

• 病例报告 •

染色体异常合并先天性巨结肠回盲部狭窄 1 例

梁彪

患儿,女,1个月,因出生后不能自行排大便1个月就诊。患儿出生后24h未排胎便,逐渐出现腹胀,需使用开塞露帮助排便,有反复呕吐、纳差、体重不增。查体:体重3.5kg,腹胀,可见肠型,腹部未扪及肿物,肠鸣音5~6次/分,肛门指诊有裹手感,拔出手指有较多气体排出。钡灌肠提示先天性巨结肠。外周血染色体检查(检查方法 Illumina HiSeq 2500 - QuadBeadchip 芯片行全基因组拷贝数改变分析)提示:4q31.23-35.1重复,38Mb,9q34.4缺失,1.3Mb检测意见:4号染色体长臂部分三体,重复片段大小38Mb,9号染色体长臂末端杂合缺失1.3Mb。荧光原位杂交检测(FISH)提示外周血中染色体核型中可见3个4p35.1片段的橙色信号,其中1个位于9号染色体长臂末端,其父母在该处未见异常。入院后予手术治疗,术中见回盲部以上小肠扩张,横结肠亦扩张,降结肠以下狭窄,于狭窄段取标本行病理学检查,结果提示为先天性巨结肠。术中见回盲部狭窄,行回盲部成型术及先天性巨结肠根治术(升结肠翻转术及改良Soave术),术后患儿恢复良好,痊愈出院。

讨论 先天性巨结肠(Hirschsprung's disease, HD)又称无神经节细胞症,是一种受环境与遗传因素共同影响的神经嵴细胞源性多基因性疾病,在新生儿发病率1/5000,其病理形态学改变可分为痉挛段、移行段、扩张段三部分。痉挛段肌间神经丛(Auerbach丛)和黏膜下神经丛(Meissner丛)无神经节细胞,神经纤维增生、粗大,排列紊乱。移行段呈梯形或漏斗状,长约3~8cm。移行段常为痉挛段的病理改变,是痉挛段的被动扩张部分。扩张段是为巨结肠部分,随病程进展和症状加重,结肠逐渐扩张、肥厚、坚韧,颜色灰白。目前认为并经过组织学证实,距痉挛段15厘米以上的扩张肠管,神经节细胞已经正常。

先天性巨结肠的病因和遗传学的关联 Valle(1924)首先发现先天性巨结肠有家族遗传性,随着遗传学的深入研究,认识到先天性巨结肠是遗传与环境因素的联合致病作用,为多基因或多因素遗传病。分子遗传学用于先天性巨结肠的病因学研究后,目前已发现以下几个突变基因:RET基因、GDNF基因、END3基因、EDNRB基因和SOX10基因等^[1]。

RET原癌基因(proto-oncogene RET):Takahashi与Cooper(1987)在重组DNA的实验中,首次发现RET原癌基因,其定位于10q11.2区。Pachnis等(1993)发现,当RET表达量减少一半时,神经节细胞就不能移行到肠壁内,说明RET对肠内神经系统的发育起重要作用。现已证实RET基因突变是引起先天性巨结肠的主要基因,50%家族性先天性巨结肠、7.3%~20%散发性先天性巨结肠,与RET基因突变有关。

胶质细胞源性神经营养因子(glia cells derived neurotrophic factor GDNF):GDNF基因定位于5p12-13.1,为32—42kd的二聚体,有两个外显子,一为151bp,一为485bp,GDNF基因突变可能引起先天性巨结肠,也可以使RET突变基因所致疾病的表现不同。但是,先天性巨结肠的GDNF基因突变率仅0.9%~5.5%。

内皮素受体B(endothelin B receptor,EDNRB)基因:EDNRB基因定位于13q22,有7个外显子。目前报道先天性巨结肠的该基因突变点有12个,其中10个见于短段型巨结肠,散发性先天性巨结肠仅有7个。

先天性巨结肠合并耳聋、色素异常(Sah-Waardenburg syndrome)的患者,与EDN3基因及性别相关转录因子Sox10(SRY-Box10)基因异常有关。人的Sox10基因定位于22q13,由于该基因与Y染色体的性别决定基因(Sex-determining Region Y;SRY)有相似序列而命名。Okamoto^[2]用放射性免疫组织化学检测结果发现,Sox10清晰的表达在正常肠管的肌间丛、黏膜下丛和纵肌环肌间的神经纤维周围;不同病理阶段肠管的表达模式与一氧化氮酶(NOS)和神经生长因子受体(GNFR)完全一样^[2]。黄华^[3]等研究证实Sox10基因与整个肠神经系统的正常发育和功能有关,而Sox10mRNA在非症候群的先天性巨结肠患儿结肠扩张段、移行段、痉挛段逐渐减少,且扩张段和正常(非HD患儿)结肠平滑肌组织中的表达无显著性差异,这种异常分布可能与肠神经系统的发育异常有关。

先天性巨结肠(Hirschsprung's disease, HD)又称无神经节细胞症,是一种受环境与遗传因素共同影响的神经嵴细胞源性多基因性疾病,其发病原因还不甚明了,经查阅文献尚未发现染色体异常:4号染色体长臂部分三体,重复片段大小38Mb,9号染色体长臂末端杂合缺失1.3Mb合并先天性巨结肠回盲部狭窄的报道,其与HD的发病原因是否相关还有待进一步研究。

参考文献

- 1 李正,王慧贞,吉士俊.实用小儿外科学[M],第一版,人民卫生出版社,2001,797-799.
- 2 Okamoto E, Ueda T. Embryogenesis of intramural ganglia of the gut and its relation to Hirschsprung's disease[J], J Pediatr Surg, 1967, 2:327.
- 3 黄华,陈琦,曹振杰,等. SOX10mRNA在先天性巨结肠肠壁中的表达[J]. 临床小儿外科杂志. 2008; 7(3):32.