

• 病例报告 •

OEIS 复杂畸形 2 例

孙会振 徐伟珏 黄 雄 应 灏 余 玲 陈 方 谢 华

病例一,女,6岁,因“出生后发现下腹壁缺损伴外生殖器异常、无肛”入院。患儿出生后发现无肛门,大小便会阴部同一开口排出,伴腹壁缺损及黏膜样组织外翻,当地医院考虑畸形较严重,几年来一直未治疗,入院前出现排便困难,及腹壁外翻组织有少许渗液流出而转至本院,体格检查:腹软,略胀,未见正常脐部,耻骨联合、腹直肌分离,下腹部腹壁见局部组织发育异常,两处皮肤缺损,伴鲜红色黏膜样组织外翻,大小分别约 2.5 cm×3 cm、3 cm×2 cm,组织表面见淡黄色渗液,会阴部无正常尿道、阴道和肛门,大阴唇处见皮赘一枚,上翻皮赘见一直径约 1 cm 开口,大小便均自此开口排出(图 1a、b)。

腹部 B 超见左侧肾脏缺如;排泄性尿路造影显示右膀胱输尿管反流(Ⅲ级);骶尾部磁共振提示为中位无肛;双髋平片提示耻骨联合分离 6.5 cm;膀胱镜检查提示尿道、阴道、直肠汇合成一共同通道开口于会阴部,共同通道长约 0.5 cm,尿道长约 1 cm,膀胱三角区黏膜光滑;右侧输尿管口清晰,左侧未见正常输尿管开口,容量略小;腹腔镜探查见腹壁外翻黏膜组织位于腹膜外,大网膜与该处腹膜粘连,探查膀胱、肠管无异常。MRI 检查提示脊柱、脊髓无异常,心脏超声检查无异常。染色体检查提示为 46XX,诊断为“一穴肛,耻骨联合分离,左肾缺如,右膀胱输尿管反流(Ⅲ级),腹壁外翻,脐膨出”。

治疗:一期行结肠造瘘术,术后恢复良好,4 个月后由多学科合作行腹壁外翻病灶切除、膀胱外右侧输尿管抗反流术,之后将体位调整为俯卧位,经后矢状位行肛门成形、直肠共同通道瘘管修补术后在仰卧位行双侧骨盆截骨,拉合分离耻骨,并关闭腹部切口后予双侧髂人字石膏固定;术中见腹壁外翻组织位于腹膜外,周围皮肤僵硬,分离外翻组织时,有少许淡黄色脓性液体流出,外翻组织与腹膜及腹腔内部分大

网膜粘连,与肠管及膀胱无粘连,切除外翻组织后送病理检查。术后恢复良好,可自排小便,病理检查提示:外翻黏膜组织为含杯状细胞(图 2a)的结肠及含滤泡细胞(图 2b)的小肠成分。

病例二,出生约 12 h,系 G1P1 足月剖宫产儿男婴,出生体重 3 020 g,羊水清亮,Apgar 评分 8~9 分,定期产检未见异常,出生时即发现脐带根部一肠管样赘生物,鲜红色,约 5 cm×0.8 cm,远端为盲端,阴茎短小,上弯明显,包皮分布异常,头部未见明显尿道外口,耻骨联合分离,下腹壁耻骨联合上左侧见一开口,约 0.2 cm×0.3 cm,有尿液流出,阴囊分离,双侧阴囊内均可触及睾丸,肛门正常位置无开口,肛凹处可见色素沉着(图 3),无大便排出,以“会阴部复杂畸形”收入院。

倒立位 X 线片显示中位无肛。肛门 B 超提示盆腔内见扩张直肠盲端至肛门隐窝 11 mm,腹部、头颅 B 超未见异常,泌尿系 B 超显示双侧肾脏发育可,心脏超声未见明显异常,泌尿系造影显示膀胱容量较小。诊断为脐膨出(脐下型)、先天性肛门闭锁、膀胱外翻、尿道上裂。

治疗:予急诊手术探查胃、十二指肠、空肠、回肠、回盲部升结肠、横结肠、降结肠,均无明显异常,乙状结肠扩张至腹膜反折处未见盲袋。屈氏韧带、回盲部位置正常。探查脐部无痿管,结扎脐部动静脉后将脐带切除。分离脐部膨出物长约 7 cm,直径 1.0 cm,见其根部于腹膜外通过一盲袋与膀胱壁相连,通过下腹部耻骨联合上开口插入导尿管注水充盈膀胱后见膀胱充盈,容量约 5 mL,盲袋似扩张,脐膨出物不扩张。结合 B 超检查及术中泌尿外科急会诊后,认为脐部膨出物为一赘生物,予切除送病理检查,行横结肠造瘘术。术后病理检查结果提示:(腹腔外赘生物)肠管组织浆膜水肿肉芽形成(图 4),未见肾、输尿管及尿道组织。

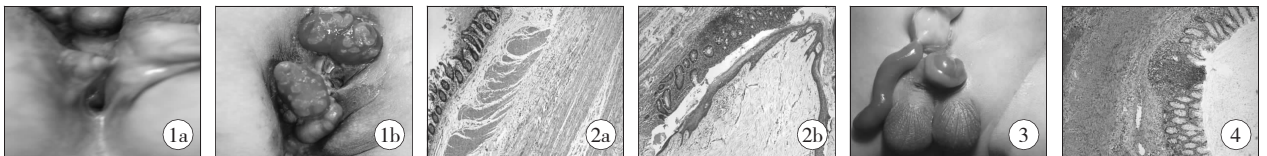


图 1a 泄殖腔畸形; 图 1b 腹壁缺损外翻; 图 2a 外翻黏膜组织含杯状细胞; 图 2b 外翻黏膜组织中含滤泡细胞; 图 3 异常外观; 图 4 腹腔外赘生物肠管组织浆膜

讨论 OEIS 是一系列复杂先天性畸形的总称,即脐膨出(omphalocele)、泄殖腔/膀胱外翻(cloacal/bladder exstrophy)、肛门闭锁(imperforate anus)、脊柱畸形(spine defect)。Carey 和他的同事于 1978 年报道了一系列关于腹壁发育畸

形的病例,是对该系列畸形的首次报道,并取各畸形首字母来命名该畸形^[1]。依据 Källe'n 等的研究,OEIS 畸形的诊断原则为婴儿产前或产后脐膨出合并 OEIS 另外两种畸形(泄殖腔/膀胱外翻、肛门闭锁、脊柱畸形)表现即可明确诊断^[2]。OEIS 在活产儿中发生率约 1/2 000 000~1/4 000 000^[1-3]。Keppler-Noreuil 于 2007 年报道 OEIS 发生率较前增高,在活产儿中约为 1/1 000 000^[4],男女发生比率约为 1:2^[3]。本组 2 例均为复杂先天畸形,涉及泌尿生殖道、下腹壁、脐孔、肛门

直肠及耻骨等发育异常,其腹壁外翻组织病理均为肠管样结构,术中探查患儿消化道肠管至腹膜反折以上正常,但均无正常脐孔、肛门及尿道,外翻组织与消化道无连续性,位于下腹部腹膜外,膀胱完整但发育差,尿道发育均有异常,因此外翻组织系胚胎时期部分泄殖腔组织,均符合 OEIS 诊断。

从组织胚胎发育来看,OEIS 复杂畸形和泄殖腔外翻具有一致性^[5,6]。泄殖腔外翻的病因及胚胎形成机制尚未完全阐明。传统观念认为,泄殖腔是发育成直肠和尿生殖窦的原始结构,在胚胎第 3 周末,后肠末端膨大与前面的尿囊相交通,形成泄殖腔。泄殖腔尾端,外胚层生长于内胚层表面,形成一层单细胞隔膜,称为泄殖腔膜,与体外相隔。第 4 周泄殖腔与后肠间的中胚层皱襞形成,间质增生,形成皱襞,向腔内生长,这些构成尿直肠并向尾侧生长,同时泄殖腔两侧壁的内侧隔,第 6 周开始中胚层向中间生长,形成脐下腹壁部分,与此同时,随着胚胎发育,尿直肠隔不断下降与泄殖腔膜的距离越来越小,逐渐与泄殖腔膜融合,同时泄殖腔膜也被分为前后两部分,前者为尿生殖膜,后者为肛膜,至妊娠 7 周,泄殖腔被尿直肠隔分割成前腔和后腔,即前方的尿生殖窦和后方的原始直肠。二者间以泄殖腔管相通,通常于妊娠第 8 周末时,泄殖腔膜破裂^[7,8]。由于胚胎发育早期受各种因素的干扰,影响脐下腹壁中胚层、尿生殖隔、腰骶体节等发育,共同导致 OEIS 畸形的发生。脐下腹壁中胚层发育成脐下腹壁、生殖结节、耻骨支,因此,异常的中胚层迁移导致泄殖腔膜的早期破坏,产生泄殖腔外翻和脐膨出,生殖结节异常融合导致外生殖器异常和耻骨支分离,尿直肠隔生长异常,导致泄殖腔分隔异常,形成肛门闭锁,腰骶体节发育异常导致腰骶椎骨发育不完全^[8-10]。

目前 OEIS 起病原因尚不明确,可能是遗传与环境交互作用所致。泄殖腔外翻畸形中约 10%~30% 为双胞胎^[3];且兄弟姐妹及家族中同患类似畸形亦有报道,考虑先天性因素在疾病发生中存在相关性可能。目前关于 OEIS 基因染色体方面的研究较多,Thauvin-Robinet 等报道 9q34.1 缺失^[11],Kosaki 证实 3q12.2-3q13.2 缺失^[12],El-Hattab 等证实 1p36 缺失^[13],Carey^[1]报道了 18-三体综合征等与 OEIS 发生存在相关性,以上报道考虑单个基因突变导致该疾病的可能性,但尚无证据证明基因与疾病存在明确因果关系。另外尚有 12SrRNA 线粒体突变相关报道^[14],Keppler-Noreuil 证实 HLXB9 基因和维甲酸及其受体在疾病发生中起重要作用^[9]。OELS 大部分系散发,提示环境因素在其发病中起重要作用。动物实验表明,赭曲霉毒素 A 暴露可以导致泄殖腔外翻畸形的发生,抗寄生虫药物苏拉明、染料台盼蓝等亦可诱发泄殖腔外翻畸形的发生^[15,16]。

有报道母亲暴露于苯妥英、地西洋、丙戊酸那、甲基苯丙胺、吸烟、肥胖、糖尿病、子宫肌瘤等与 OEIS 具有相关性^[1,17,18]。Woodd 等发现试管婴儿比正常婴儿发生 OELS 的几率增加了 7 倍^[19]。但众多因素尚不能明确每种基因突变和环境诱导因素与特定畸形存在一定关联。Goto 等^[20]提出产前诊断 OEIS 是有效的,与产后诊断结果一致。产前诊断方法主要是使用胎儿常规超声筛查,可在孕 16 周或更早前使用,有研究者提出胎儿超声显示膀胱缺如、腹壁缺损或腰骶部脊髓脊膜膨出可考虑 OELS 的可能。OELS 以回肠末端

脱垂的超声表现具有特异性,如“象鼻”样。之后以胎儿 MRI 明确诊断,MRI 可探测到脐膨出,连接肠道的赘生物,膀胱缺如,模棱两可的外生殖器和脊髓缺陷^[20]。精确的产前诊断可为家长提供产前咨询,并可采取相应措施降低畸形儿出生率,对产后早期治疗策略的规划也有重要作用。

OEIS 属于先天性复杂畸形,若不能及时有效治疗,会给患儿生长发育、日常生活带来很多困难,随患儿年龄增大,生理、心理会受到不同程度影响,同时给手术带来更多困难,手术是目前唯一治疗手段,手术干预的目的是确保腹壁闭合,预防短肠综合征、大小便失禁,保证完好的肾功能及肛门、生殖器重建功能。大多数患儿需多次手术,存在许多潜在并发症,包括肾损害、性功能障碍、心理障碍、大小便功能异常、机体运动行为受损等。因此,对于手术技术性、多学科协作性要求较高,需要一批经验丰富的专业多学科协作小组共同完成,这个小组包括新生儿科、小儿外科、小儿泌尿科、小儿神经外科和小儿骨科医生,需要在专科医院进行手术,目前国内小儿专科医院已成立许多畸形防治中心,为 OEIS 手术治疗提供了技术支持。除手术外,还要注重 OELS 儿童的心理支持和生活质量,远期恢复尚需专业康复医师及心理医师支持。OEIS 预后依结构缺陷的严重程度而定,最终预后与相关结构的异常程度和外科重建手术并发症的发生密切相关。因此治疗需多学科联合,手术需分期多次进行,手术方案及手术时机的把握,需要多学科协同讨论,并视患儿具体情况而定。

参考文献

- Carey JC, Greenbaum B, Hall BD. The OEIS complex (omphalocele, exstrophy, imperforate a. u., spinal defects) [J]. Birth Defects, 1978, 14: 253-263.
- Kallen K, Castilla E, Robert E, et al. OEIS complex-A population study [J]. Am J Med Genet, 2000, 92: 62-68.
- Martinez-Frias ML, Bermejo E, Rodriguez-Pinilla E, et al. Exstrophy of the cloaca and exstrophy of the bladder: Two different expressions of a primary developmental field defect [J]. Am J Med Genet, 2001, 99: 261-269.
- Keppler-Noreuil K, Gorton S, Foo F, et al. Prenatal ascertainment of OEIS complex/cloacal exstrophy—15 new cases and literature review [J]. Am J Med Genet Part A, 2007, 143A: 2122-2128.
- Carey JC. Exstrophy of the cloaca and the OEIS complex: One and the same (Letter) [J]. Am J Med Genet, 2001, 99: 270.
- Bohring A. OEIS complex, VATER, and the ongoing difficulties in terminology and delineation (Letter) [J]. Am J Med Genet, 2002, 107: 72-76.
- Maizels M. Normal and anomalous development of the urinary tract [M]. In: Walsh PC, Retnik AB, Vaughan Ed, Wein AJ, editors. Campbell's urology, 7th edition. Philadelphia: W. B. Saunders Co. 1998: 1545-1600.
- Martinez-Frias ML, Bermejo E, Rodriguez- (下转第 366 页)