

足内翻产前超声特征及与染色体异常相关性的分析

林美芳, 谢红宁, 郑菊, 雷婷, 李岚

(中山大学附属第一医院 超声科, 广东 广州 510080)

摘要:【目的】总结足内翻胎儿产前超声特征及其合并染色体异常情况,分析决定预后的独立因素以提供产前咨询的资料。【方法】收集2010年1月1日至2015年10月30日产前超声诊断为足内翻并经产后或引产后证实的病例89例,其中不合并畸形16(18.0%)例,合并畸形73(82.0%)例。总结其合并其他畸形的情况,精确概率法分析与染色体核型异常的关系,Logistic回归分析影响预后的独立因素。【结果】合并畸形最多为骨骼系统的其他畸形,共35例(47.9%),其次神经系统畸形30例(41.1%)。60例(不合并畸形组11例,合并畸形组49例)行染色体检查,合并畸形组染色体异常概率(17/49, 34.7%)高于不合并畸形组(0/11, 0%)($P = 0.03$)。染色体异常以18三体多见(8/17, 47.1%)。无合并畸形组生存率(8/16, 50.0%)与合并畸形组足内翻生存率(1/73, 1.3%)差异有统计学意义($P = 0.03$)。有、无合并畸形是影响临床结局独立因素($P = 0.01$),合并其他畸形足内翻预后不良[OR = 11.9(95% CI: 1.8~80.1)]。【结论】足内翻胎儿合并的畸形以骨骼系统其他畸形最常见;有、无合并畸形是影响预后的独立因素。足内翻合并其他畸形时染色体异常率高于不合并畸形,其中染色体异常以18三体多见;不合并其他畸形时,染色体风险较低,可不建议行染色体检查。

关键词:足内翻;产前诊断;染色体;超声

中图分类号:R774.53

文献标志码:A

文章编号:1672-3554(2017)02-0291-05

Prenatal Sonographic Characteristics of Clubfoot and Relationship with Chromosomal Abnormalities

LIN Mei-fang, XIE Hong-ning, ZHENG Ju, LEI Ting, LI Lan

(Department of Ultrasound, The First Affiliated Hospital, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510080, China)

Corresponding to: XIE Hong-ning, E-mail: hongning_x@126.com

Abstract: 【Objective】 To evaluate the incidence of chromosomal abnormalities and associated abnormalities in prenatally diagnosed clubfoot, and to determine the prognostic factors as well. 【Methods】 A total of 89 fetuses with clubfoot diagnosed during January 2010 to October 2015 in prenatal ultrasound scan and confirmed postnatally or by autopsy, were selected, within which 16 (18.0%) cases were without other abnormalities and 73 (82.0%) cases were with other abnormalities. The associated abnormalities were identified, the correlation with chromosomal abnormalities were analyzed with Fisher analysis and the factors affecting the outcomes were determined with Logistic regression analysis. 【Results】 Among associated abnormalities, the skeletal abnormalities besides the clubfoot were the most frequently associated anomalies (35, 47.9%), and the central nervous abnormalities followed secondly (30, 41.1%). A chromosomal abnormality, with trisomy 18 being the most frequently detected, was identified in 34% (17/49) of the clubfoot fetuses with other anomalies, whereas none of chromosomal abnormality was identified in 11 fetuses without other anomalies, a significant different rate of aberrant chromosome noted ($P < 0.001$). The survival rate of clubfoot fetuses without other anomalies was higher than that of clubfoot fetuses with other anomalies (50.0% vs 1.3%, $P = 0.03$). The conditions of with or without associated anomalies were the independent prognostic factors ($P = 0.01$), the clubfoot fetuses associated with other anomalies had poor outcomes [OR = 11.9 (95% CI: 1.8, 80.1)]. 【Conclusion】 Skeletal abnormalities besides the clubfoot were the most frequently associated anomalies. The condition of with or without associated anomalies is the independent prognostic index for fetuses with

收稿日期:2016-12-17

基金项目:国家自然科学基金面上项目(81571687);广东省医学科学研究基金项目(A2016006)

作者简介:林美芳, 博士, 主治医师; 谢红宁, 通信作者, 研究方向: 产前超声诊断, E-mail: hongning_x@126.com

clubfoot. Aneuploidy were more commonly in clubfoot fetuses with associated abnormalities than in those without other abnormalities. No indication for karyotyping suggests for the clubfoot fetuses without other abnormalities due to the low incidence of associate chromosomal anomalies.

Key words: clubfoot; prenatal diagnosis; chromosome; ultrasonography

[J SUN Yat-sen Univ(Med Sci), 2017, 38(2):291-295]

足内翻是产前筛查常见的脚踝关节的先天畸形,尽管发生率达新生儿的1/1 000^[1-4]。然而,大部分对于产前诊断足内翻的结局追踪研究的样本量较小,对足内翻与染色体核型的关系及其预后的研究较少,无法满足遗传咨询所需信息。为此,我们总结了89例足内翻病例的临床结局,分析足内翻与染色体异常的关系,探讨影响预后的可能因素,以期临床咨询提供有用的信息。

1 材料与方法

1.1 研究对象

来自2010年1月1日至2015年10月30日期间在我院妇产超声检查室行常规产前系统超声筛查及外院可疑胎儿异常而转诊会诊的孕妇,共63 286例次。孕妇年龄(18~49)岁,中位数年龄28岁,孕周13~35周,中位数孕周为24周。

1.2 仪器与方法

采用E8\E6\Voluson 730(美国GE公司)三维彩色多普勒超声诊断仪,探头频率3.5~5 MHz。由2位具有5年以上产前超声筛查经验的医师行超声检查并对发现异常病例进行会诊分析。系统扫查胎儿全身结构,了解有无合并结构异常,动态观察胎儿肢体的情况。

1.3 胎儿足内翻的超声诊断标准

胎儿胫腓骨长轴切面显示的同时可以显示足背或足底,足从踝部起偏移中线,向内侧弯曲、翻转,并固定在此位置上,且动态观察姿势无改变以排除体位性的足内翻(图1)^[1,4]。

1.4 临床追踪

经产前筛查诊断为足内翻的病例,建议孕妇行羊膜腔或脐带穿刺,抽取羊水或脐血检查胎儿染色体,并记录结果;临床结局的追踪部分来自引产后尸解结果,部分电话或查阅病例追踪,重点是记录临床结局、分娩孕周、胎儿的性别、足内翻的有无及侧别、染色体情况。

1.5 染色体分析

对所纳入的研究对象,在超声介导下行羊膜腔穿刺术(16~24周)或脐带穿刺术(>24周),获得羊水或脐血按常规进行细胞培养、染色体制备、G显带及染色体核型分析。染色体核型按《人类细胞遗传学国际命名体制(ISCN)》描述。

1.6 统计学方法

足内翻的不同类型及不同侧别合并染色体异常概率的比较用 χ^2 检验或Fisher确切概率法, P 值小于0.05时差异具有统计学意义;影响临床预后的分析用多因素Logistic逐步进入法。



A: Two dimensional ultrasound image of clubfoot; B: Three dimensional ultrasound image of clubfoot; C: The pathological finding confirming the prenatal diagnosis of clubfoot.

图1 足内翻产前超声及引产后图像

Fig.1 Prenatal ultrasound image of clubfoot and autopsy confirming the prenatal diagnosis

2 结果

2.1 一般情况

2010年1月1日至2015年10月30我院产前超声检查诊断足内翻病例共117例, 占总检查例数63 286的0.01%。117例中有完整追踪结果的共有89例, 此89例最早诊断孕周13周, 最晚35周, 中位数孕周24周。其中男胎67例, 女胎22例, 男女比例3.04/1。

2.2 合并其他畸形的情况

依据有/无合并其他的异常分两组, 不合并畸形组16(18.0%)例, 合并畸形组73(82.0%)例。合并的畸形累及的系统见表1。最多为骨骼系统35例(35/73, 47.9%), 其中以合并手异常为多(24例); 其次神经系统异常30例(30/73, 41.1%), 包括脊柱裂、胼胝体缺失、Dandy-walker畸形; 以后依次心血管异常26例(26/73, 35.6%); 胃肠道异常19例(19/73, 26.0%); 泌尿系统异常16例(16/73, 21.9%); 呼吸系统11例(11/73, 15.1%)。

表1 足内翻所合并其他畸形的所属系统
Table 1 Body systems of associated structural abnormalities in the fetuses with clubfoot

Body systems	n (%)
Musculoskeletal system	35 (47.9.0)
Nervous system	30 (41.1)
Cardiovascular system	26 (35.6)
Gastrointestinal system	19 (26.0)
Urogenital system	16 (21.9)
Respiratory system	11 (15.1)

2.3 足内翻与染色体的关系

89例病例中60例(不合并畸形组11例, 合并畸形组49例; 单侧22例, 双侧38例)行染色体核型检查者, 其中染色体异常17例, 均为合并畸形组, 包括18三体8例, 21三体3例, 13三体1例, 3号染色体部分三体1例, 臂间倒位1例[46, XX, inv(9)(p13q13)], 易位2例: 染色体核型分析结果分别是[46, XX, der(21)(21qter→21p12::10q21→10qter)], [46, X, t(x; 14)(q27; q12)][5]/46, XX [35]}, 缺失1例[46, XX, -10+der(10)](图2)。11例不合并畸形组未发现染色体异常。合并畸

形组染色异常概率(17/49, 34.7%)明显高于不合并畸形组(0/11, 0%; $P = 0.03$, 表2)。22例单侧足内翻病例中5例染色体异常(5/22, 22.7%), 38例双侧足内翻病例中12例染色体异常(12/38, 31.5%), 单/双侧足内翻合并染色体异常概率无显著差异($P = 1.0$, 表3)。

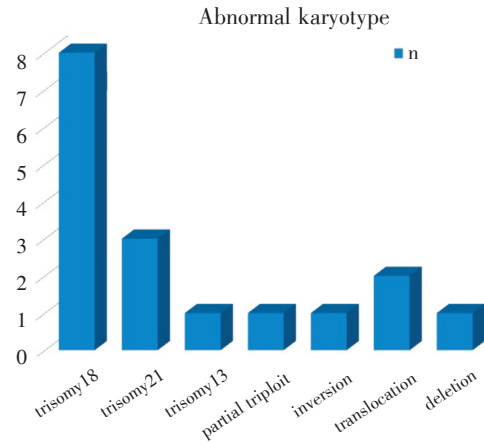


图2 17例足内翻胎儿合并染色体异常的核型分析
Fig.2 The spectrums of abnormal karyotype

表2 合并畸形组与不合并畸形组染色体异常的差别
Table 2 The different incidence of chromosome aberration between clubfoot fetuses with and that without other anomalies (n)

Conditions of chromosome	Normal	Abnormal	Total
Fetuses without other anomalies	11	0	11
Fetuses with other anomalies	32	17	49
Total	43	17	60

$P = 0.04$

表3 单/双侧足内翻合并染色体异常率
Table 3 The incidence of chromosome aberration of bilateral and unilateral clubfoot fetuses (n)

Conditions of chromosome	Normal	Abnormal	Total
Unilateral	17	5	22
Bilateral	26	12	38
Total	43	17	60

2.4 足内翻的临床结局及临床预后影响因素分析

至本文章写作时, 本组病例追踪时间中位数为5个月(1个月~60个月)。89例病例其中引产64例, 死胎4例及新生儿死亡2例(此6例均为合

并畸形组)。存活9例,其中合并畸形组1例,不合并畸形组8例,此8例新生儿除1例需手术治疗,1例行石膏固定,其余6例均手法纠正;而合并畸形组1例未予治疗。无合并畸形组生存率(8/16, 50.0%)与合并畸形组足内翻生存率(1/73, 1.3%)差异有统计学意义($P = 0.03$)。对影响临床结局的多因素(染色体正常与否、有无合并畸形、足内翻侧别)回归分析显示,临床结局仅与有、无合并畸形有关联性,合并其他畸形足内翻胎儿的临床结局不良[OR = 11.9(95% CI: 1.8, 80.1), $P = 0.01$]。

3 讨论

目前研究对无合并其他畸形足内翻是否需常规染色体检查有两种意见。Malone等^[5]总结了无合并其他畸形的足内翻病例51例,分析染色体结果发现均正常,作者认为若经仔细产前超声筛查已排除其他的结构畸形,对于无合并畸形的足内翻无需常规染色体检查。在Benjamin Viaris de le Segno等^[6]的研究,作者比较了有、无合并畸形的足内翻胎儿染色体结果,发现45例不合并畸形的足内翻胎儿中仅有1例染色体异常(1/45, 2.2%),而33例合并其他畸形的胎儿染色体异常率为(10/33, 30.3%),两组病例的染色体异常有显著差异,作者建议对产前筛查不合并畸形的足内翻胎儿无须常规行染色体的检查,但合并畸形的足内翻则需考虑染色体检查。此研究结果与我们的相同。然而,对于不合并畸形的足内翻是否需常规行染色体检查的也有持相反意见:Shipp等^[7]总结了产前诊断不合并其他畸形的68例,发现有4例染色体结果异常,分别是47, XXY; 47, XXX; 18三体及21三体;另外Offerdal等^[8]的研究也发现的2例不合并畸形的足内翻分别是21三体(47, XXY)。上述作者认为超声无法完全筛查出合并的畸形,建议对超声提示的不合并畸形的足内翻常规行染色体检查。然而,分析上述两个研究的病例超声检查中位数孕周分别是15~16周及18周,为非适宜的筛查孕周,影响超声检查的准确性;而且2例产前超声发现足内翻而不合并其他畸形的21三体及18三体,其实产后发现合并了肾发育不良及重叠指;均表明了两个研究的产前超声筛查的准确性较低。此两篇文章均为较早期的研究,与当时产前筛查技术的水平还刚发展、对染色体异常的

相关的超声软指标及结构畸形的超声诊断水平还有限有关。近年来,随着产前超声仪器设备的发展及产前筛查技术的进步,胎儿畸形检出率提高,有文献报道合并其他畸形的检出率于2002~2013年甚至达到100%^[4];而本组病例及Benjamin Viaris de le Segno的研究,中位数孕周分别为24周及23周,为适宜筛查孕周,更确保了筛查出其他畸形的准确性。因此我们认为,目前对经中孕期系统超声筛查而诊断的不合并其他畸形的足内翻,无需常规行介入性产前染色体检查。

足内翻病例根据是否合并其他畸形而分成两种类型,研究表明产前超声检查能有效地将合并畸形或不合并畸形这两种类型鉴别^[3-4]。能否识别是否合并畸形对足内翻临床预后判断有重意义^[9]。我们的研究表明是否合并畸形否是判断预后的独立因素。文献报道不合并畸形组及合并其他畸形组的比例大约8%~80%^[4]。本组病例不合并畸形16(18.0%)例,合并畸形73(82.0%)例,合并畸形组比例较其他文献报道高。这与我们是胎儿筛查会诊中心有关。因此,本组病例的是否合并其他畸形的比例不能真正反映低危人群足内翻合并其他畸形的发生率。常见合并的其他异常包括了染色体的异常、基因综合征及骨骼系统、神经系统异常^[3-4,6,9]。Byron等^[10]研究目前最大样本量的回顾分析388例足内翻新生儿的相关异常,发现合并异常最常见的依次为骨骼系统、泌尿系统、神经系统的异常,与我们的结果相似。因此产前超声筛查若发现足内翻,必须仔细扫查骨骼系统、神经系统及超声软指标,以排除可能合并的其他畸形。

本研究的不足之处在于:因为不是每一个胎儿均进行基因及染色体的检查,因此,对合并其他畸形组病例无法完全进行病因学归类。另外,由于本组病例选择性终止妊娠的比例高,可能会影响临床预后分析。

总之,我们的研究表明足内翻胎儿最常合并的畸形为骨骼系统及神经系统的异常。足内翻不合并其他异常时,染色体风险较低,可不建议行染色体检查。有无合并其他畸形决定足内翻胎儿的预后。

参考文献

- [1] Liao H, Cai A, Wang B, et al. Value of the fetal plan-

- tar shape in prenatal diagnosis of talipes equinovarus [J]. *J Ultrasound Med*, 2012, 31(7):997-1002.
- [2] Dodwell E, Risoe P, Wright J. Factors associated with increased risk of clubfoot: a norwegian national cohort analysis[J]. *J Ped Orthopedics*, 2015, 35(8):e104-109.
- [3] Nemeč U, Nemeč SF, Kasprian G, et al. Clubfeet and associated abnormalities on fetal magnetic resonance imaging[J]. *Prenat Diagn*, 2012, 32(9):822-828.
- [4] 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.
- [5] Malone FD, Marino T, Bianchi DW, et al. Isolated clubfoot diagnosed prenatally: is karyotyping indicated [J]. *Obstet Gynecol*, 2000, 95(3):437-440.
- [6] Viaris de le Segno B, Gruchy N, Bronfen C, et al. Prenatal 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] Shipp TD, Benacerraf BR. The significance of prenatally identified isolated clubfoot: is amniocentesis indicated[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 1998, 178(3):600-602.
- [8] Offerdal K, Jebens N, Blaas HG, et al. Prenatal ultrasound detection of talipes equinovarus in a non-selected population of 49314 deliveries in Norway [J]. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2007, 30(6):838-844.
- [9] Sharma R, Stone S, Alzouebi A, et al. Perinatal outcome of prenatally diagnosed congenital talipes equinovarus[J]. *Prenat Diagn*, 2011, 31(2):142-145.
- [10] 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.

(编辑 王晓鹰)

(上接第 290 页 from page 290)

- diagnosis [J]. *J Magn Reson Imaging*, 2007, 25(3):502-510.
- [9] 钟琦,崔凤. 乳腺MRI对不同类型黏液腺癌的诊断价值[J]. *中国临床医学影像杂志*, 2016, 27(2):94-97.
- [10] Kawashima M, Tamaki Y, Nonaka T, et al. MR imaging of mucinous carcinoma of the breast [J]. *Am J Roentgenol*, 2002, 179(1):179-183.
- [11] 曲宁,罗娅红,李森. 乳腺单纯型黏液癌 MR 影像学表现[J]. *中国医学影像技术*, 2016, 32(1):67-70.
- [12] Woodhams R, Kakita S, Hata H, et al. Diffusion-weighted imaging of mucinous carcinoma of the breast: evaluation of apparent diffusion coefficient and signal intensity in correlation with histologic findings [J]. *Am J Roentgenol*, 2009, 193(1):260-266.
- [13] Maeda M, Matsumine A, Kato H, et al. Soft-tissue tumors evaluated by line-scan diffusion-weighted imaging: influence of myxoid matrix on the apparent diffusion coefficient [J]. *J Magn Reson Imaging*, 2007, 25(6):1199-1204.
- [14] 徐慧,贾文霄,周梅. 乳腺癌动态增强MRI表现与病理、分子预后指标的相关性分析[J]. *中国医学影像学杂志*, 2011, 19(2):121-128.
- [15] Komaki K, Sakamoto G, Sugano H, et al. Mucinous carcinoma of the breast in Japan. A prognostic analysis based on morphologic features [J]. *Cancer*, 1988, 61(5):989-996.

(编辑 王晓鹰)