

胎兒骨骼發育異常之臨床超音波表現和基因學檢測

初福傑主治醫師 / 台北長庚醫院 婦產科

疾病簡介

胎兒骨骼發育異常 (Skeletal dysplasias)，也稱骨軟骨發育異常 (Osteochondrodysplasias)，又俗稱侏儒症 (Dwarfism)，是一群因骨骼或軟骨發育異常而導致身材矮小的疾病總稱。目前已有超過 450 種的骨骼發育異常疾病被報告出來，其主要由基因突變引起^[1]。

骨骼發育異常可分為致死型 (Lethal skeletal dysplasias) 和 非致死型 (Nonlethal skeletal dysplasias)。產前及早診斷出致死型骨骼發育異常非常重要，這些胎兒往往擁有較早表現和較嚴重的臨床症狀，也由於胸腔骨骼發育不全 (Thoracic hypoplasia) 所引起的肺臟發育不全，往往會增加胎死腹中和周產期死亡的機率，故稱作致死型骨骼發育^[2]。三種最常見的致死性骨骼發育異常是 (1) 致死型畸胎發育異常 (Thanatophoric dysplasia, 佔

29%，FGFR3 基因突變造成)，

(2) 成骨發育不全症第二型 (Osteogenesis imperfect type 2, 佔 14%，COL1A1 / COL1A2 基因突變造成)，

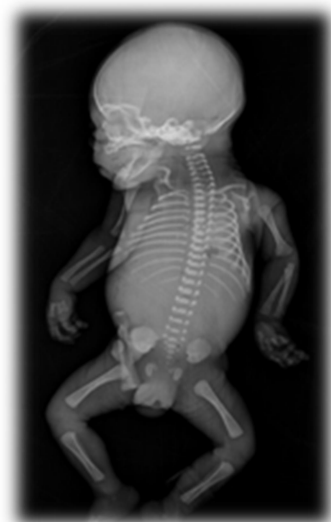
(3) 軟骨生成不全症第二型 (Achondrogenesis type 2, 佔 9%，COL2A1 基因突變造成)。另外對於非致死性骨骼發育異常，軟骨發育不全 (Achondroplasia) 是最常見的類型^[3,4]。

發生率

胎兒骨骼發育異常 (Skeletal dysplasias) 在新生兒的總發生率約為 1/4,000-5,000^[5]。而致死型骨骼發育異常的新生兒發生率約為 0.95 to 1.5/ 10,000，佔總新生兒遺傳疾病的 5%^[6]。

產前超音波診斷

產前診斷主要基於胎兒超音波檢查，第一步為發現過短的股骨和肱骨 (short femur and short humerus) 長度低於孕齡



第 5 百分位的測量值。但是過短的股骨和肱骨的鑑別診斷也包含與唐氏症，子宮內胎兒生長遲滯或骨骼發育異常有關。為了建立正確的診斷，第二步可以計算胎兒身體數值的比例，包含股骨長度除以足部長度 (femur length/ foot length ratio) 小於 0.9^[7] 以及股骨長度除以腹圍 (femur length/ abdominal circumference ratio) 小於 0.16^[8]。第三步可以對胎兒四肢長骨

Disease	Gene	Bone mineralization	Macrocranium	Short trunk
Thanatophoric dysplasia	FGFR3	Normal	Yes	No
Osteogenesis imperfect type 2	COL1A1 COL1A2	Generalized demineralization	No	Yes
Achondrogenesis type 2	COL2A1	Patchy demineralization	Yes	Yes

進行評估，包括形狀，輪廓，是否有礦化，是否彎曲，彎曲角度，是否骨折等等。第四步則可以檢查其他位置骨骼的特定畸形特徵，如顱骨較大 (Macrocranium) 或胸腔骨骼發育不全 (Thoracic hypoplasia)。以上這四個步驟可以幫助我們胎兒超音波檢查上進行鑑別診斷。下方表格為綜合三種常見的致死型骨骼發育異常的超音波表現和相關基因位置。

產前基因診斷

如果超音波檢查上懷疑胎兒骨骼發育異常，很重要的是一進一步要區分並正確診斷出致死型和非致死型骨骼發育異常。而致死型骨骼發育異常所影響的突變基因為 *FGFR3*，*COL2A1*，*COL1A1* 和 *COL1A2*，可進一步安排次世代定序 (Next Generation Sequencing) 來診斷相關基因的點突變^[9,10]。然而，由於各類骨骼發育異常的臨床表現和相關基因會彼此重疊，進行準確的產前診斷仍然是一大挑戰。

參考文獻

1. Krakow, D., Skeletal dysplasias. Clin Perinatol, 2015. 42(2): p. 301-19, viii.
2. Offiah, A.C., Skeletal

Dysplasias: An Overview, in Calcium and Bone Disorders in Children and Adolescents. 2015. p. 259-276.

3. Waller, D.K., et al., The population-based prevalence of achondroplasia and thanatophoric dysplasia in selected regions of the US. Am J Med Genet A, 2008. 146A(18): p. 2385-9.
4. Connor, J.M., et al., Lethal neonatal chondrodysplasias in the West of Scotland 1970-1983 with a description of a thanatophoric, dysplasialike, autosomal recessive disorder, Glasgow variant. Am J Med Genet, 1985. 22(2): p. 243-53.
5. Bonafe, L., et al., Nosology and classification of genetic skeletal disorders: 2015 revision. Am J Med Genet A, 2015. 167A(12): p. 2869-92.
6. Rasmussen, S.A., et al.,

Epidemiology of osteochondrodysplasias: changing trends due to advances in prenatal diagnosis. Am J Med Genet, 1996. 61(1): p. 49-58.

7. Campbell, J., A. Henderson, and S. Campbell, The fetal femur/foot length ratio: a new parameter to assess dysplastic limb reduction. Obstet Gynecol, 1988. 72(2): p. 181-4.
8. Nelson, D.B., et al., Fetal skeletal dysplasias: sonographic indices associated with adverse outcomes. J Ultrasound Med, 2014. 33(6): p. 1085-90.
9. Barat-Houari, M., et al., Mutation Update for *COL2A1* Gene Variants Associated with Type II Collagenopathies. Hum Mutat, 2016. 37(1): p. 7-15.
10. Krakow, D., et al., Evaluation of prenatal-onset osteochondrodysplasias by ultrasonography: a retrospective and prospective analysis. Am J Med Genet A, 2008. 146A(15): p. 1917-24.



初福傑醫師