

4 例手部微小畸形胎儿的遗传学分析

杨赛赛^{1#} 程琳^{2#} 邵雨琦^{3#} 卢丹⁴ 杨旭⁵ 康佳玮² 张元珍^{2*} 段洁^{2*}

1. 郑州大学第一附属医院 遗传与产前诊断科, 河南 郑州 450052; 2. 武汉大学中南医院 产科, 湖北 武汉 430071; 3. 浙江大学第四附属医院, 浙江 金华 322200; 4. 武汉大学中南医院 妇产超声科, 湖北 武汉 430071; 5. 武汉市第四医院 运动医学科, 湖北 武汉 430071

【摘要】 目的 对因B超提示“胎儿手部微小畸形”转诊至武汉大学中南医院的胎儿进行产前诊断,旨在探讨该类胎儿的病因,并为该类家系的产前诊断和优生咨询提供依据。**方法** 本文回顾性分析了2020年至2023年间在武汉大学中南医院产前诊断中心通过产前或产后基因检测发现的4例与胎儿手部微小畸形相关的妊娠。我们收集并回顾了这些病例的临床和实验室资料,包括产前超声结果、拷贝数变异(copy number variation sequencing, CNV-seq)和全外显子组测序(whole exome sequencing, WES)以及妊娠结局。**结果** 本文对超声发现的4例胎儿手部细微畸形进行诊断, CNV-seq检测发现1例CNV异常, 3例常染色体显性遗传疾病包括先天性挛缩性蜘蛛指(趾)综合征(congenital contractural arachnodactyly, CCA)、先天性肢体和面部挛缩、肌张力减退和发育迟缓综合征(congenital contractures of the limbs and face with hypotonia and developmental delay, CLIFAHDD)及Schaaf-Yang综合征。经全面的遗传咨询后, 4个家庭均要求引产, 尸检证实了产前诊断的结果。**结论** 对于产前超声提示手部微小畸形的病例进行CNV-seq和WES的联合或序贯检测可以对胎儿及其家系进行准确的遗传学诊断并识别新的致病基因。精确的产前诊断对于告知父母是否继续选择妊娠和妊娠管理、分娩时的治疗甚至宫内治疗, 以及对未来妊娠的复发风险和植入前的基因诊断进行更准确的遗传咨询非常重要。

【关键词】 胎儿手部微小畸形; 超声; 拷贝数变异; 全外显子组测序

【中图分类号】 R714.55

【文献标识码】 B

先天性手指屈曲畸形(congenital camptodactyly)为手指近端指间关节的一种永久性、非创伤性的先天性屈曲畸形。发病率约为1%~2%, 先天性手部畸形的患儿中有手指屈曲畸形的约5%, 占一般先天性畸形的1%, 但实际发生率可能更高^[1]。其致病原因复杂, 常与染色体异常、基因突变等有关且具有较强的遗传异质性, 较多发生在中指、无名指、小指, 也可单独发生在一个手指, 严重的手指屈曲畸形可导致近端指间关节半脱位或全脱位。先天性手指屈曲畸形不仅严重影响患儿手功能的发挥, 而且对患儿的生理和心理发育也有较大影响。因此, 对于受影响的患儿来说, 精确的产前诊断以及了解病因尤为重要, 这有助于临床医生为患儿提供个性化的

治疗方案和建立有效的随访策略。本研究中, 我们报告了4例通过三维超声结合分子遗传学精确诊断的胎儿先天性手指屈曲畸形病例, 并探讨了超声检查以及分子遗传学技术在获得准确的先天性手指屈曲畸形产前诊断中的重要性。

1 研究对象与方法

1.1 研究对象 于武汉大学中南医院产前诊断中心就诊超声提示为先天性手指屈曲畸形的4个病例。4例孕妇均因超声提示先天性手指屈曲伴或不伴其他畸形行介入性产前诊断, 根据孕周进行CNV-seq和WES联合或序贯检测。该研究得到了武汉大学中南医院伦理委员会的批准(2024007k),

DOI: 10.13470/j.cnki.cjpd.2025.03.011

* 通信作者: 张元珍, E-mail: zhangyuanzhen@whu.edu.cn; 段洁, E-mail: jieduan131@hotmail.com

共同第一作者

所有孕妇都签署了知情同意书。

1.2 研究方法

1.2.1 超声检查 使用 GEVoluson E10 彩色多普勒超声诊断仪,利用腹部凸阵探头进行系统和针对性胎儿及附属结构检查,详细观察并记录胎儿异常声像。

1.2.2 拷贝数变异(copy number variation sequencing, CNV-seq) 取 5ml 羊水,经离心、提纯 DNA(提取试剂: DNeasy® Blood &. TissueKit 试剂盒;纯化试剂: Genomic DNA Clean &. Concentrator™-10)、文库构建(可逆末端终止测序法试剂盒)等步骤后,使用 NextSeq CN500(美国 Illumina 公司)进行测序,将下机数据与人类基因组 hg19 版本进行比较分析,根据最新的美国医学遗传学与基因组学学会(American College of Medical Genetics and Genomics, ACMG)^[2] 指南进行致病性判读。

1.2.3 全外显子组测序(whole exome sequencing, WES) 使用 Nextera DNA flex pre-enrichment library prepreagents (Illumina, 美国), IDT 的 Illuminanextera DNA unique dual indexes set A 和 exomepanel-enrichment oligosonly(Illumina, 美国)进行 DNA 片段的制备和杂交捕获。用 Qubit2.0 荧光计(thermofisher scientific, 美国)对 DNA 的浓度进行定量,用 Qseploo™ 全自动核酸蛋白分析仪检测 DNA 片段大小。用 NovaSeq 6000 平台(Illumina, 美国)对 DNA 片段进行 151bp 的双端测序。使用 Burrows-WheelerAligner 工具将测序读数与人类参考基因组(hg19/GRCh37)进行比对,并使用 Picard v1.57 (<http://picard.sourceforge.net/>)去除 PCR 重复片段。使用 Berry Genomics 的 Verita Trekker® Variants Detection System 和第三方软件 GATK (<https://software.broadinstitute.org/gatk/>)进行变体识别。通过使用 Berry Genomics 授权的 ANNOVAR 和 Enliven®进行变体注释和解释。使用 Sorting Intolerant from

Tolerant(SIFT) (<https://sift.bii.a-star.edu.sg/>)和 Polymorphism Phenotyping V2 (<http://genetics.bwh.harvard.edu/pph2/>)进行计算机分析,计算所有临床意义未知的新错义变体的致病指数。根据 ACMG 的遗传变异解释指南对变异进行分类。对 WES 报告的致病性和可能致病性变异,通过 PCR 及 Sanger 测序验证。

3 结果

4 例胎儿临床表现及分子诊断结果汇总表 1。

病例 1: 孕妇 30 岁,孕 1 产 0,孕 23⁺1 周时超声提示胎儿双手呈握拳状,食指、中指及小指叠在无名指之上,观察过程中未见张手动作(图 1A)。此孕妇孕期无并发症,产前无创 DNA 检查(NIPT)低风险,早孕期排畸超声未见明显异常。本研究通过 CNV-seq 检测提示 15q25.1q26.3(GRCh37)区域存在 22.95Mb 重复(chr15: g. 79526624_102476623dup)(图 1C)。该片段包含 ACAN, CHSY1, NR2F2 等 124 个蛋白编码基因或基因片段,其中 35 个 OMIM morbid 基因,根据(American College of Medical Genetics and Genomics, ACMG)遗传变异分类标准与指南^[3],该 CNV 的分类为致病性变异,临床表现包括过度生长、肌张力减退、眼球震颤、生长发育迟缓等。经家系验证,该染色体片段重复为胎儿新发,经过全面的遗传咨询,父母要求引产,尸检显示,引产胎儿双手握拳,右手呈叠指状(图 1B)。

病例 2: 孕妇 28 岁,孕 1 产 0,孕 22⁺3 周时超声提示胎儿 T10~11 椎体排列不规则,椎体较小,横切面分成左右不对称的两半,考虑蝴蝶椎可能;胎儿肱骨长度 40.9mm,大于 95th 百分位数。此孕妇孕期无并发症,NIPT 低风险,早孕期排畸超声未见明显异常。经遗传咨询后发现胎儿父亲双手第 3~5 手指屈曲,上肢外展受限并伴有肘关节挛缩,高颚弓

表 1 胎儿临床表现及分子诊断

病例	孕周	主要临床表现	次要临床表现	分子遗传学检查	遗传模式	妊娠结局
1	22 ⁺ 5	先天性手指屈曲	/	seq[GRCh37] dup(15)(q25.1q26.3)chr15:g. 79526624_102476623dup	/	终止妊娠
2	22	先天性手指屈曲	蝴蝶椎	FBN2(NM_001999.3) c. 3679T>C(p. C1227R)	常显,杂合,父亲	终止妊娠
3	23	先天性手指屈曲	/	NALCN(NM_052867.4) c. 4355T>C(p. L1452S)	常显,杂合,新发	终止妊娠
4	27 ⁺ 2	先天性手指屈曲	羊水过多	MAGEL2(NM_019066.5) c. 1912C>T(p. Q638*)	常显,杂合,父亲	终止妊娠

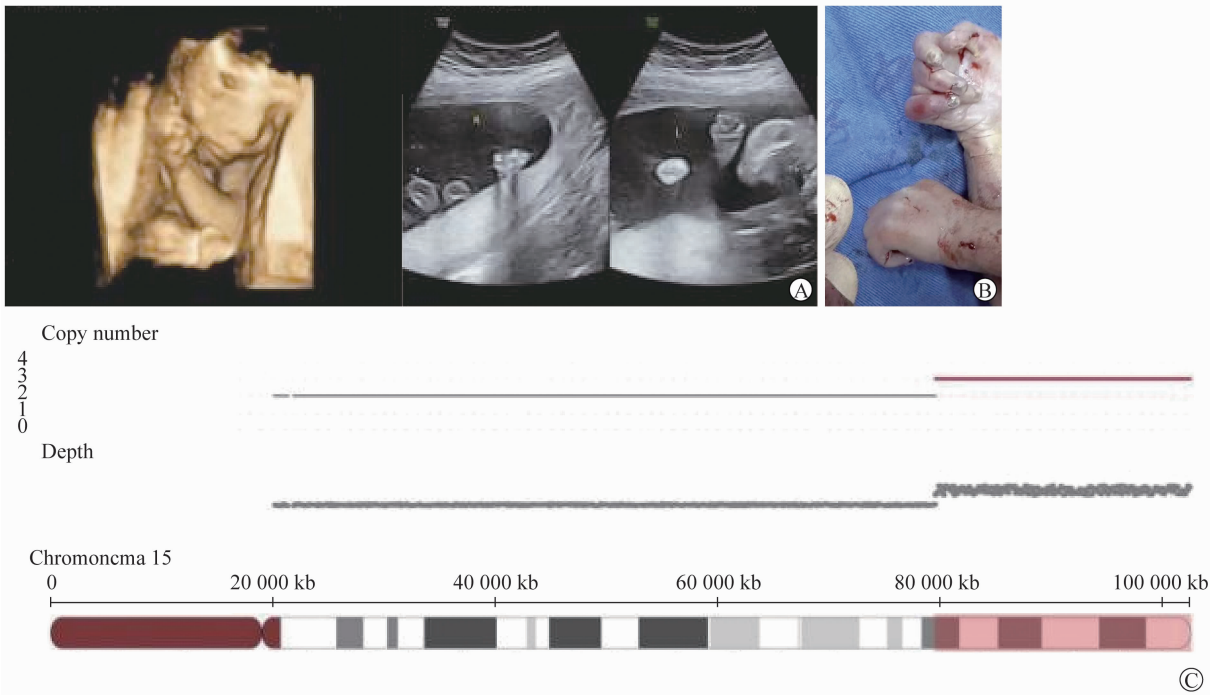


图 1 病例 1 的胎儿临床表型及 CNV-seq 检测结果

A:孕 23⁺¹周超声提示胎儿双手呈握拳状,食指、中指及小指叠在无名指之上,观察过程中未见张手动作;
B:尸检显示引产胎儿双手握拳,右手呈叠指状;C:CNV-seq 检测提示 15q25.1q26.3 区域存在 22.95Mb 重复

及右耳外耳畸形(图 2A)。本研究通过家系 WES 成功鉴定出胎儿及其父亲 *FBN2* 基因(NM_001999.3)中一个新的错义突变 c.3679T>C(p.Cys1227Arg)(图 2C),根据 ACMG 遗传变异分类标准与指南^[2],*FBN2* 基因 c.3679T>C 变异评级为可能致病(PM2_Supporting + PP2 + PP3_Strong + PP4)。*FBN2* 是已知的唯一与先天性挛缩性蜘蛛指(趾)综合征(congenital contractural arachnodactyly, CCA)相关的基因,CCA 是一种罕见的遗传性骨骼系统疾病,临床主要表现为类马凡综合征体征、先天性多发性挛缩、蜘蛛指、脊柱侧凸、胸廓畸形、肌肉发育不全和外耳皱缩等^[4]。

p.C1227R 的突变引起 *FBN2* 基因中第 14 个 cb-EGF 结构域中第 5 个半胱氨酸变为精氨酸,改变二硫键的形成,从而改变了原纤维蛋白-2 结构的完整性和稳定性(图 2D,图 2E)。在获取基因检测结果后该家庭决定引产,引产后,尸检发现胎儿腕关节及踝关节畸形,伴第 2~4 手指指间关节屈曲挛缩,上肢反折;双膝关节挛缩及双足背屈,伴小下颌,低位耳以及耳廓发育异常(图 2B)。根据

Meerschaut^[5]等开发的 CCA 临床评分系统对该家系患者进行评分,胎儿经尸检检查,其 CCA 表型评分为 12 分,胎儿父亲 CCA 表型评分为 13 分(表 2)。虽然该家系的 WES 根据 ACMG 指南提示意义未明,但通过对 *FBN2* 的结构重新分析提示 *FBN2* 基因 c.3679T>C(p.Cys1227Arg)杂合变异是该家系的遗传学病因。

病例 3:孕妇,29 岁,孕 1 产 0,孕 23⁺²周通过胎儿系统超声检查发现胎儿双手呈挛缩状态,手指固定、屈曲,无伸展运动(图 3A)。此孕妇孕期无并发症,

表 2 家系 p.Cys1227Arg 杂合突变的临床表现和 CCA 评分

突变位点的 临床表现	父亲		胎儿	
	+/-	CCA 评分	+/-	CCA 评分
外耳畸形	+	3	+	3
蜘蛛样指	+	3	+	3
手指屈曲	+	3	+	3
屈曲关节	+-	3	+	3
高腭弓	+	1	-	0
脊柱侧凸	-	0	-	0
心血管并发症	-	0	-	0
总分		13		12

注:+,阳性;- , 阴性。

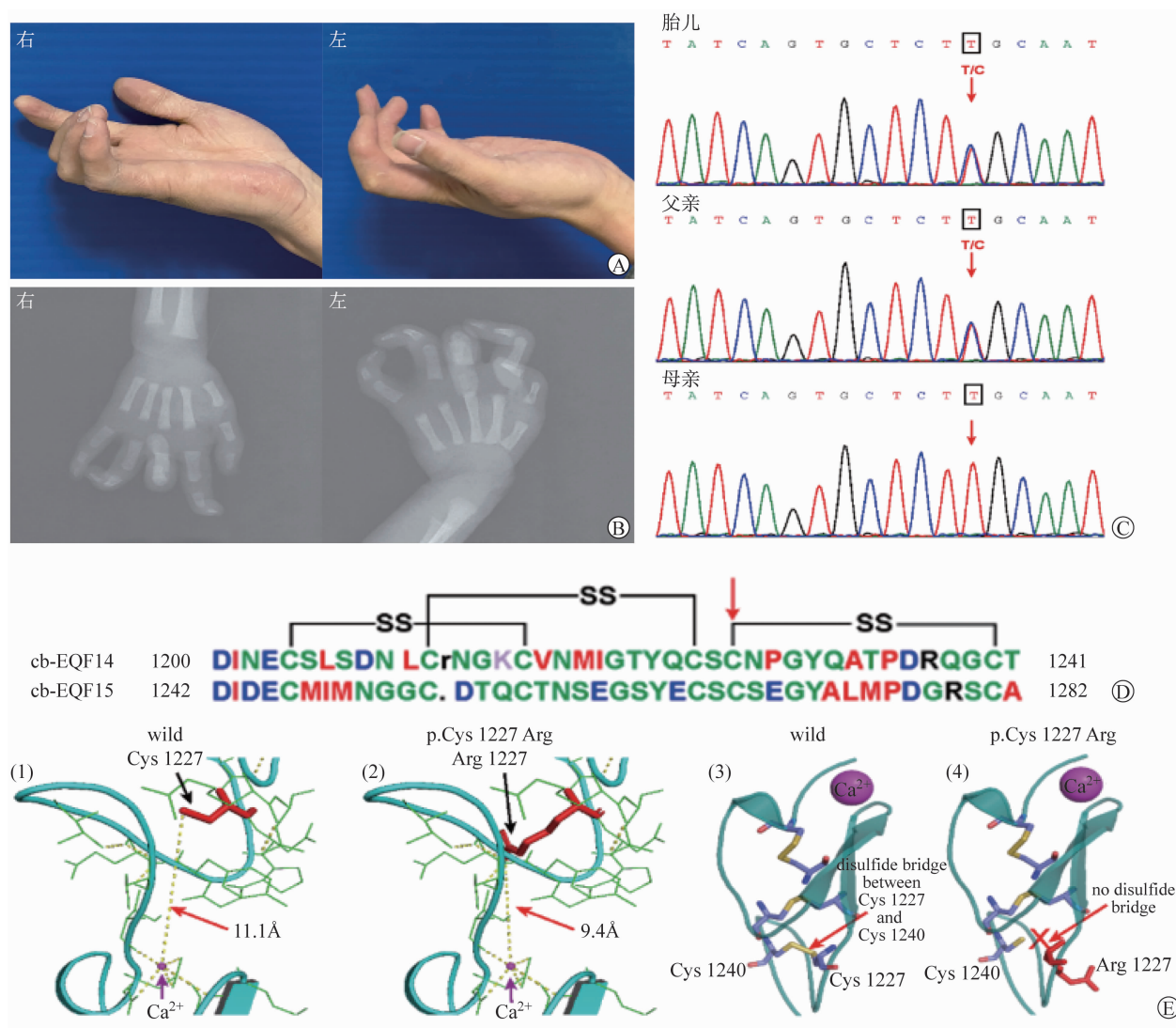


图2 病例2的胎儿临床表型及遗传学检测结果

A: 胎儿父亲双手第3~5手指屈曲; B: 尸检发现胎儿腕关节畸形, 伴第2~4手指指间关节屈曲挛缩; C: 家系 WES 提示

胎儿及其父亲 *FBN2* 基因(NM_001999.3)c.3679T>C(p.Cys1227Arg); D, E: p.C1227R 的突变引起 FBN2

基因中第14个cb-EGF结构域中第5个半胱氨酸变为精氨酸, 改变二硫键的形成

其他产前筛查如 NT、NIPT 和 TORCH 筛查均未见明显异常。本研究通过家系 WES 检测成功鉴定出胎儿 *NALCN* 基因(NM_052867.4)一个新的错义突变 c.4355T>C (p.L1452S)。根据 ACMG 指南, p.L1452S 被归类为可能致病 (PM1 + PM2 + PS2_Moderate + PP2 + PP3) (图 3C)。p.L1452S 突变在群体中发生频率较低, 在 HGMD 数据库中被评估为致病突变, 会导致 CLIFAHDD 综合征。CLIFAHDD 综合征的明显症状包括先天性四肢挛缩、面部畸形特征、肌张力减退、新生儿呼吸窘迫、胃

食管反流和整体发育迟缓, 产后神经影像学常观察到小脑萎缩^[6,7]。

p.L1452S 出现在 *NALCN* 蛋白的离子转运结构域中, 这可能导致 *NALCN* 基因功能的丧失。基于这种突变与观察到的宫内表型之间的强相关性, 胎儿被明确诊断为 CLIFAHDD 综合征。在我们的研究中, 手挛缩是在产前观察到的, 这可以作为 CLIFAHDD 综合征的产前表型。经过全面的遗传咨询, 父母要求引产。尸检显示, 引产胎儿双手的指关节僵硬, 难以伸直, 观察到双手、手腕和手指近端

指间关节屈曲挛缩并伴有畸形的面部特征如耳位低,人中长,小颌等(图 3B)。尸检证实了产前的诊

断,本研究增加了与 CLIFAHDD 综合征相关的胎儿表型。

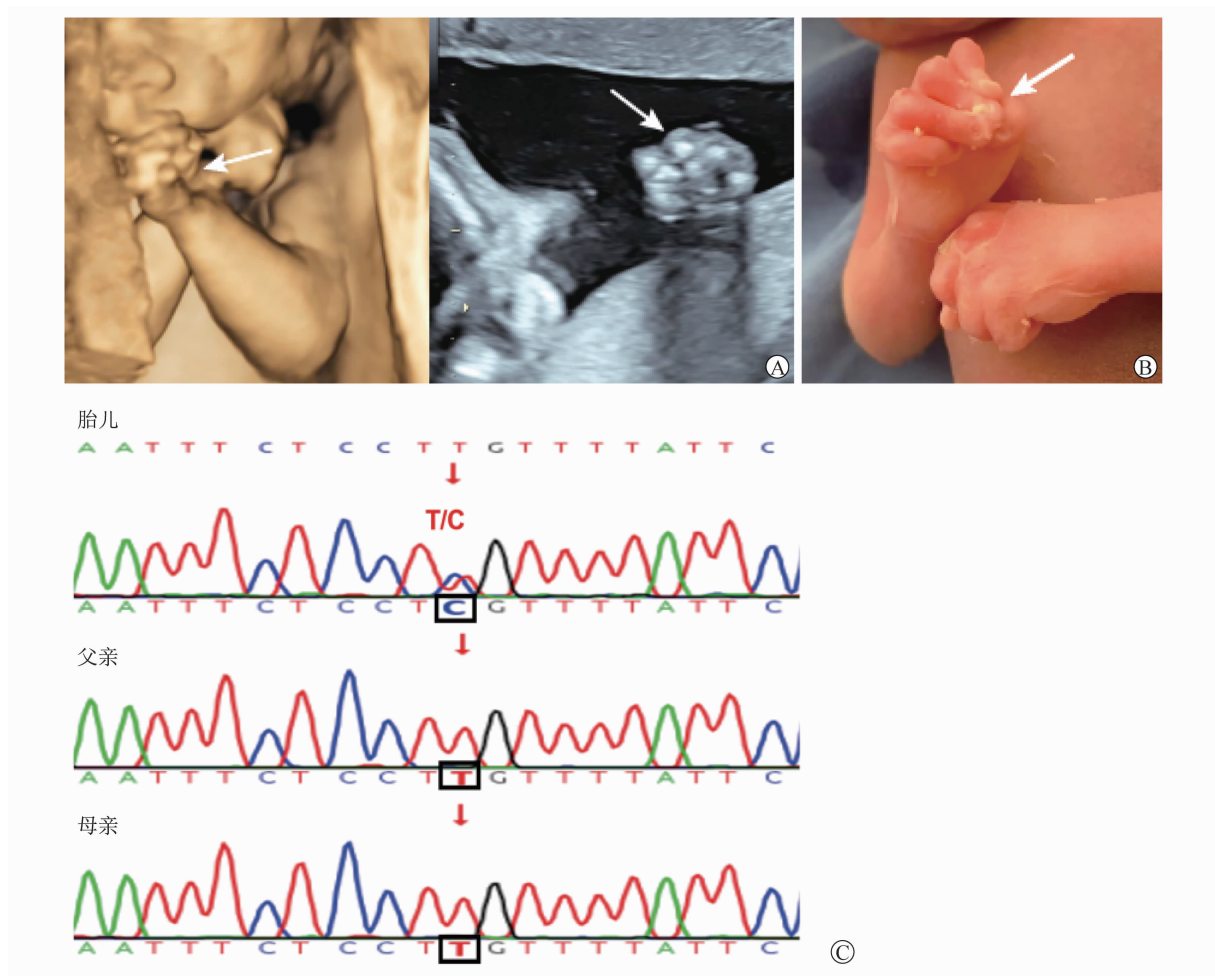


图3 病例3的胎儿临床表型及遗传学检测结果

A:孕 23⁺²周胎儿系统超声检查发现胎儿双手呈挛缩状态,手指固定、屈曲、无伸展运动;B:尸检显示引产胎儿双手的指关节僵硬,难以伸直,观察到双手、手腕和手指近端指间关节屈曲挛缩;C:家系 WES 提示胎儿 NALCN 基因(NM_052867.4) c.4355T>C (p.L1452S)

病例 4:孕妇,29 岁,孕 2 产 1,孕 25⁺¹周通过胎儿系统超声检查发现羊水过多,30⁺⁵周复查超声提示胎儿双手呈握拳状,手指呈“叠指状”,观察过程中左手始终呈握拳状,右手可轻微张开(图 4A)。此孕妇孕期无并发症,NIPT 低风险,早孕期排畸超声未见明显异常。经遗传咨询后发现该家庭第 1 胎孕中期出现羊水过多,未行产前诊断,于 38⁺⁵周因“胎儿窘破”剖宫产一女婴,出生体重 3.2kg,生后肌张力低,哭声不畅,发绀,手指第 2~5 指不能伸直,脚掌后 1/3 可见深皱褶,肌张力减低,病情危重,放弃治疗后夭折。本研究通过家系 WES 检测成功鉴定出胎儿及其父亲 MAGEL2 基因(NM_019066.5) c.

1912 C>T:p.Q638 * 变异(图 4CD),根据 ACMG 指南,p.Q638 * 被归类为致病性变异(PVS1_Strong + PS2_Strong + PM2_Moderate + PS4_Supporting)。在 HGMD 数据库中被评估为致病突变,会导致 Schaaf-Yang 综合征。Schaaf-Yang 综合征是一种罕见的神经发育障碍疾病,患者通常表现为出生前胎动减少,新生儿期肌张力降低,多数患儿存在远端关节挛缩,婴儿期喂养困难、呼吸窘迫等,儿童期存在智力障碍及自闭症谱系障碍等^[8]。经过全面的遗传咨询,该家庭要求引产,尸检显示,胎儿双手握拳状,手指呈“叠指”痉挛样(图 4B)。

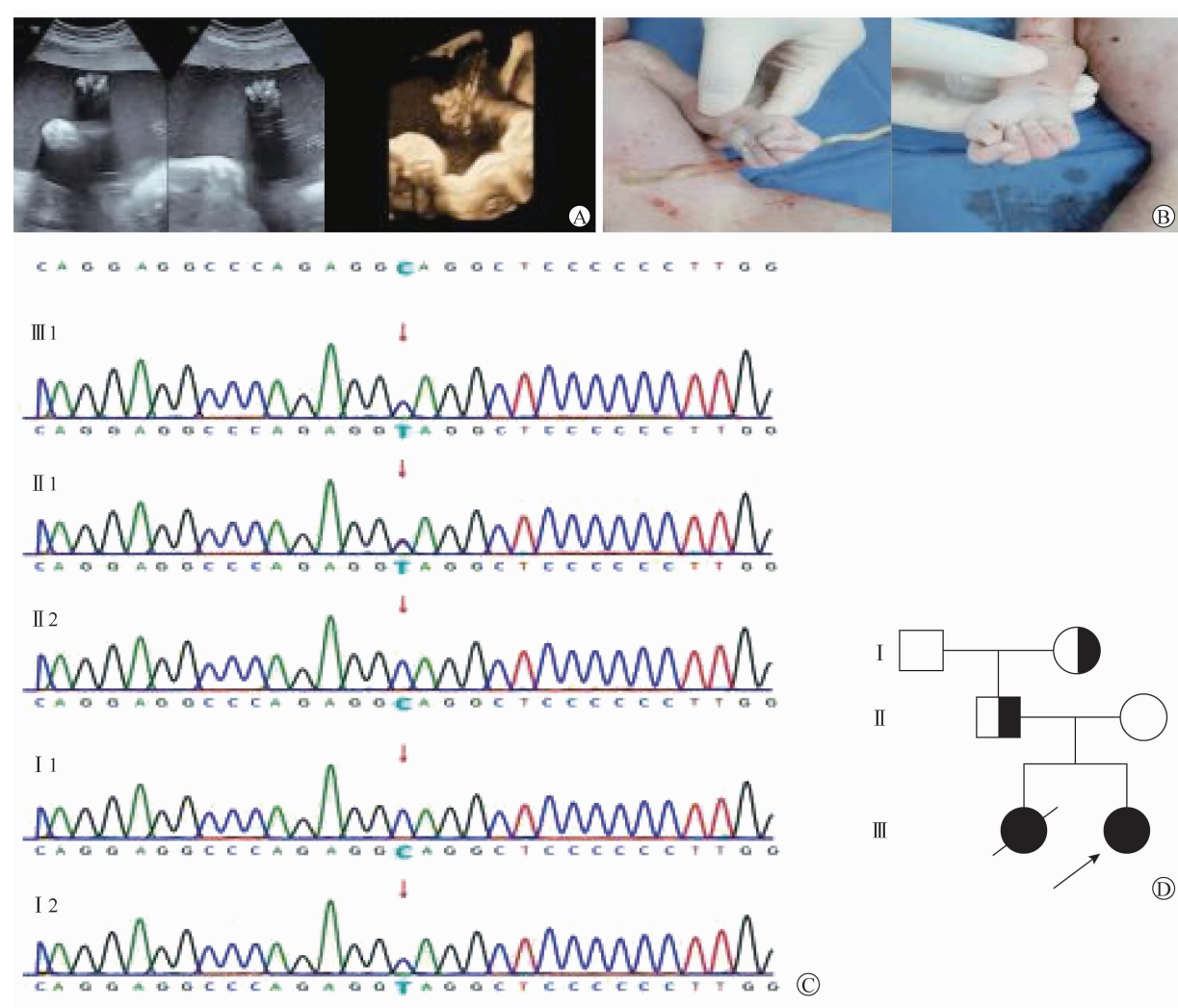


图 4 病例 4 的胎儿临床表型及遗传学检测结果

A:30⁺5 周复查超声提示胎儿双手呈握拳状,手指呈“叠指状”,观察过程中左手始终呈握拳状,右手可轻微张开;
B:尸检显示引产胎儿双手握拳状,手指呈“叠指”痉挛样;CD:家系 WES 提示胎儿及其父系
MAGEL2 基因(NM_019066.5)c.1912C>T;p.Q638* 变异

表 3 文献回顾

病例	孕周 (周)	临床 表现	伴随症状	分子遗传学结果	遗传	妊娠结局	参考 文献
1	20	手指 屈曲	双侧无眼球;复杂先天性心脏 病	STRA6(NM_001142617.1:c.113P3_4delAA).	显性;杂合; 新发	终止	9
2	>28	手指 屈曲	羊水过多;先天性眼球发育异 常	MYH3(NM_002470.3)	显性;杂合; 新发	六天大的婴儿表现出鼻翼发育不 全、人中长、下巴 H 形凹陷、小嘴 呈口哨状、先天性风车翼手位和双 侧重度马蹄内翻足	10
3	23	手指 屈曲	颈部透明层增厚;羊水过多; 长骨和胸部的骨骼异常;腹疝	父系单亲二体 14q12 qter	/	植物人	11
4	28	手指 屈曲	下颌骨发育不全,后缩;眼睛 突出;鼻根宽;面部鲜红斑痣; 腭裂;室间隔缺损	PPL0D2(NM_182943.2)c.1682G>A;p.(Trp561*)	显性;杂合; 新发	出生后死亡	12
5	21	手指 屈曲	多发性畸形;方形头部、肥大、 鼻梁凹陷、小颌畸形	TGFbR2:exon 7 c.1583G>A (p.Arg528His)	显性;杂合; 新发	/	13
6	29	手指 屈曲	羊水过多;小下颌畸形	duplication 1(q23.1q31.1)	/	终止妊娠	14

3 讨论

胎儿肢体畸形发生率高且种类繁多,严重肢体畸形的胎儿出生后会影响到其生存率和生活质量。四肢远端的屈曲畸形虽然发生率高,但是多为散发性病例,其致病原因可能与染色体异常、基因突变、骨发育不良、羊膜带综合征、宫内感染、放射线或致畸药物接触史等有关。这类疾病与神经肌肉疾病有着本质区别,患者的神经肌肉病理均正常,非进行性加重,外科手术治疗效果显著。排除致死类染色体异常、基因突变导致的屈曲畸形,患者的预后较好。因此,对于受影响的患儿来说,精确的产前诊断以及了解病因尤为重要,这有助于临床医生为患儿提供个性化的治疗方案和建立有效的随访策略。

为了探讨胎儿手指屈曲畸形的检出及分子遗传学诊断,表3通过文献复习总结了6例报道产前超声发现胎儿手指屈曲畸形病例的临床表型和相关的遗传学病因^[9-14]。包括本研究报道的4个病例共10个病例中有3个染色体异常病例和7个单基因遗传病,染色体异常病例分别为1号、15号染色体微重复和1个来自父源的14号染色体单亲二倍体;7个单基因突变导致的胎儿手指屈曲畸形病例均为常染色体显性遗传病。

由于胎儿肢体数目多、其内骨骼结构多,各胎儿肢体所处的姿势不一样,目前产前诊断胎儿手足畸形的难度仍较大,早孕期胎儿手常处于张开状态或手指微曲的伸展状态,此时便于超声对手部结构的观察^[15]。随着孕周的增加,胎儿手保持握拳或半握拳状态的时间会延长,拇指与其余四指通常不在同一平面,需多切面连续动态观察,中孕期是胎儿肢体异常筛查的重要孕周^[16]。本研究综述的所有病例中胎儿手指屈曲畸形均于孕中晚期观察到,平均孕周为 (23.78 ± 2.88) 周。

胎儿手指屈曲畸形可单独发生,也可合并其他畸形,较多伴有其他骨骼系统异常出现,如椎体异常,四肢长骨过长或过短或者伴随其他系统如心脏结构畸形、羊水过多等超声异常的情况出现,重视对全身各系统检查可避免漏诊。如本研究中病例1和病例3,孕中期超声提示胎儿双手呈握拳状不伴有

其他超声异常;病例2伴有椎体异常;病例5伴有心脏结构畸形等。有的疾病表型也会呈慢性进展性变化,如本研究中病例4,于孕25周超声提示羊水过多,孕30⁺5周复查超声提示胎儿羊水过多伴手指屈曲畸形;因此,对于单一出现的超声软指标要进行定期随访,必要时行介入性产前诊断。

本研究案例及综述显示手指屈曲畸形多与常染色体显性遗传相关,在遗传咨询过程中需重视询问家族史,及时对家族成员进行溯源分析。如本研究中病例2,遗传咨询过程中发现胎儿父亲表现为蜘蛛指、细指、高腭弓、肘关节轻微挛缩和右侧外耳畸形,经产前WES检测发现胎儿及其父亲FBN2基因中一个新的错义突变c. 3679T>C(p. Cys1227Arg);本研究中病例4,WES成功鉴定出胎儿及其父亲MAGEL2基因(NM_019066.5)c. 1912C>T;p. Q638*变异,考虑到MAGEL2基因属于母源印记基因,母系等位基因高度甲基化,沉默不表达,由非甲基化的父系等位基因表达,因此只有发生在父源性染色体上的变异才导致疾病发生,而父亲自身不会有疾病表型^[8],本家系中父亲无相应临床表型,考虑父亲的变异来源于其母亲,遂行家系追踪,证明该父亲的变异来源于其母亲(图4D)。

对于胎儿手指屈曲畸形仅仅依据超声检查结果很难做出明确的诊断。有些单基因病病程较轻,经过治疗后不影响正常生活。例如FBN2基因突变导致的CCA,不伴有心脏异常的经典CCA预后良好,早期物理治疗可以增加关节活动,减少肌肉发育不良^[11]。有部分胎儿的伴随表型仅限于产后观察,产前超声检查通常无法检测到这些结果或者许多疾病的特征表型可能在产前阶段不存在,例如在没有大脑结构畸形的情况下的智力残疾等,如本研究中的paternal uniparental disomy14q12-qter、NALCN、MAGEL2、STRA6、MYH3、PPLD2、TGFB2染色体或基因变异导致的疾病,常导致严重的预后不良,给家庭带来沉重的心理和经济负担。

总的来说,对于产前超声提示手指屈曲畸形的病例进行CNV-seq和WES的联合或序贯检测可以对胎儿及其家系进行准确的遗传学诊断并识别新的致病基因。精确的产前诊断对于告知父母是否继续

选择妊娠和妊娠管理、分娩时的治疗甚至宫内治疗,以及对未来妊娠的复发风险和植入前的基因诊断进行更准确的遗传咨询非常重要。

利益冲突 所有作者声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] LARNER AJ. Camptodactyly: a 10-year series [J]. *European Journal of Dermatology*; EJD, 2011, 21(5): 771-775.
- [2] RICHARDS S, AZIZ N, BALE S, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology [J]. *Genetics In Medicine: Official Journal of the American College of Medical Genetics*, 2015, 17(5): 405-424.
- [3] RIGGS ER, ANDERSEN EF, CHERRY AM, et al. Technical standards for the interpretation and reporting of constitutional copy-number variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG) and the Clinical Genome Resource (ClinGen) [J]. *Genetics In Medicine: Official Journal of the American College of Medical Genetics*, 2020, 22(2): 245-257.
- [4] TUNÇBILEK E, ALANAY Y. Congenital contractural arachnodactyly (Beals syndrome) [J]. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 2006, 1: 20.
- [5] MEERSCHAUT I, DE CONINCK S, STEYAERT W, et al. A clinical scoring system for congenital contractural arachnodactyly [J]. *Genetics In Medicine: Official Journal of the American College of Medical Genetics*, 2020, 22(1): 124-131.
- [6] CHONG JX, MCMILLIN MJ, SHIVELY KM, et al. De novo mutations in NALCN cause a syndrome characterized by congenital contractures of the limbs and face, hypotonia, and developmental delay [J]. *American Journal of Human Genetics*, 2015, 96(3): 462-473.
- [7] WINCZEWSKA-WIKTOR A, HIRSCHFELD AS, BADURA-STRONKA M, et al. Central apneas due to the CLIFAHDD syndrome successfully treated with pyridostigmine [J]. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 2022, 19(2): 775.
- [8] FOUNTAIN MD, ATEN E, CHO MT, et al. The phenotypic spectrum of Schaaf-Yang syndrome: 18 new affected individuals from 14 families [J]. *Genetics In Medicine: Official Journal of the American College of Medical Genetics*, 2017, 19(1): 45-52.
- [9] MARCADIÉ JL, MEARS AJ, WOODS EA, et al. A novel mutation in two Hmong families broadens the range of STRA6-related malformations to include contractures and camptodactyly [J]. *American Journal of Medical Genetics (Part A)*, 2016, 170A(1): 11-18.
- [10] HEGDE SS, SHETTY MS, RAMA MURTHY BS. Freeman-Sheldon syndrome—prenatal and postnatal diagnosis [J]. *Indian Journal of Pediatrics*, 2010, 77(2): 196-197.
- [11] TOWNER D, YANG SP, SHAFFER LG. Prenatal ultrasound findings in a fetus with paternal uniparental disomy 14q12-qter [J]. *Ultrasound In Obstetrics & Gynecology: the Official Journal of the International Society of Ultrasound In Obstetrics and Gynecology*, 2001, 18(3): 268-271.
- [12] LEAL GF, NISHIMURA G, VOSS U, et al. Expanding the clinical spectrum of phenotypes caused by pathogenic variants in PLOD2 [J]. *Journal of Bone and Mineral Research: the Official Journal of the American Society For Bone and Mineral Research*, 2018, 33(4): 753-760.
- [13] CHUNG BHY, BRADLEY T, GROSSE-WORTMANN L, et al. Hand and fibrillin-1 deposition abnormalities in Loeys-Dietz syndrome—expanding the clinical spectrum [J]. *American Journal of Medical Genetics (Part A)*, 2014, 164A(2): 461-466.
- [14] ABOURA A, COULOMB-L'HERMINÉ A, AUDIBERT F, et al. De novo interstitial direct duplication 1(q23.1q31.1) in a fetus with pierrero bin sequence and camptodactyly [J]. *American Journal of Medical Genetics*, 2002, 108(2): 153-159.
- [15] LUCHI C, SCHIFANO M, SACCHINI C, et al. Detailed fetal anatomy assessment in the first trimester at 11, 12 and 13 weeks of gestation [J]. *The Journal of Maternal-fetal & Neonatal Medicine*, 2012, 25(6): 675-678.
- [16] 魏卓君, 田瑞霞, 朱有志, 等. 连续顺序追踪超声法诊断早中孕期胎儿肢体异常及图像分析 [J]. *中华医学超声杂志(电子版)*, 2017, 14(8): 618-625.

(收稿日期: 2025-05-13)

编辑: 姚红霞