

• 论著 •

## 胎儿心脏横纹肌瘤的产前诊断及预后

杜 琰<sup>1</sup>, 任芸芸<sup>2</sup>, 严英榴<sup>2</sup>, 贺木兰<sup>3</sup>, 曹 丽<sup>2</sup>

1. 复旦大学附属妇产科医院临床流行病学研究室, 上海 200011;

2. 复旦大学附属妇产科医院超声科, 上海 200011;

3. 复旦大学附属妇产科医院产科, 上海 200011

**【摘要】 目的:** 探讨胎儿心脏横纹肌瘤(cardiac rhabdomyoma, CR)的产前超声特征及预后。**方法:** 回顾性分析产前超声检出的胎儿心脏肿瘤影像学资料, 结合产前和产后MRI及基因检测结果, 观察胎儿CR的预后及其与结节性硬化症(tuberous sclerosis complex, TSC)的关系。**结果:** 2008年1月—2016年10月产前超声共发现36例CR胎儿, 其中失访3例。纳入研究的33例中, 单发10例、多发23例, 多位于左心室和右心室。5例合并胎儿心功能异常。产前或产后MRI共发现16例合并室管膜下或脑皮质结节样病灶, TSC发生率为48.5%(16/33)。对6例TSC患儿进行基因检测, 发现5例TSC1或TSC2基因突变。14例自由分娩的TSC患儿心功能均正常, 9例CR消失, 9例频发或偶发癫痫, 7例智力落后。**结论:** 产前超声是检出胎儿心脏肿瘤的首选方法, 结合胎儿颅脑MRI和遗传学检测可及时发现有无合并TSC, 对围生期管理及预后指导具有重要意义。

**【关键词】** 产前超声; 磁共振成像; 心脏肿瘤; 结节性硬化症

中图分类号: R445.1 文献标志码: A 文章编号: 1008-617X(2017)03-0211-06

**Prenatal diagnosis and postnatal prognosis of fetal cardiac rhabdomyoma** DU Yan<sup>1</sup>, REN Yunyun<sup>2</sup>, YAN Yingliu<sup>2</sup>, HE Mulan<sup>3</sup>, CAO Li<sup>2</sup> (1. Office of Clinical Epidemiology, Obstetrics and Gynecology Hospital of Fudan University, Shanghai 200011, China; 2. Department of Ultrasound, Obstetrics and Gynecology Hospital of Fudan University, Shanghai 200011, China; 3. Department of Obstetrics, Obstetrics and Gynecology Hospital of Fudan University, Shanghai 200011, China)

Correspondence to: CAO Li E-mail: caolidoc@foxmail.com

**【Abstract】 Objective:** To evaluate the features of prenatal ultrasound examination of cardiac rhabdomyoma (CR) and its prognosis. **Methods:** Imaging data of fetal cardiac tumors detected by prenatal ultrasound examinations, information of prenatal and postnatal fetal brain MRI results, and genetic test results were retrospectively analyzed to assess the prognosis of CR and its association with tuberous sclerosis complex (TSC). **Results:** A total of 36 cases were detected by prenatal ultrasound examinations, including 3 cases lost to follow-up. For the 33 cases included in the analyses, 10 were single, and 23 were multiple. Most of the lesions were localized in the left or right ventricles. Five of the 33 CR cases had abnormal cardiac function. Prenatal or postnatal MRI discovered 16 cases combined with subependymal or cortical nodule lesions. And the incidence rate of TSC was 48.5% (16/33). Six cases of TSC underwent genetic tests, and TSC1 or TSC2 gene mutations were reported in 5 of them. All 14 delivered TSC cases had normal cardiac function, CR in 9 cases disappeared, 9 cases had frequent or occasional seizures, and 7 cases had mental retardation or developmental delays. **Conclusion:** Prenatal ultrasound examination is the preferred method of detecting fetal cardiac tumors. In combination with brain MRI and genetic tests, prenatal ultrasound examination can be used to detect the coexistence of TSC. Therefore, prenatal ultrasound examination is of great significance in the management of perinatal period and guidance of prognosis.

**【Key words】** Prenatal ultrasound; Magnetic resonance imaging; Cardiac tumor; Tuberous sclerosis complex

胎儿心脏肿瘤较为罕见<sup>[1]</sup>, 其中最常见的是心脏横纹肌瘤(cardiac rhabdomyoma, CR), 占胎儿原发性心脏肿瘤的60%~86%<sup>[2-3]</sup>。目前认为CR为良性肿瘤, 其大小、数目、位置、有无心律失常、有无血流动力学改变及有无合并结

节性硬化症(tuberous sclerosis complex, TSC)等, 均是影响胎儿预后的重要因素<sup>[4-6]</sup>。CR与TSC关系密切。TSC是一种多系统受累的常染色体显性遗传性疾病, 常累及心脏、神经、皮肤和肾脏等多个脏器, 易合并癫痫、智力落

后、自闭症等严重症状，因此产前早期发现并诊断TSC具有重要临床意义。本研究回顾性分析胎儿CR的超声图像特征及随访预后，探讨产前超声诊断胎儿CR的临床应用价值。

## 1 资料和方法

### 1.1 研究对象

回顾性收集2008年1月—2016年10月于复旦大学附属妇产科医院就诊并被胎儿超声心动图检出胎儿心脏肿瘤的45位孕妇的资料，其中1例为单绒毛膜双羊膜囊双胞胎，两个胎儿均检出心脏肿瘤，1例孕妇两次妊娠均发现胎儿心脏肿瘤，最终合计获得47例胎儿心脏肿瘤。收集患者病史资料或以电话形式进行随访，随访内容包括胎儿或新生儿MRI检查结果、基因检测结果、临床结局和分娩后小儿临床表现。

### 1.2 仪器和参数

超声检查仪器包括GE公司Voluson E 8、Voluson E6，PHILIPS公司iU 22、CX50彩色多普勒超声诊断仪。经腹探头频率为2~5 MHz，经胸探头频率为3~8 MHz。

### 1.3 检查方法及诊断标准

全部患者均行系统的胎儿超声心动图检查。于胎儿心脏四腔心、左室流出道、右室流出道、短轴和三血管等多切面观察心腔大小及室壁厚度。如果发现心脏肿瘤，观察其数量、大小、形态、回声、附着部位及其对心脏瓣膜、心室流入道或流出道有无影响。采用频谱多普勒测量各瓣口的血流速度，判断有无狭窄或反流。再采用M型超声观察心房率和心室率是否规律。对有心律不齐、心脏杂音或氧饱和度异常的新生儿，常规行新生儿超声心动图检查。胎儿MRI平扫使用SIEMENS公司Avanto I-class 1.5 T 磁共振仪，采用8通道相控阵体线圈，行胎儿颅脑以及胸的腹横断、矢状、冠状3个平面扫描。

心脏肿瘤多发、自动消失或患儿已确诊为TSC时，超声心动图即可诊断CR。TSC诊断标准依据美国TSC协会(1998年版)标准，脑部室管膜下结节、脑皮质结节、室管膜下巨细胞性星形细胞瘤、CR和肾脏血管平滑肌脂肪瘤等为

TSC主要特征，多发肾囊肿和骨囊肿等属次要特征，明确诊断TSC需具备2个主要特征或1个主要特征加2个次要特征<sup>[7]</sup>。2012年国际TSC大会达成共识：抑癌基因*TSC1*或*TSC2*致病性突变时也可明确诊断为TSC<sup>[8]</sup>。患儿的智力发育情况通过电话询问家长进行初步判断，内容包括运动能力、语言能力、社会适应能力和智力等，任一项发育不完善，看作智力发育落后。

### 1.4 统计学处理

采用SPSS 16.0软件对数据进行分析。计数资料采用频数及率表示，组间差异比较采用卡方检验， $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结 果

### 2.1 胎儿CR大小、数目、位置及对心功能的影响

47例胎儿心脏肿瘤中，36例诊断为胎儿CR，其中分娩14例、引产19例、失访3例。纳入本研究33例，孕妇平均年龄为(28.3±4.2)岁，胎儿CR诊断的平均孕周为(29.5±3.7)周(最低值22.4周，最高值35.7周)，其中16例诊断为TSC(16/33, 48.5%)(表1)。

33例胎儿CR中，单发10例(30.3%)、多发23例(69.7%)。声像图特征为心腔或心肌内见单个或多个边界清晰、内部回声均匀的等回声或高回声肿块(图1)，肿瘤大小为3.7~40.0 mm。单发患者中，6例CR位于左心室，3例位于右心室，1例二尖瓣回声增强。多发患者中，14例CR位于左心室和右心室，4例位于左心室，1例位于右心室，1例位于左室和左房，1例位于左室和左室外侧壁，1例位于右心室和右房外侧壁，1例位于右室、右房和左房。单发患者中6例合并TSC(6/10, 60.0%)，多发患者中10例合并多发性TSC(10/23, 43.5%)，两组患者TSC发病率无显著性差异(校正 $\chi^2=0.244$ ,  $P=0.621$ )。

33例胎儿CR中，5例(15.2%)合并心功能异常。2例心脏稍增大合并心包积液，2例左室流出道变窄，主动脉流速增快，1例心动过缓，2:1房室传导阻滞，1例三尖瓣重度反流。其中4例胎儿引产，1例心室稍增大合并心包积液的胎儿分娩后心功能基本正常。

表 1 16例TSC患儿的影像学特征和预后

患者序号	孕妇年龄(岁)	诊断孕周(周)	CR部位及大小	其他异常	产前胎儿MRI	新生儿头颅MRI	TSC基因检测	妊娠结局	性别	癫痫	心脏CR随访	智力落后
1	24	34 <sup>+6</sup>	右心室12 mm×10 mm×9 mm; 右心房外侧心包腔内40 mm×36 mm×32 mm	心包积液	无	TSC	突变	分娩	男	频发	稍变小	重度
2	24	31 <sup>+5</sup>	左心室6.7 mm×3.8 mm; 右心室心尖处12.6 mm×9.1 mm	无	无	TSC	无	分娩	女	偶发	消失	无
3	28	34 <sup>+3</sup>	左心室侧壁7 mm×5 mm×5 mm; 右心室底部12 mm×11 mm×10 mm	无	无	TSC	无	分娩	女	偶发	消失	重度
4	26	23 <sup>+2</sup>	右心室6 mm×5 mm×5 mm; 29 <sup>+2</sup> 周复查10 mm×9 mm×9 mm	无	无	TSC	无突变	分娩	男	偶发	无变化	重度
5	32	29 <sup>+1</sup>	左心室近室间隔处6.9 mm×5.7 mm×5.8 mm; 左室壁外侧心包腔内26 mm×17 mm×31 mm	无	无	TSC	突变	分娩	男	偶发	稍变小	轻度
6	26	30 <sup>+1</sup>	左心室近房室交界处11 mm×11 mm×11 mm	无	未见异常	TSC	突变	分娩	男	偶发	消失	正常
7	29	35 <sup>+2</sup>	左心室11 mm×6 mm及5 mm×3 mm	双侧侧脑室扩张	TSC	TSC	无	分娩	男	频发	无变化	重度
8	36	29 <sup>+6</sup>	左心室近心尖处9.7 mm×7.8 mm, 左心室近心底部23 mm×20 mm	无	无	TSC	突变	分娩	男	偶发	消失	轻度
9	36	29 <sup>+6</sup>	左心室近心尖部4.8 mm×4.7 mm及4.0 mm×3.7 mm; 右心室8.0 mm×7.5 mm, 及5.4 mm×5.1 mm	无	无	TSC	突变	分娩	男	偶发	消失	重度
10	26	27 <sup>+2</sup>	左心室: 14.1 mm×7.6 mm×9.4 mm	无	TSC	-	无	引产	-	-	-	-
11	23	30 <sup>+3</sup>	右心室14.1 mm×11.9 mm×10 mm; 右心房14.9 mm×12.9 mm×10.4 mm及5.9 mm×4 mm×3.7 mm; 左心房4.9 mm×4.3 mm×3.7 mm	2:1房室传导阻滞	TSC	-	无	引产	-	-	-	-
12	24	22 <sup>+5</sup>	左心室近室间隔处8.5 mm×6.5 mm×4.8 mm	心脏偏大; 心包积液	TSC	-	无	引产	-	-	-	-
13	28	26 <sup>+3</sup>	左心室近心尖处9.7 mm×9.0 mm×8.5 mm	无	TSC (颅脑及肾脏多发结节)	-	无	引产	-	-	-	-
14	35	31 <sup>+1</sup>	左心室11.5 mm×7.5 mm、7.4 mm×5.1 mm及直径4 mm; 右心室6.2 mm×5.8 mm及直径4 mm	无	TSC	-	无	引产	-	-	-	-

续表1

患者序号	孕妇年龄(岁)	诊断孕周(周)	CR部位及大小	其他异常	产前胎儿MRI	新生儿头颅MRI	TSC基因检测	妊娠结局	性别	癫痫	心脏CR随访	智力落后
15	34	29 <sup>+5</sup>	左心室见5枚,最大6.0 mm×4.8 mm×4.0 mm;右心室见4枚,最大27.4 mm×18.4 mm×18 mm	无	TSC	-	无	引产	-	-	-	-
16	30	22 <sup>+3</sup>	左心室及二尖瓣多个强回声结构	双侧侧脑室扩张,小脑下段分离	TSC;小脑下蚓发育不良	-	无	引产	-	-	-	-

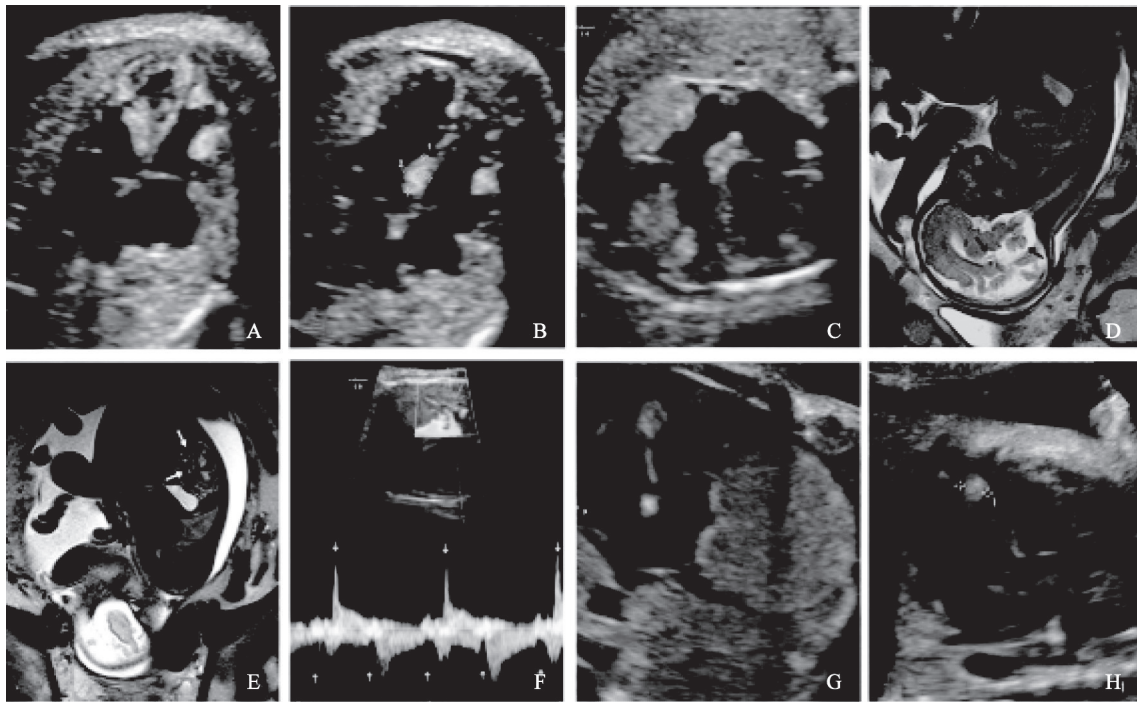


图1 胎儿心脏横纹肌瘤影像学表现

A、B: 患者14岁,左心室和右心室多发小结节;C-F: 患者11岁,右心室、右房和左房多发结节,伴2:1房室传导阻滞,胎儿颅脑和肾脏MRI提示多发结节样异常信号灶;G、H: 右房外侧壁大结节和右心室心尖部小结节

### 2.2 产前或产后MRI检查和基因检测结果分析

33例胎儿CR中,20例于产前和(或)产后行MRI检查。其中12例行胎儿MRI检查,7例发现颅内多发结节性病灶,1例发现颅内和肾脏多发结节性病灶,3例胎儿颅内未见明显异常(其中1例产后MRI发现颅内多发结节),1例疑似室管膜下小结节性病灶(外院复查MRI提示颅内未见

异常,出生后未复查MRI,CR消失)。10例产后进行MRI检查,9例发现颅内多发结节性病灶(其中1例产前MRI未见明显异常,1例产前MRI发现颅内多发结节),1例颅脑未见明显异常。

对6例TSC患儿及其父母同时进行基因检测,发现5例患儿TSC1或TSC2基因突变,1例患儿及其父母未发现基因突变。

### 2.3 小儿CR的预后情况和临床表现

14例分娩的TSC患儿中, 11例为男孩、3例为女孩。随访期间, 9例CR消失, 消失时间多为0~3岁; 3例稍变小; 2例无明显变化。所有患儿产后心功能均正常。9例频发或偶发癫痫, 5例重度智力落后, 2例轻度智力落后。

## 3 讨 论

胎儿心脏肿瘤发病率较低。但随着超声诊断仪分辨率的不断提高和胎儿超声心动图技术的不断完善, 越来越多的胎儿心脏肿瘤得以宫内诊断<sup>[4,9]</sup>。胎儿心脏肿瘤常见类型包括横纹肌瘤、畸胎瘤、纤维瘤、黏液瘤、血管瘤和错构瘤等, 其中半数以上为CR<sup>[2]</sup>。胎儿CR可多发或单发, 前者常见, 肿瘤大小差异较大, 可位于心肌组织或心腔内, 以左、右心室多见, 少数可位于心房、心外膜或肺动脉内<sup>[10-12]</sup>。超声表现为圆形或椭圆形、内部回声均匀、等回声或稍高回声肿块。心脏畸胎瘤多表现为心包腔内单发的混合性肿块, 常合并心包积液; 心脏纤维瘤常表现为心房内单发的等回声肿块, 可合并钙化; 心脏黏液瘤常为附着于心房的单发带蒂赘生物, 瘤体随心动周期摆动; 错构瘤和血管瘤较罕见。根据超声图像特点, 可大致鉴别不同的心脏肿瘤。

胎儿CR对心脏的影响与其发生的位置及大小有关, 大部分CR对心脏无明显影响, 少数会引起左右室流出道梗阻、心律失常、瓣膜功能异常、心力衰竭, 甚至猝死<sup>[4-6,11]</sup>。胎儿CR瘤体较大、胎儿心律不齐和胎儿水肿常预示预后不良<sup>[4-5]</sup>。本研究中, 仅5例CR胎儿出现心功能异常。分娩的14例CR患儿均复查超声心动图, 心功能未见明显异常, 且9例CR自然退化。CR患儿一般不需进行心脏手术治疗, 除非已严重影响心功能。有研究报道手术部分切除后仍有自行消退可能<sup>[13]</sup>, 但其机制尚不明确。

Benyounes等<sup>[11]</sup>的荟萃分析显示, 57.1%的TSC患儿CR为多发, 42.9%为单发。Chao等<sup>[4]</sup>的荟萃分析显示, CR患儿中TSC发病率为63.9% (85/133), 多发CR是发生TSC的高危因

素。本研究中, CR胎儿的TSC发病率为48.5% (16/33), 单发与多发组TSC发病率无显著性差异, 这可能是由于14例多发CR患儿选择引产, 无法确定是否合并TSC, 最终导致数据偏倚。CR胎儿是否合并TSC, 需结合胎儿MRI或基因遗传学检查。国内余旭东等<sup>[14]</sup>研究发现, 产前超声诊断的22例CR胎儿中, 14例有室管膜下或脑皮质结节, TSC阳性率为63.6%。本研究中, 1例左心室单发CR胎儿产前颅脑MRI未见明显异常, 产后6个月因癫痫发作复查小儿颅脑MRI时发现颅脑内多发结节性病灶, 最终诊断为TSC。有研究报道, CR常是TSC最早出现的病变, 可能早于脑及肾损伤数月至数年出现<sup>[4-5]</sup>。2012年国际TSC大会提出, 抑癌基因*TSC1*或*TSC2*致病性突变时可明确诊断TSC, 同时指出10%~25%的TSC采用常规遗传学检测方法未发现*TSC1*或*TSC2*基因突变, 因此基因检测结果未见异常并不能完全排除TSC的可能性<sup>[8]</sup>。*TSC*基因自然突变率高, 60%为自身新发的*TSC*基因突变<sup>[15]</sup>, 一般建议CR患儿及其父母一起检测*TSC*基因有无突变。刘晓伟等<sup>[16]</sup>报道, 8例CR胎儿中有7例*TSC*基因发生突变, 其中6例为*TSC2*基因突变, 1例为*TSC1*基因突变。本研究6例CR胎儿中, 5例*TSC*基因突变。有研究报道, *TSC2*突变患儿发生严重智力障碍的风险显著高于*TSC1*突变患儿<sup>[17]</sup>。

TSC患儿脑部肿瘤没有自发退化的现象, 神经系统异常是其首要死因。本研究14例小儿中, 9例频发或偶发癫痫, 5例重度智力落后, 患儿生存质量较低且医疗成本较高。因此, 孕期若确诊为TSC, 从优生优育的角度考虑, 原则上应建议终止妊娠。胎儿CR诊断的平均孕周为(29.5±3.7)周, 而常规胎儿结构畸形筛查时间为孕20~24周, 很有可能在孕期漏诊CR胎儿。因此, 对于有TSC家族史的孕妇, 中晚孕期建议加强胎儿心脏检查。胎儿超声心动图是检出胎儿CR的首选检查方法, 结合胎儿MRI和基因遗传学检查, 便于早期发现TSC, 对围生期管理及预后指导具有重要意义。

## 参考文献

- [1] HOLLEY D G, MARTIN G R, BRENNER J I, et al. Diagnosis and management of fetal cardiac tumors: a multicenter experience and review of published reports [J]. *J Am Coll Cardiol*, 1995, 26(2): 516-520.
- [2] YUAN S M. Fetal cardiac tumors: clinical features, management and prognosis [J]. *J Perinat Med*, 2017. [Epub ahead of print].
- [3] ISAACS H JR. Fetal and neonatal cardiac tumors [J]. *Pediatr Cardiol*, 2004, 25(3): 252-273.
- [4] CHAO A S, CHAO A, WANG T H, et al. Outcome of antenatally diagnosed cardiac rhabdomyoma: case series and a meta-analysis [J]. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2008, 31(3): 289-295.
- [5] DEGUELDRE S C, CHOCKALINGAM P, MIVELAZ Y, et al. Considerations for prenatal counseling of patients with cardiac rhabdomyomas based on their cardiac and neurological outcomes [J]. *Cardiol Young*, 2010, 20(1): 18-24.
- [6] YATES J R W, MAELEAN C, HIGGINS J N P, et al. The Tuberous Sclerosis 2000 Study: presentation, initial assessments and implications for diagnosis and management [J]. *Arch Dis Child*, 2011, 96(11): 1020-1025.
- [7] ROACH E S, GOMEZ M R, NORTHRUP H. Tuberous sclerosis complex consensus conference: revised clinical diagnostic criteria [J]. *J Child Neurol*, 1998, 13(12): 624-628.
- [8] NORTHRUP H, KRUEGER D A. Tuberous sclerosis complex diagnostic criteria update: recommendations of the 2012 International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Conference [J]. *Pediatr Neurol*, 2013, 49(4): 243-254.
- [9] HATA T, YAN F, DAI S Y, et al. Real-time 3-dimensional echocardiographic features of fetal cardiac tumor [J]. *J Clin Ultrasound*, 2007, 35(6): 338-340.
- [10] UZUN O, WILSON D G, VUJANIC G M. Cardiac tumours in children [J]. *Orphanet J Rare Dis*, 2007, 2: 11.
- [11] BENYOUNES N, FOHLEN M, DEVYS J M, et al. Cardiac rhabdomyomas in tuberous sclerosis patients: a case report and review of the literature [J]. *Arch Cardiovasc Dis*, 2012, 105(8-9): 442-445.
- [12] 郑淋, 金兰中, 王芳韵, 等. 小儿心脏横纹肌瘤的超声心动图诊断及分析其与结节性硬化症的关系 [J]. *中国超声医学杂志*, 2012, 28(9): 817-819.
- [13] 仇黎生, 孙彦隽, 丁文祥, 等. 小儿原发性心脏肿瘤27例分析 [J]. *中华外科杂志*, 2011, 49(3): 227-231.
- [14] 余旭东, 杨文忠, 夏风, 等. MRI 联合超声诊断胎儿结节性硬化症 [J]. *放射学实践*, 2015, 30(10): 1044-1048.
- [15] CURATOLO P, BOMBARDIERI R, JOZWIAK S. Tuberous sclerosis [J]. *Lancet*, 2008, 372(9639): 657-668.
- [16] 刘晓伟, 谷孝艳, 郝晓艳, 等. 超声联合遗传学检查在胎儿心脏横纹肌瘤中的临床应用 [J]. *中华妇产科杂志*, 2016, 51(6): 415-419.
- [17] WONG H T, MCCARTNEY D L, LEWIS J C, et al. Intellectual ability in tuberous sclerosis complex correlates with predicted effects of mutations on TSC1 and TSC2 proteins [J]. *J Med Genet*, 2015, 52(12): 815-822.

(收稿日期: 2017-04-03 修回日期: 2017-05-11)