

11~13⁺⁶孕周超声筛查胎儿颌面部畸形的新进展

王诗雅^{1,2} 综述 王慧芳^{2*} 审校

(1. 广东省汕头大学医学院, 广东 汕头 515041;

2. 深圳大学第一附属医院, 深圳市第二人民医院超声科, 广东 深圳 518035)

【中图分类号】 R714.53 【文献标识码】 A

随着早孕期一站式唐氏综合征筛查(one-stop clinic for assessment of fetal risk, OSCAR)^[1]的普及和高分辨率超声诊断仪的广泛应用,11~13⁺⁶孕周的超声筛查不仅仅局限于测量胎儿颈项透明层(nuchal translucency, NT)的厚度,还可在早孕期筛查明显、严重的颜面部畸形^[2]。

1 胎儿颌面部畸形与染色体及基因异常的关系

S. Cicero 等^[3]对 3788 例胎儿早孕期超声图像分析时发现,染色体异常组内 66.9%的唐氏综合征胎儿存在鼻骨缺失,18-三体综合征的胎儿中则有 57.1%鼻骨缺失,而在 13-三体综合征、Turner 综合征及其他染色体异常胎儿中鼻骨缺失的比率分别为 31.8%、8.8%和 8.3%,鼻骨的缺失会造成颜面轮廓异常。欧阳云淑等^[4]运用二维及三维超声观察胎儿正中矢状面,以评估颜面部轮廓异常并与染色体结果相对照,发现颜面部扁平与染色体异常有关,鼻骨发育不良和下颌畸形分别与 21-三体综合征及 18-三体综合征关系密切。

Borenstein M 等^[5]通过测量 11~13⁺⁶孕周时 18-三体综合征胎儿的下颌前角(frontomaxillary facial angles, FMF)及上颌下颌角(manibulomaxillary facial angles, MMF),认为 18-三体综合征胎儿在早孕期时 FMF 增大而 MMF 减小,并且都存在明显的颜面部畸形。而唇腭裂是公认的多基因易感性畸形,大约 50%的单纯性腭裂、30%的唇腭裂、单纯性唇裂合并遗传综合征,如 13-三体综合征等^[6],并称之为综合征性唇腭裂。综合征性唇腭裂一般与 IRF6 基因、PVRL1 基因及 TBX22 基因变异相关,

而非综合征性的唇腭裂则与 IRF6 基因、TGFA 基因、MSX1 基因、RARA 基因、BCL3 基因、TGFB1 基因变异或 TGFbeta3 缺失相关^[7]。

综上所述,颌面部畸形与染色体关系相当密切,故早孕期检查时发现胎儿颌面部畸形时应高度怀疑胎儿染色体或基因异常。

2 胎儿颌面部的胚胎发育过程

胚胎发育至第 4 孕周时,胚胎原口周围形成 5 个突起,分别为正中上方的额鼻突,下方的一对上颌突和下颌突。至第 5 孕周时,额鼻突两侧形成一对鼻原基,随后形成左右两侧内侧鼻突和外侧鼻突,随着胚胎发育,两侧的内侧鼻突向中间及向下移动,至妊娠第 7 周时在中线处融合形成鼻的中间结构,而外侧鼻突则和上颌突融合形成鼻两侧的结构^[8],额鼻突发育成额、鼻骨、鼻中线、人中及原发腭,原发腭随后发育成第四中切牙并一直延伸至切牙孔处。第 6 孕周时,胎儿鼻骨开始发育,第 9~11 孕周的时候两侧鼻骨开始骨化。继发腭是由垂直于舌两侧的侧额突融合而成,随后继发腭转成水平位并骨化,最终形成上颌骨及额骨。至第 11 孕周时,胎儿颜面部基本发育完成,因此在孕早期超声筛查颜面部畸形是可行的。

3 早孕期唇腭裂的筛查方法

目前胎儿唇腭裂畸形的常规筛查仍然是在中孕期(18~24 孕周)二维超声检查,此阶段是进行胎儿结构畸形筛查的最佳时期,运用三维技术还能发现一些较小的唇裂^[9]。随着超声分辨率的提高,能在早孕期筛查出的畸形日渐增多,超声工作者们都着

* 通讯作者:王慧芳, E-mail: kuangwhf2006@126.com

眼于唇腭裂胎儿早孕期超声图像的特殊表现。

Sepulveda W 等^[10]采用多平面技术分析了 100 例唇腭正常胎儿 11~13⁺⁶ 孕周常规检查时获取的三维容积图像及分析了 5 例产后证实存在腭裂的胎儿的早孕期三维容积图像,唇腭正常的胎儿均可见正常的鼻后三角(鼻后冠状切面显示原发腭及双侧上颌骨额突所形成的强回声三角),而存在腭裂的胎儿鼻后三角均存在异常,并认为运用多平面模式从前至后逐层观察冠状面有助于观察继发腭的前部以发现一部分继发腭的异常,但位于腭前方的唇部缺损则不易观察。若在横切面上发现腭的连续性中断即可诊断腭裂,但这种方法很容易受周围的骨性组织影响,于是此时期采用多平面模式逐层观察显得尤为重要。

但 Gullino 等^[11]曾报告运用经阴道二维超声显示出鼻前突及鼻子与上唇连接中断的征象,诊断 1 例 11⁺⁵ 孕周的双侧唇裂。这提示若发现鼻的位置异常,应考虑到存在双侧唇裂的可能,并应更仔细地观察腭以排除腭裂,同时要尤为注意到中孕期检查时胎儿有无唇裂。由于早孕期胎儿骨性组织未完全骨化且软组织较少,因此采用三维超声表面模式很难发现一些较小缺损的唇裂。

Martinez-Ten P 等^[12]对 240 例胎儿的早孕期三维容积图像进行分析,将图像质量分为好、中等和差,比例分别为 76%(182/240)、20%(48/240)、4%(10/240),通过三维图像发现原发腭完整 229 例,原发腭腭裂 9 例(7 例已证实,假阳性率为 0.9%)、2 例不能确定,继发腭完整为 217 例,继发腭腭裂 6 例(1 例漏诊)、17 例不能确定,在腭裂较严重的案例中,在鼻后三角平面可观察到原发腭的连续性中断,并且鼻后三角两侧边(即双侧上颌骨额突)的距离较远。故认为早孕期应用三维多平面成像技术可观察胎儿腭部,但三维图像的质量会直接影响诊断。此外,因继发腭的横径较前后径宽,且此时继发腭平坦,而腭周围组织仍未完全骨化,不会为图像带来声影,故在早孕期从轴平面观察继发腭具有明显优势。

Zajicek M 等^[13]分析了一组 49 例 12~16 周胎儿的三维超声容积数据(胎儿面向探头并与声束成 30~40°时),并运用脱机软件获取继发腭图像,其中

45 例染色体正常,4 例颌面部畸形(1 例下颌后缩、1 例下颌后缩及小下颌、1 例唇裂、1 例唇裂并原发腭裂),19 例能获得继发腭图像(38.7%),2 例只显示硬腭,6 例只显示软腭,11 例软腭及硬腭均能显示,作者认为在可能发生腭裂的高危人群中应行三维超声检查以了解继发腭的情况。

4 早孕期鼻异常及鼻骨异常的筛查方法

在超声诊断中,仅可发现鼻外形异常及鼻骨发育异常,而鼻腔及鼻内部的结构异常则很难被检出^[14]。鼻外形异常包括无鼻、喙鼻、单鼻孔等,常见于全前脑患儿,主要是由于前脑的形成诱导着面部结构的发育,所以胎儿前脑发育异常除了有颅内结构异常外,常同时合并面部中线结构异常^[1]。在 11~14 孕周时通过观察胎儿脑中线及脉络丛情况,即可早期对全前脑畸形做出诊断^[15]。

鼻骨发育不良及鼻骨缺失与染色体异常的关系密切,国际妇产科超声协会(ISUOG)2013 年发表的早孕超声检查实用指南^[16]指出,在早孕期进行染色体异常的筛查时,超声检查除了测量颈后透明层的厚度外,还应观察胎儿鼻骨的情况。

Mazzoni GT Jr 等^[17]分析研究了 5507 例 10~14 周胎儿的鼻骨,共有 41 例染色体畸形,其中 23 例为唐氏综合征,定性鼻骨检查(判断鼻骨存在与否)的敏感性为 34.1%,特异性为 99.1%,而唐氏综合征胎儿中 52.2%存在鼻骨缺失,从而认为定性鼻骨检查时早孕期最有效的染色体非整倍体畸形的筛查方法,但是并不建议单独使用。

在临床工作中,单一正中矢状切面观察鼻骨已远不足够,尤其在一侧鼻骨发育不良或缺失的胎儿中更容易漏诊,因此观察胎儿鼻骨时,除了矢状面外,还应从冠状面和横切面进行多角度观察。但由于早孕期胎儿较小,较难获取标准冠状面及横切面,因此一般会联合运用三维超声在正中矢状面获取三维容积数据,运用多平面成像模式分别从冠状面、横切面及矢状面观察胎儿鼻骨。

Peralta CFA 等^[18]运用多平面成像模式获取一组 11~13⁺⁶ 孕周胎儿鼻骨的横切面图像,发现 20%的胎儿鼻骨中间存在裂隙,而这部分胎儿中有 40%

在二维检查时被误认为是鼻骨缺失。Martinez-Ten等^[19]运用三维超声的多平面成像模式获取鼻后三角的冠状面,通过鼻后三角的完整性来评估胎儿鼻骨情况,并观察鼻骨的情况,正常胎儿在该平面能显示双侧鼻骨回声,因此胎儿双侧或单侧的鼻骨缺失都可在此平面发现。

而Adiego B等^[20]回顾性分析一组共1977例单胎妊娠胎儿11~13周时的三维容积数据,其中1970例运用多平面成像模式获取了鼻后三角的冠状面,39例(2.2%)证实为染色体非整数倍畸形(21三体综合征17例,18三体综合征8例,13三体综合征5例,Turner综合征5例,三倍体4例),染色体正常胎儿中鼻骨缺失或发育不良有12/1728(0.7%)例,而在21三体综合征中则占70.6%(12/17),敏感性为70.6%,特异性为99.3%,阳性预测值为50.5%,阴性预测值为99.7%,阳性相似比和阴性相似比分别为101及0.3,因此认为鼻后三角在早孕期检查鼻骨时具有重要意义,尤其在21三体综合征的案例中,从鼻后三角观察的结果几乎与正中矢状面检查无异。

5 早孕期下颌畸形的筛查方法

早在1999年,Paladini D等^[21]通过研究262例12~37孕周正常胎儿的下颌前后径与孕周及头臀长的关系,发现下颌骨前后径随孕周增大而呈线性增大并提出腭指数(the jaw index)这一概念,即下颌骨前后径/头臀长 $\times 100$ 。后Rotten D等^[22]就18~28孕周小下颌畸形及下颌后缩的胎儿进行研究,并提出面下部角(the inferior facial angle, IFA)这一概念,认为在正常胎儿中IFA是恒定的。但是这2个指标较难测量,所以并没有广泛运用到临床之中。

Zalel Y等^[23]测量了一组11~31孕周正常胎儿的下颌骨前后径及左右径,后提出了下颌比(the mandibular ratio, MR)这一概念($MR = 1.7759 - 0.01047 \times \text{孕周}$),这一比值随着孕周的增长而变小。但大多数下颌骨的畸形直至中孕期结构筛查时才被检出,而Paladini D^[24]则指出只要胎位允许,孕10周开始便能观察胎儿下颌骨,而且在11~13⁺⁶孕周

进行NT检查时也应尽可能观察下颌骨发育情况。

Sepulveda W等^[25]运用三维多平面成像技术观察204例11~13⁺⁶孕周胎儿的鼻后三角,发现正常胎儿两侧的下颌骨体部并不相连接,其间存在一间隙——下颌间隙(the mandibular gap),该间隙的宽度与头臀径呈直线相关($y = 0.033x + 0.435$; $R^2 = 0.316$),但在小下颌畸形的胎儿中这一间隙被骨性结构取代,在严重的下颌后缩时由于无法显示正常的下颌骨体部,故亦无法观察此间隙。此方法简单易操作,在鼻后三角平面上不仅能观察下颌骨发育情况,亦能了解上下颌及原发腭的关系以判断有无下颌后缩。

除小下颌及下颌后缩外,尚有一种罕见的无下颌畸形,是下颌骨发育不良中最为严重的情况,此类畸形为面部轮廓发育异常,常伴有耳位置异常,故称无下颌并耳畸形^[26]。Chaoui R等^[27]曾在2011年报告了1例无下颌并耳畸形,合并全前脑畸形的案例,该孕妇并未行早孕期超声检查,在21孕周检查时发现胎儿单眼、无鼻、无口裂及无下颌骨。该畸形多在中孕期检出,有的甚至到了晚孕或者出生后才被发现,而作者提出若孕妇在11~13⁺⁶孕周进行超声检查则极有可能可筛查出畸形,由此可见早孕期超声检查的重要性。

综上所述,胎儿颌面部畸形种类繁多,大部分的畸形都在中孕期结构筛查时检出,但随着早孕期超声检查的普及,越来越多的颌面部畸形在早孕期检查时即可发现^[4]。早孕期超声筛查时,除了二维扫描胎儿颌面部之外,获取颌面部的三维容积数据也同样重要。采用多平面模式对容积数据进行三个正交平面上分析,可大大提高畸形的检出率。其中对冠状面的鼻后三角扫描尤为重要,在此平面除了可以观察鼻骨情况,更可以诊断硬腭裂和部分软腭裂,亦可以评价下颌骨发育情况,判断有无小下颌等畸形。因此在早孕期超声检查时应更全面观察胎儿面部情况,结合二维与三维技术对面部进行评估。

参 考 文 献

- [1] Kypros H, Nicolaides, The 11-13⁺⁶ weeks scan, The Fetal Medication Foundation, 2004.

- [2] 唐静,陈松,冉素真.孕早期超声筛查胎儿颜面部畸形的意义[J].中国医学影像技术,2012,28(10):1890-1893.
- [3] Cicero S, Longo D, Rembouskos G, et al. Absent nasal bone at 11-14 weeks of gestation and chromosomal defects[J]. Ultrasound Obstet Gynecol,2003,22, 31-35.
- [4] 欧阳云淑,孟华,姜玉新,等.产前超声评估胎儿颜面轮廓及相关遗传学疾病[J].中国医学影像技术,2012,28(12):2225-2228.
- [5] Borenstein M, Persico N, Strobl I, et al. Frontomaxillary and manibulomaxillary facial angles at 11+0 to 13+6 weeks in fetuses with trisomy 18[J]. Ultrasound Obstet Gynecol, 2007,30:928-933.
- [6] 陆国辉. 产前遗传病诊断[M].广州:广东科技出版社,2002:265-291.
- [7] Lidral AC, Moreno LM, Bullard SA. Genetic factors and orofacial clefting[J]. Semin Orthod,2008,14(2):103-114.
- [8] 杨晓东,朱社宁,李胜利.超声评价胎儿鼻骨的价值[J].临床超声医学杂志,2006,8(8):490-492.
- [9] 陈秀兰,李胜利.胎儿唇腭裂产前超声筛查与诊断新进展[J].中华医学超声杂志(电子版),2013,10(4):263-266.
- [10] Sepulveda W, Wong AE, Martinez-Ten P, et al. Retronasal triangle: a sonographic landmark for the screening of cleft palate in the first trimester[J]. Ultrasound Obstet Gynecol, 2010,35:7-13.
- [11] Gullino E, Serra M, Ansaldo C, et al. Bilateral cleft lip and palate diagnosed sonographically at 11 weeks of pregnancy [J]. J Clin Ultrasound,2006,34: 398-401.
- [12] Martinez-Ten P, Adiego B, Illescas T, et al. First-trimester diagnosis of cleft lip and palate using three-dimensional ultrasonography[J]. Ultrasound Obstet Gynecol,2012,40(1):40-46.
- [13] Zajicek M, Achiron R, Weisz B, et al. Sonographic assessment of fetal secondary palate between 12 and 16 weeks of gestation using three-dimensional ultrasound[J]. Prenat Diagn,2013, 33(10):1-4.
- [14] Sonek J, Nicolaides KH. Prenatal ultrasonographic diagnosis of nasal bone abnormalities in three fetuses with Down syndrome[J]. Am J Obstet Gynecol,2002,186(1):139-141.
- [15] 王慧芳,林琪,熊奕,等.11~14孕周胎儿颅脑横切面筛查主要颅脑畸形的临床价值[J].中国医学影像技术,2008(6):943-945.
- [16] ISUOG Practice Guidelines: performance of first-trimester fetal ultrasound scan[J]. Ultrasound Obstet Gynecol, 2013, 41:102-113.
- [17] Mazzoni GT Jr, Cabral AC, de Lima Faria MM, et al. Ultrasound evaluation of the fetal nasal bone: what is the most appropriate first-trimester cut-off point for aneuploidy screening? [J]. Irish Journal of Medical Science,2011,180(1):73-77.
- [18] Peralta CFA, Falcon O, Wegrzyn P, et al. Assessment of the gap between the fetal nasal bones at 11 to 13⁺⁶ weeks of gestation by three-dimensional ultrasound [J]. Ultrasound Obstet Gynecol,2005,25:464-467.
- [19] Martinez-Ten P, Adiego B, Perez-Pedreqosa J, et al. First-trimester assessment of the nasal bone using the retrinasal triangle view: a 3-dimensional sonographic study[J]. J Ultrasound Med,2010,29(11):1555-61.
- [20] Adiego B, Martinez-Ten P, Illescas T, et al. First-trimester assessment of the nasal bone using the retronasal triangle view. A prospective study [J]. Ultrasound Obstet Gynecol, 2013,doi: 10.1002/uog.12525. [Epub ahead of print].
- [21] Paladini D, Morra T, Teodoro A, et al. Objective diagnosis of micrognathia in the fetus: The jaw index[J]. Obstet Gynecol,1999,93(3):381-386.
- [22] Rotten D, Levallant JM, Martinez H, et al. The fetal mandible: A 2D and 3D sonographic approach to the diagnosis of retrognathia and micrognathia[J]. Ultrasound Obstet Gynecol,2002,19(2):122-130.
- [23] Zalel Y, Gindes L, Achiron R. The fetal mandible: an in utero sonographic evaluation between 11 and 31 weeks' gestation[J]. Prenat Diagn,2006, 26(2):163-167.
- [24] Paladini D. Fetal micrognathia: almost always an ominous finding[J]. Ultrasound Obstet Gynecol,2010,35:377-384.
- [25] Sepulveda W, Wong A. E, Vinals F, et al. Absent mandibular gap in the retronasal triangle view: a clue to the diagnosis of micrognathia in the first trimester [J]. Ultrasound Obstet Gynecol,2012,39:152-156.
- [26] Rose Rahmani, Marjorie Dixon, David Chitayat. Otocephaly: Prenatal sonographic diagnosis [J]. Ultrasound Med, 1998,17:595-598.
- [27] Chaoui R, Heling KS, Thiel G, et al. Angathia-otocephaly with holoprosencephaly on prenatal three-dimensional ultrasound[J]. Ultrasound Obstet Gynecol,2011,37:745-748.

编辑:陈萍

(收稿日期:2013-08-12)