*,2022,25(11):

802-808.

[17] 孙路明. 中国胎儿医学的发展:回顾、思考及展望[J]. *中华围产医学杂志*,2023, 26(11):925-929.

[18] 张括, 李金明. 中国人群遗传病基因型与表型数据库的建立对遗传病精准诊断的重要性 [J]. *中华医学杂志*,2020,100(39): 3041-3044.

[19] 国家卫生健康委员会临床检验中心产前筛查与诊断实验室室内质量评价专家组. 产前筛查质量评价指标专家共识[J]. *中华医学遗传学杂志*,2019,36(5):413-418.

[20] 全外显子组测序技术在产前诊断中的应用协作组, 娄桂予, 侯巧芳, 等. 全外显子组测序技术在产前诊断中应用的专家共识 [J]. *中华医学遗传学杂志*, 2022, 39(5):7.

[21] ZHENG THOMAS Q, YANG HUI-XIA. *Maternal-Fetal Medicine in China*[J]. *母胎医学杂志(英文)*,2020,02(1):48-55.

[22] MOON-GRADY AJ, BASCHAT A, CASS D, et al. *Fetal Treatment 2017: The Evolution of Fetal Therapy Centers - A Joint Opinion from the International Fetal Medicine and Surgical Society (IFMSS) and the North American Fetal Therapy Network (NAFTNet)*[J]. *Fetal Diagn Ther*, 2017, 42(4):241-248.

[23] 林胜谋, 李之朋, 唐海燕, 等. 妊娠丢失后哀伤的支持疗法 [J]. *中华妇产科杂志*,2017,52(3):207-210.

[24] 郝婵娟, 倪鑫. 儿童罕见病诊治现状及展望[J]. *罕见病研究*, 2022,1(3):229-232.

(收稿日期:2024-05-15)
编辑:杨颖俊