

双胎畸形:其一合并 Larsen 综合征 1 例并文献回顾

李佳伟¹,周桓生²,王洁¹,刘美新³,车艳辞^{4*}

作者单位:266000 山东 青岛,1. 青岛大学医学院;2. 青岛大学附属医院产科;3. 青岛大学附属医院超声科;4. 青岛大学附属医院妇科

作者简介:李佳伟,青岛大学研究生在读,主要研究方向为妇科肿瘤

* 通讯作者, E-mail: cheyanci@126.com

【关键词】Larsen 综合征;产前诊断;胎儿畸形;医学伦理学;终止妊娠

【中图分类号】R 714.53 【文献标志码】A 【文章编号】1674-4020(2020)11-094-03

doi:10.3969/j.issn.1674-4020.2020.11.25

Larsen 综合征是一种以双侧大关节脱位为特征的先天性疾病,产前超声的特征性表现为双侧膝关节反曲,目前国内对该病的报道较少。Larsen 综合征的预后与其合并的畸形类型和程度有关,单纯的关节畸形可通过手术矫正,但 Larsen 综合征也存在致死性类型,预后不佳。本文回顾性分析青岛大学附属医院近期收治的 1 例双胎之一合并 Larsen 综合征患者的临床资料及诊疗经过,对 Larsen 综合征的病因、临床表现、产前诊断方法及预后进行总结,并针对胎儿畸形的处理办法及伦理学要求进行讨论。

1 病例回顾

患者 36 岁,女性,因“停经 30⁺ 周,发现胎儿畸形 5 周”于 2019-08-23 收入青岛大学附属医院产科。患者末次月经 2019-01-20。唐氏筛查结果提示:年龄高风险、21 三体综合征临界风险,患者未行进一步检查。停经 25 周于当地医院行胎儿系统超声提示:双胎儿异常,其一胎儿右脚内翻,另一胎儿脊柱颈椎段极度扭曲且四肢明显变细。遂于我院就诊,复查超声示:两胎儿畸形:右下方胎儿考虑 Larsen 综合征;左下方胎儿右足内翻。停经 26 周行羊膜囊脐带血穿刺,脐血细胞染色体核型分析未见异常,患者要求继续妊娠,现因产检发现血糖升高入院。患者既往体健,孕早期产检发现血压升高,给予“拉贝洛尔 1 片 Qd”口服降压治疗;孕期空腹血糖高,自行饮食控制;11 年前因“巨大儿”行剖宫产分娩 1 男婴,现体健;无其他药物、毒物及放射性物质接触史,无家族史,无吸烟饮酒等不良个人嗜好。入院查体:血压 138/89 mmHg,胎心率 155/141 次/min,宫高 35 cm,腹围 115 cm,未扪及宫缩,无阴道流血、流液。2019-08-26 复查超声示:双胎;两胎儿之间未见羊膜分隔,两胎儿周边

见羊膜漂浮,部分贴附于右下方胎儿体表;右下方胎儿:横位;左下方胎儿:右枕后;颅腔:左上方胎儿双侧侧脑室扩张,左侧侧脑室后角宽约 1.89 cm,右侧侧脑室宽约 1.10 cm;颜面部:右下方胎儿下颌内收后缩,眼距增宽,内眼距宽约 1.58 cm,外眼距宽约 5.08 cm;脊柱:右下方胎儿脊柱椎体可见,颈椎过度反曲,持续观察姿势无改变;四肢:右下方胎儿双下肢姿势僵直,膝关节轻度反曲,姿势固定,未见其活动;右足外翻,足底平面于小腿长轴切面在同一平面显示,左足呈内收内翻状态,动态观察位置关系无改变,余未见明显异常。超声诊断:1. 右下方胎儿(图 1,见下页)① 姿势、面容异常,考虑 Larsen 综合征,② 右足外翻,左足内翻;2. 左上方胎儿① 脑积水,② 右足内翻;3. 结合既往外院检查,考虑羊膜破裂。

向患者及家属交代病情:根据超声检查结果,现提示双胎儿多发畸形,其一考虑 Larsen 综合征,患者及家属知情商议后要求放弃胎儿,终止妊娠,患者开具引产证明,经本科室伦理委员会研究后,同意予终止妊娠。患者系羊水过少,且下方胎儿为横位,不适宜行羊膜腔内药物注射引产术,遂于 2019-08-30 行子宫下段横切口剖宫产术,术中夹闭脐带 8 min,均按臀位助产方式娩出,见原右下方胎儿脐带缠绕原左上方胎儿 2 周,原右下方胎儿可见面部扁平,眼距增宽,双侧膝关节反曲。两胎儿均为男性,出生体重 2 000 g/1 500 g,娩出时均无生命体征。术中诊断:孕 31⁺ 周, G₃P₂, 双胎妊娠(单绒毛膜双羊),胎儿多发畸形(其一 Larsen 综合征)妊娠期糖尿病、妊娠合并慢性高血压、羊膜破裂、妊娠合并肥胖、脐带绕颈、瘢痕子宫。手术顺利,术后第 4 d 出院。术后 1 月余门诊复查,复查超声未见明显异常;患者未遵医嘱口服降压药,血压控制不佳,门诊测血压 170~180/95~100 mmHg,建议患者心内科随诊治疗。



① 双侧膝关节反曲,姿势固定,未见其活动;② 下颌内收后缩,眼距增宽,内眼距宽约 1.58 cm,外眼距宽约 5.08 cm;③ 颈椎过度反曲,持续观察无姿势改变;④ 右足外翻,左足呈内收内翻状态,动态观察位置关系无改变。

图 1 右下方胎儿超声图像

2 讨论

2.1 Larsen 综合征

在活产儿中发生率约为 1/100 000,可表现为常染色体隐性遗传病,呈现家族聚集性;也可常染色体显性遗传,其中多数为基因的新发突变。Larsen 综合征的大多数病例为 FLNB 突变,目前也发现,GFZF1 突变与其关节病变也有联系^[1]。Rochelson 等^[2]曾报道 1 例患有 Larsen 综合征的女性在孕 21 周时发现胎儿患病;Becker 等^[3]也报道过 1 例近亲结婚的夫妻出现多胎合并 Larsen 综合征。Larsen 综合征的发生机制虽不相同,其特征性临床表现却类似:多发骨关节畸形,主要累及大关节,表现为双侧对称性多发大关节脱位,尤以髋关节和膝关节脱位多见;面部可表现为鼻骨低平、前额突出、眼距过宽。另有非特异性表现,如:脊柱畸形,可表现为脊柱侧凸、后凸;手部畸形,圆柱状手指,指尖粗大;心血管异常,主动脉扩张,房间隔缺损,室间隔缺损,动脉导管未闭;软骨发育异常,支气管软化症等。存在心血管方面畸形的胎儿有致死可能;Kulkarni 等^[4]已报道 2 例致死性 Larsen 综合征,均因肺功能不全于出生后抢救失败死亡。Larsen 综合征现主要通过产前超声得出诊断,二维超声的特征性表现为:胎儿各径线小于孕周,双侧膝关节反曲,姿势固定,发现这一特征性超声征象时应考虑该病,此外超声检查可表现出脊柱形态僵硬,颜面部异常等;三维超声则更加直观^[5]。

患有 Larsen 综合征的胎儿关节畸形的程度不影响预后,出生后可通过关节复位治疗恢复正常功能,其预后主要取决于合并畸形的类型及严重程度。髋关节脱位通常需要手术复位;脊柱侧弯和内翻足按常规治疗方

式处理,进行性脊柱侧凸需要进行年度矫形评估;腭裂和听力损失最好由多学科小组进行管理,同时需要对腭裂患儿的喂养和生长、听力学和牙科进行治疗疗效评估^[6]。Camacho 等^[7]对 22 例患有 Larsen 综合征的具有特征性表现的患儿进行随访,得出结论是,对于 Larsen 综合征应早诊断,对于持续畸形的患儿尽早采取多学科治疗将有利于预后。Klein 等^[8]研究发现,针对患儿的膝关节脱位,使用外用固定架(HEF)治疗明显优于肌腱切开术。针对听骨畸形导致的听力损失,Marques 等^[9]认为助听器的使用其安全性远高于手术治疗。国内也已有多例对 Larsen 综合征患儿的治疗报道:对于单纯性的关节畸形应在早期采取针对性的外科治疗给予矫正,以避免因生长导致其畸形加重^[10-11]。本病例患者系单绒双羊,仅其一胎表现为 Larsen 综合征,且双亲均无该病家族史,且既往无合并该病的妊娠病史,目前更考虑为基因的新发突变,中孕期胎儿系统超声检查已明确提示其一胎儿双侧关节及颜面部发育异常,可确诊 Larsen 综合征。术后观察胎儿遗体可见胎儿双侧膝关节反曲,颜面扁平,眼距增宽,进一步证实了 Larsen 综合征的诊断。仅针对关节畸形,胎儿出生后可通过手术矫正等对症治疗,但双胞胎均合并脑室增宽、足内翻等多发畸形,预后不佳。目前国内未对该病进行常规基因诊断,因此术后根据患者意愿,未行尸检及 DNA 检测。

2.2 胎儿畸形的处理方式

目前随着科学技术的发展,产前诊断的准确率已逐渐提高。在确诊胎儿畸形后,即可根据胎儿畸形的具体情况决定处理方式。可选择的妊娠结局主要有 3 类:① 明确诊断为胎儿致死性畸形的,均建议患者终止妊

娠;②对于非致死性畸形,应将围产儿预后及其利弊告知患者及家属,由其自行选择处理方式;③对于妊娠期可以治疗的胎儿畸形则建议其继续妊娠,并制定相应的治疗方案^[12]。Larsen 综合征系非致死性畸形,针对该患者,已向其及家属详细交代新生儿可能出现的近期及远期并发症,患者及家属商议后,结合自身家庭、经济等情况决定放弃妊娠,我们应该遵循患者利益第一、尊重患者自主选择权的原则满足患者的要求^[13]。

该患者系中孕期行胎儿系统超声时发现胎儿畸形,诊断时间早,诊断证据可靠,并完善脐带血细胞染色体核型检测未见明显异常,同时可排除其他具有类似临床表现的胎儿染色体异常疾病,结合现有情况可尽早给予患者明确的病情分析及建议。Larsen 综合征系非致死性畸形,有继续妊娠条件,应由患者决定是否终止妊娠。该患者及家属了解病情后决定终止妊娠,并遵循患者意愿未行尸检,最终针对该病例未能明确发病原因,但我们可以得出,Larsen 综合征早期发现、早期诊断的重要性,并结合患者的实际情况,给予患者明确的病情分析及建议,并尽可能取得对胎儿进行尸检及 DNA 检测的授权,以明确该病的发病原因。

【参考文献】

- [1] Patel N, Shamseldin HE, Sakati N, et al. GZF1 Mutations expand the Genetic Heterogeneity of Larsen Syndrome [J]. *Am J Hum Genet*, 2017, 100(5): 831-836.
- [2] Rochelson B, Petrikovsky B, Shmoys S. Prenatal diagnosis and

management of Larsen syndrome [J]. *Obstet Gynecol*, 1993, 81(5): 845-847.

- [3] Becker R, Wegner RD, Kunze J. Clinical variability of Larsen syndrome: diagnosis in a father after sonographic detection of a severely affected fetus [J]. *Clin Genet*, 2000, 57: 148-150.
- [4] Kulkarni ML, Mohammed Z, Kulkarni PM. Larsen Syndrome-Lethal Variety [J]. *Indian J Pediatr*, 2005, 72(12): 1053-1054.
- [5] 钱敏, 陈焰. 产前超声诊断 Larsen 综合征 [J]. *中国医学影像技术*, 2009, 9(25): 1651-1653.
- [6] Stephen Robertson. FLNB-Related Disorders [M]//GeneReviews™. PubMed, 1993.
- [7] Camacho Franco LA, Haces Garcia F, Galvan Lizarraga R, et al. Larsen syndrome clinical course and treatment of 22 cases [J]. *Acta Ortopedica Mexicana*, 2007, 21(1): 20-23.
- [8] Klein C, Bulaid Y, Deroussen F, et al. Congenital dislocation of the knee in a three-year-old-child with Larsen syndrome; Treatment with a hexapod-type external fixator [J]. *The Knee*, 2018, 25(5): 966-971.
- [9] Marques LHS, Martins DV, Juarez GL, et al. Otologic manifestations of Larsen Syndrome [J]. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*, 2017, 101: 223-229.
- [10] 张伯峰, 李杰. Larsen 综合征 2 例 [J]. *河北医科大学学报*, 1997, (4): 99.
- [11] 王汉林, 焦振清, 王清和, 等. Larsen 综合征的诊断与治疗 [J]. *中华小儿外科杂志*, 1998, 19(2): 3-5.
- [12] 周启昌, 王小艳. 胎儿畸形产前诊断与干预的伦理学研究 [J]. *中国医学伦理学*, 2004, 17(4): 55-57.
- [13] 侯月敏, 乞艳华, 师蕊婷, 等. 一个多发畸形胎儿分娩病例引发的伦理思考 [J]. *中国医学伦理学*, 2019, 32(4): 489-492.

(收稿日期: 2020-08-12 编辑: 舒砚)

(上接第 84 页)

综上, 雌激素联合克龄蒙及阿司匹林预防中重度宫腔粘连宫腔镜术后复发有明显效果, 可为后续研究及临床用药提供思路。但因以上研究样本量偏少, 仍需进一步研究。

【参考文献】

- [1] 中华医学会妇产科学分会. 宫腔粘连临床诊疗中国专家共识 [J]. *中华妇产科杂志*, 2015, 50(12): 881-887.
- [2] Abbott J A, Munro M G, Singh S S, et al. AAGL practice report: practice guidelines on intrauterine adhesions developed in collaboration with the European Society of Gynaecological Endoscopy (ESGE) [J]. *Journal of Minimally Invasive Gynecology*, 2017, 24(5): 695-705.
- [3] 吴琼蔚, 谢晖亮, 马成斌, 等. 宫腔粘连 767 例临床分析 [J]. *实用妇产科杂志*, 2014, 30(5): 354-357.
- [4] Takai I U, Kwayabura A S, Ugwa E A, et al. A 10-year review of the clinical presentation and treatment outcome of Asherman's syndrome at a center with limited resources [J]. *Annals of Medical and Health Sciences Research*, 2015, 5(6): 442-446.
- [5] 于兰, 王薇. 宫腔粘连宫腔镜冷刀手术及术后管理 [J]. *实用妇产科杂志*, 2019, 35(11): 810-812.
- [6] 祁鑫, 李晓冬. 雌激素在宫腔粘连中的应用及机制探讨 [J]. *生殖与避孕*, 2016, 36(1): 60-64.
- [7] Yang J-H, Chen C-D, Chen S-U, et al. The influence of the location and extent of intrauterine adhesions on recurrence after hysteroscopic adhesiolysis [J]. *BJOG-An International Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 2016, 123(4): 618-623.
- [8] 李秀芳, 徐志英. 雌激素和孕激素受体在宫腔粘连患者子宫内

膜组织中的表达及临床意义 [J]. *中国妇幼保健*, 2018, 33(23): 5597-5599.

- [9] 池余刚. 宫腔粘连术后辅助治疗的研究进展 [J]. *现代妇产科进展*, 2019, 28(2): 155-157.
- [10] 赵琳, 白枫, 周顺卿, 等. 大剂量雌激素联合球囊子宫支架提高宫腔粘连治疗效果的对比研究 [J]. *中国妇幼保健*, 2018, 33(19): 4545-4547.
- [11] 张瑞作. 雌激素治疗宫腔粘连术后患者的临床疗效及对月经恢复的影响 [J]. *中国妇幼保健*, 2018, 33(5): 1031-1033.
- [12] 王玲玲, 邱慧玲. 两种剂量芬吗通在中、重度宫腔粘连患者中的疗效分析 [J]. *中华生殖与避孕杂志*, 2019, 39(1): 50-53.
- [13] 肖萃妹, 徐漾漾, 施余环. 克龄蒙联合坤泰胶囊治疗卵巢早衰疗效观察 [J]. *中华全科医学*, 2015, 13(5): 774-775, 787.
- [14] 厉姗姗, 刘杰, 宋莹. 重度宫腔粘连行宫腔镜松解术后应用芬吗通与补佳乐对子宫内膜修复的影响 [J]. *中国妇幼保健*, 2018, 33(8): 1716-1719.
- [15] Chi Yutang, He Ping, Li Lei, et al. Transdermal estrogen gel and oral aspirin combination therapy improves fertility prognosis via the promotion of endometrial receptivity in moderate to severe intrauterine adhesion [J]. *Molecular Medicine Reports*, 2018, 17(5): 6337-6344.
- [16] 明芳, 李文怡, 杨俊. 宫腔镜下宫腔粘连分离术后应用小剂量阿司匹林效果分析 [J]. *广西医学*, 2018, 40(11): 1221-1223.
- [17] Chen Yuqing, Liu Lixiang, Luo Yuanna, et al. Effects of aspirin and intrauterine balloon on endometrial repair and reproductive prognosis in patients with severe intrauterine adhesion: a prospective cohort study [J]. *BioMed Research International*, 2017, 2017: 8526104.

(收稿日期: 2020-04-27 编辑: 吕永胜)