

action network correlated with ankylosing spondylitis[J]. Gene,2018, 638:41 – 51.

2 朱霞,蓝娇,林金盈,等. 流式细胞仪检测 HLA-B27 在脊柱关节炎诊断中的应用价值[J]. 中国临床新医学,2010,3(8):736 – 739.

3 马新发,关春爽. 强直性脊柱炎的影像学表现[J]. 中华全科医师杂志,2014,13(4):262 – 264.

4 Weber U, Pffirrmann CW, Kissling RO, et al. Whole-body magnetic resonance imaging in ankylosing spondylitis; a descriptive pilot study in patients with suspected early and active confirmed ankylosing spondylitis[J]. BMC Musculoskelet Disord,2007,28(1):20.

5 黄庆华,以水针注射雪莲为主治疗强直性脊柱炎 60 例效果观察[J]. 中国临床新医学,2009,2(2):191 – 193.

6 赵英华,孙尔维,韩新爱,等. 扩散加权成像与对比增强 MRI 评估强直性脊柱炎活动性的对比研究[J]. 中华放射学杂志,2015,49(9):665 – 669.

7 中华医学会风湿病学分会,强直性脊柱炎诊断及治疗指南[J]. 中华风湿病学杂志,2010,14(8):557 – 559.

8 鲁琳,周伟生. 强直性脊柱炎的影像学诊断研究进展[J]. 医学影像学杂志,2005,15(4):322 – 325.

9 吴俊华,张德洲,李敏,等. 强直性脊柱炎累及脊柱的低场 MRI 表现[J]. 华西医学,2013,28(9):1402 – 1404.

10 王冬梅,牡丹,麦筱莉,等. MRI 评价强直性脊柱炎患者腰椎间盘退行性变[J]. 医学影像学杂志,2018, 28(1):138 – 140.

11 徐文睿,李忱,邵暇荔,等. SAPHO 综合征患者骶髂关节病变的 MRI 表现[J]. 磁共振成像,2017,8(6):441 – 445.

12 Taurog JD, Chhabra A, Colbert RA. Ankylosing spondylitis and axial spondyloarthritis[J]. N Engl J Med, 2016, 374(26): 2563 – 2574.

13 张亚男,霍建伟,温庆祥,等. SAPHO 综合征影像学表现及误诊、漏诊原因分析[J]. 放射学实践,2019,34(1):55 – 59.

14 郭永飞,杨宇凌,余水全,等. 强直性脊柱炎中 Andersson 损害的影像学表现[J]. 中国 CT 和 MRI 杂志,2018,16(1):137 – 140.

15 Dave BR, Ram H, Krishnan A. Andersson lesion: are we misdiagnosing it? A retrospective study of clinico-radiological features and outcome of short segment fixation[J]. Eur Spine J,2011,20(9): 1503 – 1509.

16 郑彬,林星,何爱梅,等. 强直性脊柱炎脊柱 MRI 表现[J]. 实用医技杂志,2008,15(1):37 – 38

17 傅丽晖,张瑾,梁良. 磁共振动态增强技术判断强直性脊柱炎髋关节病变活动性的应用价值[J]. 中华风湿病学杂志,2018, 22(7):459 – 463.

[收稿日期 2020 – 02 – 26][本文编辑 韦所苏 韦颖]

本文引用格式
李维超. 强直性脊柱炎活动期 CT 与 MRI 影像学特征分析[J]. 中国临床新医学,2020,13(6):614 – 617.

临床论著

胎儿巨膀胱 13 例产前诊断及临床分析

易凤梅, 冯宗辉, 谌燕, 李敏, 黄乙亿, 张弦

作者单位: 418000 湖南,怀化市妇幼保健院产前诊断中心
作者简介: 易凤梅(1976 –),女,大学本科,学士学位,副主任医师,研究方向:产前诊断、遗传咨询、宫内干预。E-mail:1483523746@qq.com

[摘要] 目的 探讨胎儿巨膀胱的产前诊断及临床评估分析。方法 收集 2016-03 ~ 2019-06 因胎儿巨膀胱就诊孕妇 13 例临床资料,通过超声诊断胎儿巨膀胱、遗传咨询、产前诊断等资料进行评估,对继续妊娠者每 3 ~ 4 周复查超声直至分娩。结果 10 例在孕 11 ~ 14 周诊断,3 例在孕 15 ~ 39 周诊断。8 例行产前诊断,其中 2 例染色体核型异常,包括 18-三体 1 例,13-三体 1 例;2 例基因芯片发现致病意义不明片段。1 例染色体核型及基因芯片正常者另行全外显子组基因测序找到 ACTG2 基因错义突变 c. 769C > T,为致病性变异。13 例中超声提示双肾积水及输尿管扩张 7 例,余 6 例分别合并其他异常如颈部水囊瘤、中肠疝、全身皮肤水肿、脑积水、内脏外翻、单心室、一侧桡骨缺如等。13 例巨膀胱胎儿中 11 例引产,其中 5 例随访至中孕直接引产,有 3 例病理诊断,证实 1 例为梅干腹综合征,1 例为尿道闭锁,1 例为后尿道瓣膜。2 例胎儿继续妊娠至出生,出生后超声和膀胱镜证实为后尿道瓣膜行后尿道瓣膜消融术,术后可正常排尿。结论 胎儿巨膀胱预后较差,孕期超声及产前诊断有助于明确病因,对临床病例分析及再生育指导有重要意义。

[关键词] 巨膀胱; 产前超声; 产前诊断; 临床分析

[中图分类号] R 715.5 [文献标识码] A [文章编号] 1674 – 3806(2020)06 – 0617 – 04
doi:10.3969/j. issn. 1674 – 3806. 2020. 06. 19

Prenatal diagnosis and clinical analysis of 13 cases of fetal megabladder *YI Feng-mei, FENG Zong-hui, CHEN Yan, et al. Antenatal Diagnostic Centre, Huaihua Maternal and Child Health Care Hospital, Hunan 418000, China*

[Abstract] **Objective** To explore the prenatal diagnosis and clinical evaluation of fetal megabladder. **Methods** From March 2016 to June 2019, 13 cases of pregnant women with fetal megabladder were collected for clinical data evaluation, including ultrasonic diagnosis of fetal megabladder, genetic consultation, prenatal diagnosis and so on. Ultrasound was reexamined every 3 ~ 4 weeks until delivery. **Results** Ten cases were diagnosed at 11 ~ 14 weeks of gestation and three cases at 15 ~ 39 weeks of gestation. Eight cases were performed prenatal diagnosis among whom 2 cases had chromosome karyotype abnormalities, including 1 case of trisomy 18 and 1 case of trisomy 13. The gene microarrays of 2 cases were found with unknown pathogenicity in some gene fragments. In 1 case with normal karyotype and gene microarray, the missense mutation of ACTG2 gene, c. 769C > T, was found to be pathogenic variation by whole exome gene sequencing. Among the 13 cases, 7 cases were diagnosed with double hydronephrosis and ureteral dilatation by ultrasound, while the remaining 6 cases were associated with other abnormalities, such as cervical hydrocystic tumor, midgut hernia, systemic skin edema, hydrocephalus, evagination of viscera, single ventricle, and absence of radius on one side. Among the 13 fetuses with large bladders, labor was induced in 11 cases among whom 5 cases were followed up until receiving directly induced labor in the middle pregnancy, and pathological diagnosis was performed on 3 cases, including 1 case with prune-belly syndrome, 1 case with urethral atresia and 1 case with posterior urethral valve. Two fetuses were retained in pregnancy by their mothers until they were born. After the birth of the 2 fetuses, ultrasound and cystoscopy confirmed that they had posterior urethral valves. After the posterior urethral valve ablation, they could urinate normally. **Conclusion** The prognosis of fetal megabladder is poor. Prenatal ultrasound and prenatal diagnosis are helpful to clarify the causes of fetal megabladder, which is of great significance for clinical case analysis and reproductive guidance.

[Key words] Megabladder; Prenatal ultrasound; Prenatal diagnosis; Clinical analysis

胎儿巨膀胱大多数为泌尿系统梗阻引起,少数为非梗阻性,包括神经源性、遗传或染色体异常和先天性发育不良等^[1]。本研究旨在通过回顾性分析本院 13 例胎儿巨膀胱的超声表现及产前诊断基因芯片在疾病中的应用^[2],为胎儿巨膀胱的临床分析、妊娠选择及再生育指导提供更多依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集 2016-03 ~ 2019-06 在我院产前诊断中心产前系统超声检查发现的 13 例胎儿巨膀胱孕妇,进行临床、超声、产前诊断及随访资料分析。孕妇年龄 25 ~ 41 (31.2 ± 2.8) 岁,孕周 11 ~ 31 (13.5 ± 3.3) 周。13 例病例均为单胎自然妊娠。产前超声及介入性产前诊断孕妇均知情同意,并签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 产前超声检查 采用 GE Voluson E8 彩色多普勒超声诊断仪,经腹凸阵二维探头频率 2 ~ 5 MHz,三维容积探头频率 4 ~ 8 MHz。对胎儿进行全面系统的产前超声检查,对疑有膀胱增大者,由 2 位有产前诊断资质的主治以上超声医师动态观察膀胱 30 ~ 90 min,行胎儿正中矢状切面扫查,如膀胱持续增大(14 孕周前膀胱直径 > 10 mm,15 ~ 39 孕周膀胱直

径 > 50 mm)则诊断为胎儿膀胱增大^[3],记录膀胱的最长径、膀胱壁厚度、双肾积水程度、羊水指数等,注意观察膀胱形态,同时注意有无“钥匙孔”征、胎儿性别及有无合并其他畸形。

1.2.2 介入性产前诊断 13 例中 5 例直接引产终止妊娠,5 例行羊膜腔穿刺,3 例引产皮肤组织获取标本。(1)进行胎儿细胞培养、G 显带制片及染色体核型分析。(2)采用染色体微阵列分析技术检查胎儿基因组中有临床意义的拷贝数变异。所用芯片为美国 Affymetrix 公司提供的全基因组 Affymetrix-Cytoscan 750K Array 芯片。(3)利用 Agilent SureSelect 方法外显子捕获,Illumina 测序平台进行高通量测序,测序数据经 NextGENe® 软件匹配分析后,用 Ingenuity 在线软件系统进行变异过筛及解释,候选变异经 Sanger 测序验证。

2 结果

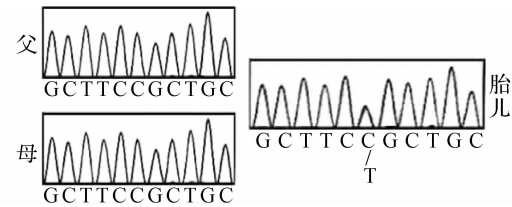
2.1 产前超声检查结果 10 例在孕 11 ~ 14 周诊断,3 例在孕 15 ~ 39 周诊断。13 例中 7 例超声提示双肾积水及输尿管扩张,余 6 例分别合并其他异常如颈部水囊瘤、中肠疝、全身皮肤水肿、脑积水、内脏外翻、单心室、一侧桡骨缺如等。5 例巨膀胱胎儿随访至中孕膀胱仍增大未行产前诊断直接引产。见表 1。

表 1 5 例巨膀胱胎儿产前超声检查结果及妊娠结局

序 号	发现孕周 (周)	超声表现	妊娠结局	病理诊断
1	12	巨膀胱,颈部水囊瘤	引产	未检查
2	13	巨膀胱,颈部水囊瘤	引产	未检查
3	13	巨膀胱,中肠疝	引产	梅干腹综合征
4	14	巨膀胱,双肾肾盂扩张	引产	尿道闭锁
5	14	巨膀胱,双肾肾盂扩张	引产	后尿道瓣膜

表 2 8 例胎儿巨膀胱产前诊断结果及妊娠结局

序 号	发现孕周 (周)	样本	超声及合并异常征象	产前诊断结果	相关综合征	妊娠结局
1	12	羊水	巨膀胱、双肾积水	11P15. 4x3,565 kb 重复,含 8 个 OMIM 基因,致病性未知		引产
2	13	皮肤组织	巨膀胱、双肾积水、内脏外翻、一侧桡骨缺如	15q21. 3x3,697 kb 重复,含 2 个 OMIM 基因,致病性未知		引产
3	19	羊水	巨膀胱、双肾积水、后尿道瓣膜	核型及 CMA 未见异常 ACTG2 基因, 错义变异 c. 769C > T,致病性变异	巨膀胱-小结肠-肠 蠕动迟缓综合征	引产
4	14	羊水	巨膀胱、双肾积水、后尿道瓣膜	46,XN		引产
5	12	皮肤组织	巨膀胱、双肾积水、脑积水、全身 水肿	47,XN,+18	18-三体综合征	引产
6	14	皮肤组织	巨膀胱、单心室、右位心	47,XN,+13	13-三体综合征	引产
7	25	羊水	巨膀胱、双肾积水、后尿道瓣膜	46,XN		继续妊娠
8	31	羊水	巨膀胱、双肾积水、后尿道瓣膜	46,XN		继续妊娠



注:胎儿 ACTG2 基因 c. 769C > T 点突变杂合子
图 1 1 例胎儿及父母全外显子组基因测序图

2.3 妊娠结局 13 例巨膀胱胎儿中 11 例引产。其中 5 例随访至中孕未行产前诊断病例中 3 例行病理诊断,证实 1 例为梅干腹综合征,1 例为尿道闭锁,1 例为后尿道瓣膜,2 例未行病理检查。2 例胎儿继续妊娠至出生,出生后超声和膀胱镜证实为后尿道瓣膜行后尿道瓣膜消融术,术后可正常排尿。

3 讨论

3.1 产前超声诊断胎儿巨膀胱主要依靠超声诊断,在孕早期正常膀胱大小 5 ~ 6 mm,产前最早可在妊娠 10 ~ 14 周探测到胎儿膀胱和肾脏,敏感度可达 95%,特异度达 88% [4,5]。当超声在胎儿下腹部探测到异常增大无回声区时,应动态观察(正常胎儿膀胱每 1 ~ 1.5 h 排尿 1 次),若大小无明显变化,应考虑胎儿巨膀胱可能。其常合并羊水减少及其他畸形,合并

2.2 产前诊断结果 8 例行产前诊断胎儿核型及基因芯片检查,其中 2 例染色体核型异常,包括 18-三体 1 例,13-三体 1 例;2 例行基因芯片检查发现致病性未知微重复(见表 2)。1 例行全外显子组基因测序检出:ACTG2 c. 769C > T 点突变杂合子, p. Arg257Cys [Chr2(GRCh37):g74141962C > T],父母该位点均为正常基因型,提示该变异可能为新发突变(De novo),按照 ACMG 变异分类标准为致病性变异。见图 1。

的畸形多为泌尿系统畸形、水肿、脊椎裂、脐膨出、神经系统畸形及先天性心脏病 [6,7]。本研究 13 例病例中 7 例胎儿巨膀胱合并双肾积水、输尿管扩张,6 例合并颈部水囊瘤、全身皮肤水肿、脑积水、内脏外翻、单心室、一侧桡骨缺如等。巨膀胱的病因主要分为梗阻性和非梗阻性,尿道闭锁和后尿道瓣膜是引起梗阻性膀胱增大的常见原因,常合并肾盂和输尿管扩张 [8],其预后与明确诊断时的孕周大小相关。后尿道瓣膜如在妊娠 24 周前诊断,胎儿出现肺发育不良和终末期肾功能不全的可能性大大增加,胎儿预后较差,围生期死亡的危险性可达 53%;如 24 孕周后诊断,预后较好,出现不良结局的危险性仅 7% [9]。本研究 8 例产前诊断病例中 4 例有典型的“钥匙孔”征象,2 例为 24 孕周后诊断,均继续妊娠,每 3 ~ 4 周复查超声直至分娩。后经超声和膀胱镜证实为后尿道瓣膜,行手术治疗正常排尿。当超声发现巨膀胱征象时,亦需与梅干腹综合征及巨膀胱-小结肠-肠蠕动迟缓综合征(megacystis-microcolon-intestinal hypoperistalsis syndrome, MMIHS)相鉴别 [10],梅干腹综合征可以通过引产后病理检查证实 [11]。本研究中 1 例引产后病理亦证实为梅干腹综合征。而 MMIHS

可产前超声或磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)结合全外显子测序检测^[12]。

3.2 介入性产前诊断巨膀胱胎儿发生染色体异常
几率为 31.4%, 最常见数目异常有 9、13、18、21、22 号染色体三体, 其中 13、18-三体异常比例为 54.5%、36.4%^[4]。本研究 8 例产前诊断病例中, 有 2 例(25%, 2/8)染色体数目异常, 1 例为 18-三体, 1 例为 13-三体; 2 例基因芯片发现微重复片段, 分别为 11P15.4x3, 存在 565 kb 重复, 含 8 个 OMIM 基因, 15q21.3x3, 存在 697 kb 重复, 含 2 个 OMIM 基因, 根据当前数据库资料此微重复与巨膀胱表型无相关性, 判读为致病性未知。1 例染色体核型及基因芯片均正常者另行全外显子组基因测序检出 ACTG2 基因, 为“错义变异 c. 769C > T, p. Arg257Cys(杂合)”, ACTG2 基因编码平滑肌 γ -2 肌动蛋白, 其转录物主要存在于膀胱和肠组织中, 可导致平滑肌收缩能力受损^[13], 该变异可引起 MMIHS^[14], 呈常染色体隐性遗传方式发病^[15], 临床特征为产前出现膀胱扩张伴功能性肠梗阻, 可手术选择发育较好的肠段造瘻及肠内外营养, 定期导尿, 预后差^[12]。该孕妇因第一胎胎儿发育异常先心病行核型及基因芯片检查未找到原因, 此次核型及基因芯片检查亦未找到原因, 而全外显子组基因测序检出突变致病基因, 虽然父母该位点均为正常基因型, 胎儿为新发突变, 但致病基因的发现为临床咨询及妊娠选择提供了更多的参考, 为再次妊娠是否选择植入前诊断还是自然受孕及产前诊断技术平台的选择等提供依据。

总之, 胎儿巨膀胱预后较差, 建议在 11 ~ 13⁺⁶ 周通过产前超声对胎儿进行早期筛查^[16,17]。需动态观察胎儿泌尿系统、羊水及有无合并其他畸形, 及时行产前诊断排除染色体疾病。病因不能明确时, 可行基因测序检测有新的发现, 对临床处理、妊娠选择及再生育指导有重要意义。

参考文献

1 何 薇, 吴 菁, 石礼双. 胎儿巨膀胱的产前诊断及预后评估(附一例特殊病例报道)[J]. 中国优生与遗传杂志, 2015, 23(11): 104 - 105, 131.
2 王 敏, 王少元. 基因芯片技术及其在疾病研究中的应用[J]. 中国临床新医学, 2009, 2(4): 346 - 348.

3 Robyr R, Benachi A, Daikha-Dahmane F, et al. Correlation between ultrasound and anatomical findings in fetuses with lower urinarytract obstruction in the first half of pregnancy[J]. Ultrasound Obstet Gynecol, 2005, 25(5): 478 - 482.
4 Liao AW, Sebire NJ, Geerts L, et al. Megacystis at 10 - 14 weeks of gestation: chromosomal defects and outcome according to bladder length[J]. Ultrasound Obstet Gynecol, 2003, 21(4): 338 - 341.
5 Wu S, Johnson MP. Fetal lower urinary tract obstruction[J]. Clin Perinatol, 2009, 36(2): 377 - 390.
6 吴 婷, 刘秀凤, 乔 宠. 胎儿巨膀胱的产前诊断及预后[J]. 国际妇产科学杂志, 2008, 35(4): 294 - 296.
7 王 彧, 丁 岷, 蔡爱露, 等. 三维超声在胎儿膀胱增大相关疾病诊断中的应用[J]. 中国医学影像技术, 2015, 31(6): 885 - 888.
8 Fievet L, Faure A, Coze S, et al. Fetal megacystis: etiologies, management, and outcome according to the trimester[J]. Urology, 2014, 84(1): 185 - 190.
9 Farrugia MK. Fetal bladder outlet obstruction; Embryopathology, in utero intervention and outcome[J]. J Pediatr Urol, 2016, 12(5): 296 - 303.
10 Ruano R, Yoshisaki CT, Salustiano EM, et al. Early fetal cystoscopy for first-trimester severe megacystis[J]. Ultrasound Obstet Gynecol, 2011, 37(6): 696 - 701.
11 徐学翠, 茹 彤, 杨 燕, 等. 规范化早孕期超声筛查单胎胎儿巨膀胱的临床价值[J]. 中华医学超声杂志(电子版), 2016, 13(11): 831 - 834.
12 陶怡菁, 陆 薇, 陆丽娜, 等. 巨膀胱 - 小结肠 - 肠蠕动不良综合征二例[J]. 中华儿科杂志, 2016, 54(3): 225 - 226.
13 Thorson W, Diaz-Horta O, Foster J 2nd, et al. De novo ACTG2 mutations cause congenital distended bladder, microcolon, and intestinal hypoperistalsis[J]. Hum Genet, 2014, 133(6): 737 - 742.
14 Yamoto K, Kawahara H, Urushihara N. De novo ACTG2 Mutation Identified by Whole Exome Sequencing in a Patient With Allied Hirschsprung's Disease[J]. J Jpn Soc Pediatr Surg, 2017, 53(6): 1210 - 1214.
15 Annerén G, Meurling S, Olsen L. Megacystis-microcolon-intestinal hypoperistalsis syndrome (MMIHS), an autosomal recessive disorder: clinical reports and review of the literature[J]. Am J Med Genet, 1991, 41: 251 - 254
16 She F, Dong S, Yuan B, et al. Diagnosis of fetal megacystis with chromosomal abnormality by 2D prenatal ultrasound: A case report [J] Medicine(Baltimore), 2017, 96(46): e8589.
17 Taghavi K, Sharpe C, Stringer MD, et al. Fetal megacystis: institutional experience and outcomes[J]. Aust N Z J Obstet Gynaecol, 2017, 57(6): 636 - 642.

[收稿日期 2020 - 03 - 03] [本文编辑 韦所苏 韦 颖]

本文引用格式

易凤梅, 冯宗辉, 湛 燕, 等. 胎儿巨膀胱 13 例产前诊断及临床分析[J]. 中国临床新医学, 2020, 13(6): 617 - 620.