

马蹄内翻足产前超声诊断及与相关异常分析

相光华 陈燕 耿娟 赵贤哲 简练 王丽敏*

(广东省妇幼保健院 超声科, 广东 广州 510010)

【摘要】 目的 探讨马蹄内翻足(talipes equinovarus, TE)产前超声诊断及其相关异常分析, 为产前咨询及临床处理提供重要依据。**方法** 收集 2020 年 1 月至 2021 年 12 月产后或引产后证实为 TE 的 109 例, 分析其产前超声图像的特征、合并畸形的情况及与染色体相关性的分析。**结果** 109 例 TE 胎儿中, 合并其他系统畸形 42 例(39%), 肢体骨骼系统畸形最常见, 其次依次为心血管、泌尿、颜面、神经、消化、呼吸系统畸形。染色体异常发生率 8%(9/109), 复杂 TE 组高于孤立 TE 组染色体异常检出率($P=0.026$), 差异有统计学意义。双侧 TE 与单侧 TE 染色体异常检出率($P=1.00$), 差异无统计学意义。**结论** TE 合并其他系统畸形概率相对较高, 产前超声发现 TE 时, 应对其他结构全面仔细扫查, 复杂 TE 组染色体异常率增高, 孤立 TE 组染色体异常率相对较低, 仍需要警惕不能忽视。

【关键词】 马蹄内翻足; 染色体; 产前超声; 畸形

【中图分类号】 R445.1

【文献标识码】 A

Prenatal ultrasound diagnosis and related abnormal analysis of talipes equinovarus

Xiang Guanghua, Chen Yan, Geng Juan, Zhao Xianzhe, Jian Lian, Wang Limin*

Department of Ultrasound, Guangdong Women and Children's Hospital, Guangzhou 510010, Guangdong, China

* Corresponding author; Wang Limin, E-mail: 1743390612@qq.com

【Abstract】 Objective To explore the prenatal ultrasound diagnosis and related abnormal analysis of talipes equinovarus (TE). Thus, to provide important evidence for prenatal consultation and clinical management. **Methods** The cases of TE examined by prenatal ultrasound from our hospital between January 2020 and December 2021 were collected to analyze prenatal ultrasonic features, related abnormalities and chromosome results. **Results** In 109 cases, 42 (39%) cases were complicated TE, the most common was limb skeletal abnormalities, followed by cardiovascular malformation, urinary malformation, facial malformation, craniocerebral formation, digestive malformation and respiratory malformation. The incidence of chromosome abnormalities was 8% (9/109). The incidence of chromosome abnormalities in complicated TE was significantly higher than isolated TE group ($P=0.026$), and the difference was statistically significant. There was not statistically significant in the detection rate in bilateral TE and unilateral TE ($P=1.00$). **Conclusion** The probability of TE combined with other system malformations is relatively high. When the TE is found by prenatal ultrasound, other structures should be carefully examined. The probability of complicated TE chromosome abnormalities is increased, while the probability of isolated TE chromosome abnormalities is relatively low, which still needs to be vigilant and cannot be ignored.

【Key words】 Talipes equinovarus; Chromosome; Prenatal ultrasound; Malformation

DOI: 10.13470/j.cnki.cjpd.2022.02.003

* 通信作者: 王丽敏, E-mail: 1743390612@qq.com

基金项目: 广东省医学科学技术研究基金项目(C2019068)

马蹄内翻足(talipes equinovarus, TE)是常见的出生缺陷,其在活产儿中的发病率为1/1000~3/1000,亚洲人群的发病率稍低,约为0.3/1000个活产儿^[1]。本研究总结分析109例TE合并畸形及与染色体相关性分析,为产前咨询、临床处理及指导预后提供了依据及更多信息。

1 资料与方法

1.1 基本资料 收集2020年1月至2021年12月广东省妇幼保健院引产或产后证实为TE的109例。孕妇年龄18~46岁,平均(28 ± 5.0)岁;胎儿孕周13~37周,平均(24.2 ± 4.7)周。

1.2 仪器与方法 应用GE Voluson E6/E8/E10型彩色多普勒超声诊断仪,经腹部探头,频率4~8MHz。按照产前超声系统筛查规范,由1位5年以上的超声医生检查,发现马蹄内翻足,由副主任医师以上职称的医生会诊分析,仔细扫查胎儿是否合并其他结构畸形,动态观察胎儿肢体情况。

1.3 马蹄内翻足的超声诊断标准 足底平面和小腿长轴切面可在同一切面显示,且这种关系持续存在,不随胎动而改变^[2](图1~3)。正常足超声图像(图4、5)。根据TE的是否合并其他异常及TE的侧别进行分组,孤立TE组,复杂TE组;单侧TE组,双侧TE组。本组研究全部病例均进行了染色体核型及微阵列分析。

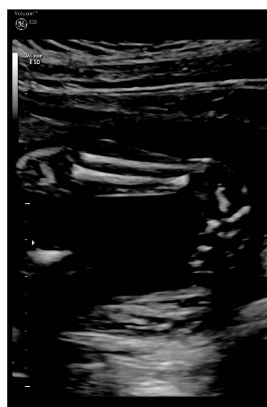


图1 TE的二维图像

1.4 妊娠结局追踪 诊断胎儿TE的病例,建议孕妇行羊水及脐带血穿刺检查,并记录其染色体结果进行分析。妊娠结局来源于电话随访、病例查询及

引产后尸体解剖,记录胎儿性别、产后或引产后是否是马蹄内翻足、马蹄内翻足侧别、马蹄内翻足是否合并其他异常及其染色体结果。



图2 TE的三维图像



图3 引产后TE图像

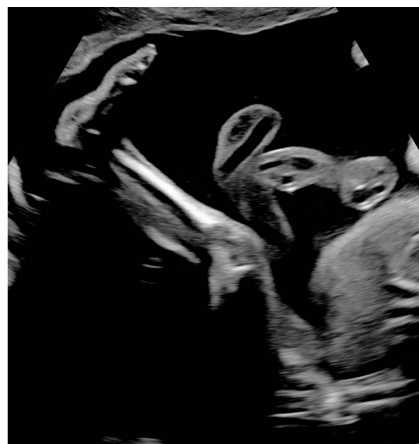


图4 正常足的二维图像

1.5 统计学分析 采用SPSS21.0软件,计数资料以 $n(\%)$ 表示,组间Fisher确切概率法, $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 马蹄足内翻一般情况分析 本研究产后随访

及引产证实 109 例 TE 中, 双侧 TE 54 例, 右侧 TE 36 例, 左侧 TE 19 例; 男胎 61 例, 女胎 48 例; 孤立性 TE 67 例。61 例出生, 1 例出生后死亡。其中 1 例其父亲曾患有马蹄内翻足病史, 6 例引产。复杂性 TE 42 例, 因孕妇无法接受畸形及考虑胎儿预后情况 33 例引产, 11 例出生, 1 例出生后死亡。



图 5 正常足的三维图像

2.2 复杂 TE 组合并其他异常情况分析 42 例复杂 TE 病例中合并 81 个他结构及系统异常。肢体骨骼系统最常见 (32%), 其次依次心血管畸形 (20%)、泌尿系畸形 (17%)、颜面畸形 (13%)、神经系统畸形 (10%)、消化系统及呼吸系统畸形 (均 4%)。

26 例肢体骨骼畸形 包括手姿势异常 9 例 (双手姿势异常、单手姿势异常、双手重叠指, 部分手指缺失), 多发关节挛缩 1 例, 胫腓骨短小或缺如 4 例, 足发育不良或缺如 2 例, 长骨明显短小 2 例, 双膝关节反屈 2 例, 脊柱异常 6 例 (脊柱弯曲度异常 3 例, 半椎体 1 例, 蝴蝶椎各 2 例)。

16 例心血管畸形 包括永存左上腔 1 例, 室间隔缺损 5 例, 下腔静脉离断伴脐静脉引流 1 例, 三尖瓣闭锁 1 例, 法洛四联症 1 例, 主动脉峡部较细 1 例, 心胸面积增大 2 例, 迷走右锁骨下动脉 2 例, 心包积液 2 例, 右位主动脉弓伴镜像分支 1 例。

14 例泌尿系统畸形 包括肾积水 6 例, 多囊肾

1 例, 融合肾 2 例, 尿道闭锁 1 例, 巨膀胱 1 例, 右肾双肾盂 1 例, 输尿管扩张 2 例。

11 例颜面部畸形 包括小下颌 3 例, 舌后坠 2 例, 右眼发育异常 1 例, 唇裂 1 例, 腭裂 1 例。

8 例神经系统畸形 包括小脑发育不良 2 例, 侧脑室扩张 4 例, 室管膜下囊肿 1 例, 脊柱裂 1 例。

3 例消化系统畸形 包括持续性右脐静脉 1 例, 十二指肠梗阻 1 例, 肝囊肿 1 例。

3 例呼吸系统畸形 包括胸腔积液 2 例, 肺囊腺瘤畸形 1 例。

2.3 TE 胎儿染色体异常分析 109 例 TE 胎儿中检出染色体异常的 9 例, 染色体异常检出率 8% (9/109)。复杂 TE 组染色体异常检出率 (17%) 明显高于孤立 TE 组染色体异常检出率 (3%) ($P = 0.026$), 差异有统计学意义。单侧 TE 染色体异常检出率 (7%) 与双侧 TE 染色体异常检出率 (9%) 差异无统计学意义 ($P = 1.00$), 详见表 1。

表 1 TE 分组与胎儿染色体异常的关系

分组	例数 (例)	染色体异常 例数(例)	染色体 异常率(%)	P
是否合并其他畸形				0.026
孤立 TE 组	67	2	0.03	
复杂 TE 组	42	7	0.17	
侧别				1.00
双侧 TE 组	54	5	0.09	
单侧 TE 组	55	4	0.07	

2.4 染色体异常胎儿超声学表现 2 例孤立 TE 组染色体异常: 47, XYY, 2p12 位置发生缺失。7 例复杂 TE 组染色体异常: 3 例非整倍体染色体 (21-三体、18-三体及 XXY), 21-三体合并消化系统异常、鼻骨缺失; 18-三体, GJB2 基因异常, 合并心血管、泌尿系统及肢体 (双手姿势异常) 异常、淋巴管水囊瘤、单脐动脉; XXY, LAMA3 基因异常合并心血管异常。4 例染色体结构异常, 其中 2 例为单一染色体结构异常, 17q24.3 位置发生缺失合并泌尿系统异常、淋巴管水囊瘤, 皮肤水肿; 13q14.12-q14.2 位置发生重复合并双手异常。2 例多发染色体结构异常 (3q26.33-q29 位置发生重复、5p15.33 位置发生缺失; 5p15.33-p12 位置发生重复) 合并泌尿系统及脊柱异常、淋巴管水囊瘤、躯干部皮肤水肿、肠管回声增强; (3p26.1-pter 位置发生缺失、7p14.3-pter

位置发生重复)合并颜面部、心血管及颅脑异常。

3 讨论

TE形成主要原因是跟骨和其他跗骨之间的关系异常,主要受累的跗骨有距骨、跟骨、舟骨及骰骨,从而导致前足内收,跟骨内翻,足底和踝跖屈,在跖、内侧挛缩,使足处于内翻状态。尽管产前超声对跟骨与其他跗骨关系判断很困难,但是根据前足内收内翻的典型图像及其与小腿的关系做出诊断相对容易^[2]。晚孕期、羊水偏少及纵膈子宫引起宫腔受限因素存在时,容易导致胎儿呈足内翻姿势,因此晚孕期、羊水偏少、纵膈子宫等宫腔受限的因素存在时应谨慎诊断胎儿TE。

本组研究病例中,男女比例1.27:1,双侧TE略多于单侧TE,与文献报道一致。随着产前诊断的检查完善及对TE预后的认识,孤立性TE的出生率90%,仅有10%孕妇选择引产。复杂TE组合并多个系统异常,导致引产率高达79%。复杂TE组42例(39%),孤立TE组67例(61%),和文献报道不合并畸形组与合并畸形组的比例8%~80%一致^[3]。相关文献表明,TE常合并肌肉骨骼疾病、关节弯曲综合征、遗传综合征、中枢神经系统畸形、染色体畸形等^[4-7]。本组研究表明TE最常见的畸形是肢体骨骼畸形,依次分别是心血管、颜面、泌尿、中枢神经系统的畸形,消化及呼吸系统畸形也比较常见,Byron等^[8]分析了388例足内翻新生儿的畸形情况,发现合并的结构异常发生率相对较高的依次为骨骼系统、泌尿系统、神经系统等,与本研究结果基本相似。复杂TE组的预后主要取决于其合并其他畸形类型及是否合并染色体异常。产前发现胎儿TE时,对胎儿进行全面系统的扫查。

目前孤立性TE是否需要染色体检查还存在一定的争议。林美芳等^[9]总结了孤立性足内翻组16例(未发现染色体异常),复杂性足内翻组73例(17例染色体异常,染色体异常率23%),孤立性足内翻组与复杂性足内翻组染色体异常率差异有统计学意义,作者观点为孤立性足内翻组不建议常规染色体检查。Malone等^[10]总结孤立性足内翻51例,分析其染色体结果均正常,作者认为孤立性足内翻无需

行常规染色体检查。以上2位作者研究均认为孤立性的足内翻组不会增加染色体异常的风险,不建议有创的产前诊断检查。然而Shipp等^[11]总结孤立性足内翻组68例,4例染色体异常,Shipp等^[11]的研究表明,孤立性的足内翻组存在一定染色体异常的风险。本组研究孤立TE组67例,2例染色体异常,28岁23周,26岁31周双侧TE为排除染色体异常行常规羊水及脐带血穿刺检查,结果提示XYY及2p12位置发生缺失。本研究及Shipp等^[11]的研究表明孤立性TE也存在染色体异常的风险,产前超声不能发现全部的微小结构异常及神经系统功能缺陷^[12],建议孤立性TE行有创染色体检查。

复杂TE组染色体异常包括18-三体、21-三体各1例,5例染色体结构异常包括染色体重复、缺失,本组研究7例染色体异常的病例均引产。非整倍体染色体异常预后差,5例染色体结构异常,胎儿合并多个系统畸形,TE合并多发畸形时建议应尽早行染色体检查,根据染色体结果及胎儿畸形决定是否终止妊娠。

综上所述,产前发现TE时,应对各个系统进行全面仔细的扫查,特别是肢体骨骼系统。应认识到产前诊断的局限性,孤立性TE建议行常规染色体检测,排除染色体异常的可能。有无合并畸形及染色体异常是决定胎儿预后的重要因素。

参考文献

- [1] LOCHMILLER C, JOHNSTON D, SCOTT A, et al. Geneticepidemiology study of idiopathic talipes equinovarus [J]. Am J Med Genet, 1998, 79 (2): 90-96.
- [2] 李胜利, 罗国阳, 胎儿畸形产前超声诊断学[M]. 北京: 科学出版社, 2017: 254-262.
- [3] TOUFAILY MH, WESTGATE MN, HOLMES LB. Congenital talipes equinovarus: frequency of associated malformations not identified by prenatal ultrasound [J]. Prenat Diagn, 2015, 35(3): 254-257.
- [4] NEMEC U, NEMEC SF, KASPRIAN G, et al. Clubfeet and associated abnormalities on fetal magnetic resonance imaging [J]. Prenat Diagn, 2012, 32(9): 822-828.
- [5] TOUFAILY MH, WESTGATE MN, HOLMES LB. Congenital talipes equinovarus: frequency of associated

- malformations not identified by prenatal ultrasound [J]. Prenat Diagn, 2015, 35(3): 254-257.
- [6] VIARIS DE LE SEGNO B, GRUCHY N, BRONFEN C, et al. Pre-natal diagnosis of clubfoot: Chromosomal abnormalities associated with fetal defects and outcome in a tertiary center[J]. J Clin Ultra Sound, 2016, 44(2): 100-105.
- [7] SHARMA R, STONE S, ALZOUABI A, et al. Perinatal outcome of prenatally diagnosed congenital talipes equinovarus [J]. Prenat Diagn, 2011, 31(2): 142-145.
- [8] BYRON-SCOTT R, SHARPE P, HASLER C, et al. A south Australian population-based study of congenital talipes equinovarus [J]. Paediatr Perinat Epidemiol, 2005, 19(3): 227-237.
- [9] 林美芳, 美芳, 谢红宁, 郑菊, 雷婷, 李岚. 足内翻产前超声特征及与染色体异常相关性的分析[J]. 中山大学学报(医学科学版). 2017, 38(2): 292-295.
- [10] MALONE FD, MARINO T, BIANCHI DW, et al. Isolated clubfoot diagnosed prenatally: is karyotyping indicated [J]. Obstet Gynecol, 2000, 95(3): 437-440.
- [11] SHIPP TD, BENACERRAF BR. The significance of prenatally identified isolated clubfoot: is amniocentesis indicated [J]. Am J Obstet Gynecol, 1998, 178(3): 600-602.
- [12] LIAO C, FU F, LI R, et al. Implementation of high-resolution SNP arrays in the investigation of fetuses with ultrasound malformations: 5 years of clinical experience [J]. Clin Genet, 2014, 86(3): 264-269.

(收稿日期: 2022-04-24)

编辑: 宋文颖

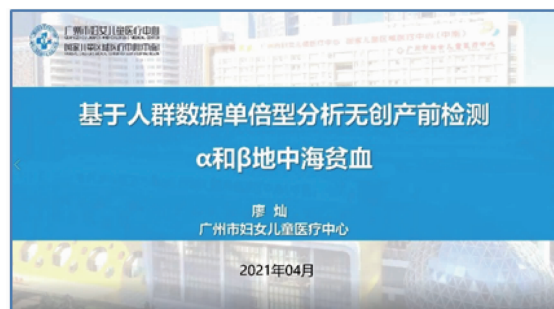
· 视频导读 ·

基于人群数据单倍型分析无创产前检测 α 和 β 地中海贫血

廖灿

(广州市妇女儿童医疗中心, 广东 广州 510623)

DOI: 10.13470/j.cnki.cjpd.2022.02.013



广州市妇女儿童医疗中心的廖灿教授进行了题为“基于人群数据单倍型分析无创产前检测 α 和 β 地中海贫血”的演讲。廖教授首先简述了无创产前检测单基因病的发展历程。指出目前无创检测单病最常用的 2 种技术分别为 Digital PCR 和二代测序,并详细介绍了 2 种技术的优缺点。

单基因病根据遗传方式可分为 X 连锁、常显以及常隐疾病。不同的遗传特点决定了无创检测方式的差异。无创检测常隐疾病的方法主要有相对突变剂量分析 (relative mutation ratio, RMD) 和相对单倍型剂量分析 (relative haplotype dosage, RHDO)。RMD 方法基于特定突变位点分析,直接检测突变位点,分析简单、成本较低,但不能同时检测多个突变;RHDO 方法基于连锁单倍型分析,不受变异类型限制,能同时分析多个基因组区域,但分析方法相对复杂。接着,廖教授分享了与华大基因合作,开发基于人群数据单倍型分析无创地贫检测的成果。在分析的 59 例地中海贫血家系中,成功获得 52 例胎儿基因型,7 例胎儿只获得 1 个单体型,与侵入性产前诊断结果相比,无创检测的准确率高达 99.1%。该技术可同时检测 α 和 β 地中海贫血,检测周期 5~7 天,成本 500~600 元。廖教授团队建立了不依赖于先证者、通过单体型的无创检测地中海贫血的方法,检测周期短、成本低,适用于捕获区域内所有突变检测。