胎儿畸形超声表型与基因异常病例分享

解放军总医院第一医学中心超声科
汪龙霞

病例一

孕妇2014年、2017年两次剖宫产（羊水少、疤痕子宫），新生儿均出现腿和胳膊不能伸直，手腕下垂，四肢活动时伴关节声响，手以及全身部分皮肤不展等症状。两新生儿出生后一个月内均夭折。

第二次异常胎儿

病史

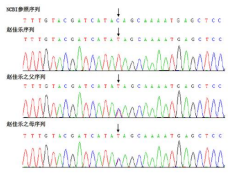
虽然两次异常新生儿表型一样，但是第一次未留可以检测的标本，第二次新生儿检测结果见后

病历

姓名	基因	变异类型	核酸变异	氨基酸变异	生物学危害性
赵佳乐	GORAB	纯合	c.844C>T (exon3)	p.Q282X, 11S	较高（无义突变可能会导致蛋白翻译提前终止）
赵佳乐之父	GORAB	杂合	c.844C>T (exon3)	p.Q282X, 11S	较高（无义突变可能会导致蛋白翻译提前终止）
赵佳乐之母	GORAB	杂合	c.844C>T (exon3)	p.Q282X, 11S	较高（无义突变可能会导致蛋白翻译提前终止）

第二次分娩新生儿脐血基因检测结果1

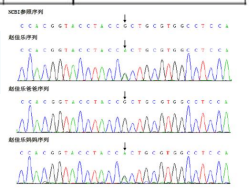
GORAB纯合突变关联疾病：骨结构不良性老年状皮肤病(OMIM:231070),AR



姓名	基因	变异类型	核酸变异	氨基酸变异	生物学危害性
赵佳乐	HSPG2	杂合	c.9269(exon70)G>A	P.R3090H	可能有害((基于蛋白结构预测))
赵佳乐爸爸	HSPG2		c.9269(exon70)G野生型		
赵佳乐妈妈	HSPG2	杂合	c.9269(exon70)G>A	P.R3090H	可能有害((基于蛋白结构预测))

第二次分娩新生儿脐血基因检测结果2

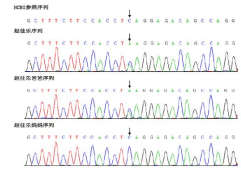
HSPG2复合杂合突变



姓名	基因	变异类型	核酸变异	氨基酸变异	生物学危害性
赵佳乐	HSPG2	杂合	c.3794-3(IVS30)C>A		可能有害(基于剪贴位点预测)
赵佳乐爸爸	HSPG2	杂合	c.3794-3(IVS30)C>A		可能有害(基于剪贴位点预测)
赵佳乐妈妈	HSPG2		c.3794-3(IVS30)C野生型		

第二次分娩新生儿静脉血基因检测结果2

HSPG2复合杂合突变



7

- HSPG2基因关联疾病及其遗传方式：Schwartz-Jampel综合征1（软骨营养障碍性肌强直）(OMIM:255800),AR;Silverman-Handmaker综合征(OMIM:224410),AR
- 临床表型：睾丸大小减小;面部扁平;脸颊饱满;嘴唇振起;睑裂狭小;短颈;嘴窄;不规则排列的长睫毛;小颌畸形;颧骨平坦;上睑下垂;近视;小角膜;白内障;低位耳;耳轮褶皱过多;反射减弱;智力障碍;骨骼成熟延迟;股骨骨骺异常;**脚趾屈曲挛缩;**冠状位脊柱裂;骨质减少;髋挛缩;干骺端变宽;髋内翻;**手关节挛缩;**先天性髋关节脱位;脊椎骨扁平;肩膀屈曲挛缩;腰椎过度前凸;脊柱后侧凸;髋外翻;长骨前屈;**腕关节屈曲挛缩**;身材矮小;全身性多毛症;声音尖细;声怯;恶性高热;肌强直;骨骼肌萎缩;肌无力;骨骼肌肥大;腹股沟疝;脐疝;扁平足;马蹄内翻足

8

针对两次不良孕史及检测报告结果提出问题

两次生育的畸形儿临床表征基本相同 → 遗传相关疾病？与表型相关的疾病有哪？

先证者标本 → 哪一个为致病基因？再妊娠如何处理？

9

第三次妊娠处理经过

超声检查情况

- 孕期监测超声
- 孕20周羊膜腔穿刺产前诊断

13+周 NT(301医院)
18+周（山西某医院）
20+周羊膜腔穿刺（301医院）
22+周排畸超声（301医院）
25+周（北大一院）
均未提示胎儿异常，胎盘下缘覆盖宫颈内口

下一步怎么办？

羊穿结果

HSPG2基因携带一个突变
GORAB纯合突变

终止妊娠？
继续妊娠？

10

进一步处理

不排除胎儿期有些表型未出现，如老年皮肤病改变

孕妇辗转多家医疗机构咨询后决定继续妊娠

11

进一步检查结果

- 29+周再次超声（上海某家医院、301医院）：超声提示：左腕关节屈曲内收，右手腕略屈曲。
- 确定3次引起胎儿异常的基因为 GORAB 844C>T纯合突变
- 孕妇及家属放弃妊娠，住院引产

12

本例胎儿超声检查所见

13

左腕关节屈曲内收，右手腕略屈曲

14

总结

- 产前诊断高风险，未知领域很多，需要多学科合作
- 对胎儿期无影像学异常遗传疾病的罕见疾病产前诊断需慎重。对胎儿期有异常表型的疾病，也要考虑部分表型症状为逐渐发展或者较晚发生
- 临床诊断和基因诊断同时满足条件
- 对可疑异常病例，尤其是可疑遗传疾病，一定要留好足够的病例资源：标本，影像资料

多学科合作必将发挥越来越重要的作用

15

病例二

孕妇31岁，停经13+6周行超声提示NT：1.1mm，超声孕周13+3周，与停经天数基本相符。孕17周唐筛结果回报：21-三体综合征、18-三体综合征均为低风险，开放性神经管缺陷为高风险(9.45MoM)。孕19周行NIPT均为低风险。孕23+5周排畸超声未见明显异常

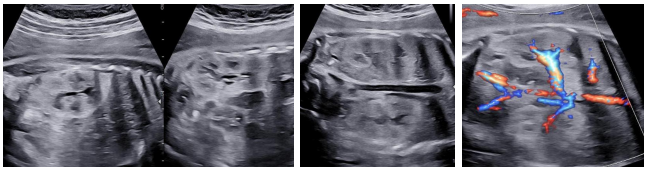
妊娠经过

孕27+6周OGTT：4.21-9.66-8.83mmol/L，诊断妊娠期糖尿病。孕31+6周产检超声提示超声孕周31周。孕33周超声提示：胎儿双肾形态饱满，实质回声稍增强，左肾大小约4.9cmx2.5cmx2.4cm，右肾大小约4.9cmx2.3cmx2.9cm；胎儿头围超声孕周小于末次月经孕周（<2SD）

孕33周胎儿正常肾脏参考值

- 肾脏长径：3.19-4.13cm
- 肾脏横径：1.91-2.85cm
- 肾脏厚径：1.63-2.49cm
- 左肾大小4.9×2.5×2.4cm，右肾大小4.9×2.3×2.9cm

超声图像



行羊水穿刺产前诊断

- 结果回报：NPHS1 c.928G>A\c.1315+1G>A复合杂合突变，变异来源于父母
- NPHS1：关联疾病是肾病综合征1型。为常染色体隐形遗传，纯合或杂合致病变异可导致疾病的发生。肾病综合征1型的主要临床特点为产前出现大量蛋白尿，出生后不久就会出现严重的肾病综合征、低白蛋白血症、高脂血症、腹胀和水肿，并迅速发展为终末期肾功能衰竭，激素和免疫抑制剂治疗无效，新生儿多于6个月内死亡

临床处理

- 终止妊娠
- 伦理审查通过后行超声引导下胎儿心脏注射氯化钾减胎+羊膜腔内穿刺注入利凡诺引产

结语

- 产前诊断的目的是避免严重出生缺陷的胎儿出生，改善出生人口质量
- 产前超声结构异常与软指标的发现及正确处理是非常关键的环节
- 任重道远

病例三

- 连续4次孕育多发畸形儿：脑膨出、多囊肾、尚有脊柱裂、腭裂，多指等
- 自第二次就多方求医，探求致畸原因
- 2009年第三次妊娠畸形胎儿来我院

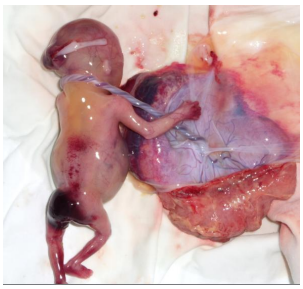
病例三

- 2007年1月孕21周，发现胎儿多发畸形引产，尸检结果：左侧腭裂，脑膜脑膨出伴脊柱裂，双肾囊肿病III型
- 2007年11月孕16周B超：胎儿颅骨光环枕部见有缺损，局部见囊性包块突出于脑外，其内可见脑组织回声。双肾增大、回声略增强且其内可见散在小无回声，羊水2.8cm。考虑Meckle-Gruber 综合征可能

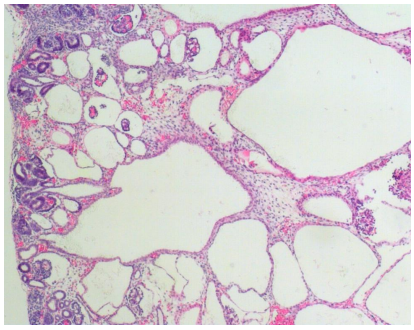
病例三

- 2009年4月再次怀孕，孕14周我院B超检查提示胎儿颅骨枕部缺损，双肾体积增大，回声增强，收入院引产

病例三

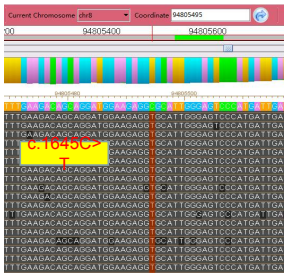


病例三



病例三

Meckel 综合征胎儿大体所见及基因检测



枕骨缺损脑组织膨出，颈背部水肿

病例三

- 2010年3月第四次怀孕，孕12周超声检查再次发现胎儿呈现Meckle-Gruber 综合征的多发畸形

病例三

病例三

- Meckel 综合征家庭：PGD
- 2012年3月在我院分娩一健康男婴
- 基因检测不携带致病基因
- 世界首例

病例四

常规筛畸超声检查发现右位主动脉弓，余检查均未发现异常

病例四

病例四

出生后查体发现后鼻道闭锁，还有一些微小形态异常（均为超声无法检出的），喂养困难。最终根据基因检测结果诊断为CHARGE综合征

病例四

CHARGE综合征(CS)是一种罕见的常染色体显性遗传(AD)疾病,CHD7基因突变为CS的主要致病原因

总结

- 胎儿超声检查发现结构异常一定要除外除外遗传病因
- 多发结构异常与染色体异常关系更密切
- 胎儿结构异常与微缺失微重复及基因突变的关系有待于积累更多的资料

谢 谢！