

2 例不同类型体蒂异常病例的产前诊断并文献复习

高传龙 袁静 方慧琴 朱本丽 李亮 陈晓蓉 丛林*

(安徽医科大学第一附属医院 产前诊断中心,安徽 合肥 230022)

【中图分类号】 R714.53 【文献标识码】 A

体蒂异常(body stalk anomaly,BSA),又称肢体-体壁综合征(limb body wall complex,LBWC),是以胎儿广泛腹壁裂合并多种发育畸形的罕见、散发、通常无复发风险的^[1,2]、致死性的综合征^[3]。国外一些多中心研究报道,其发病率约 1/42 000~1/14 000^[1],孕 11~14 周发病率约为 1/7500^[4],发病率差异性与产前诊断超声的开展及对发育严重异常的胎儿进行引产,及时终止妊娠有关。该综合征具有广泛前侧腹部裂、明显的脊柱侧凸或脊柱裂、肢体畸形、颅面部畸形、脐带异常等多种畸形,这些畸形可单独存在或合并存在,可发生于单胎妊娠也可发生于多胎妊娠^[5]。现报道在本院产前诊断中心诊断的 2 例体蒂异常病例,并结合文献对这种胎儿复杂性畸形进行分析及临床介绍。

1 资料与结果

1.1 病例一 孕妇,27 岁,G2P1,孕 27⁺⁶周,夫妻双方体健,已生育一健康男孩,无生育畸形儿家族史;孕 4~5 周有感冒病史,未服药自愈,无吸烟、饮酒史,无有害射线、毒物及宠物接触史。于孕 26⁺⁵周,在外院行超声检查时发现胎儿多发畸形,到本院中心进一步确诊,产前诊断超声检查提示:①宫内妊娠,单活胎;②胎儿多发畸形:闭合性脊柱裂、腹裂畸形、右下肢缺如、脐带短缩、单脐动脉(见图 1)、S/D 值增高,综上考虑:体蒂发育异常。患者及家属要求引产并希望查明病因,于入院第 3 天行脐带血穿刺术取脐血行胎儿染色体核型分析,随后行“羊膜腔内利凡诺注射引产术”。引产后,死婴大体标本解剖所见:胎儿右下肢缺如,左足内翻畸形;右侧腹壁缺失,

肝脏及肠管膨出;帆状胎盘,脐带短小,长 8 cm,仅存一条脐动脉且与脐静脉平行走行(见图 2);生殖器不辨,仅可见单独肾脏,位于左侧腹膜后,呈半月形(见图 3),左侧输尿管与之相连,右侧输尿管缺失;划开背部皮肤见骶尾部脊髓末端呈囊状膨大,骶尾骨部分缺损。胎儿脐血淋巴细胞染色体核型为:46,XX。



图 1 单脐动脉:彩色多普勒超声成像,箭头处所指,脐血管的螺旋形态消失,仅探及一条脐动脉与脐静脉伴行



图 2 引产后大体标本可见,胎儿右下肢缺如,左足内翻畸形;腹壁缺失,肝脏及肠管膨出;帆状胎盘,脐带短小

DOI: 10.13470/j.cnki.cjpd.2016.01.014

* 通讯作者:丛林,E-mail:conglin1957@163.com

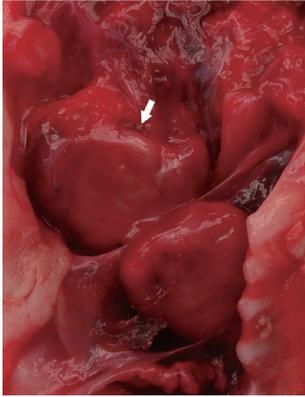


图3 解剖所见,箭头所指处为畸形肾脏,位于左侧腹膜后,呈半月形,大小约3 cm×2.5 cm×1.5 cm

1.2 病例二 孕妇,23岁,G1P0,夫妻双方体健,无生育畸形儿家族史,自诉孕早期有感冒病史,且间断发病,均未服药治疗,无吸烟、饮酒史,无有害射线、毒物及宠物接触史。停经7~8周超声检查显示:宫内早孕,双胎(单绒毛膜性双胎);孕14周,超声检查提示:胎儿二脑膜脑膨出,脊柱侧弯,腹裂畸形;胎儿一未探及结构异常。孕21周于本院产前咨询并行产前超声检查提示:①宫内妊娠,双活胎(单绒双羊可能性大);②胎儿二多发畸形:脑膜脑膨出(见图4)、腹裂畸形(见图5)、脊柱侧弯(见图6)、左上肢缺如、单脐动脉,综合考虑:体蒂异常;③胎儿二羊水过少;④胎儿一脐带绕腹一周。由于两胎儿为单卵双胎,其中一胎胎死宫内后,另一胎儿往往预后不良,建议行宫内选择性减胎治疗,病人遂转至上海胎儿医学中心。上海胎儿医学中心诊断结果如下:单绒毛膜性双羊膜囊双胎,胎儿二多发性畸形,胎儿一宫内生长受限并脐带帆状附着。建议可行宫内减胎治疗,但是由于胎儿一存在宫内生长受限及胎盘帆状附着,减胎后可能预后不良,病人不愿承担压力和风险,选择放弃继续妊娠,回当地医院引产。引产后追踪死婴大体标本所见:胎儿一及胎儿二脐带植于同一个胎盘上。胎儿一脐带附着在胎盘边缘,未见外观结构异常。胎儿二可见巨大的脑膜脑膨出合并严重的颜面部畸形;其中畸形颅脑部与胎盘和脐带根部粘连;颜面部额骨缺损,眼球突出,唇腭裂;脐带短,长16 cm,与胎儿右侧腹壁相连,单脐动脉;左上侧胸腹壁缺损,可见肠管及肝脏脱出(见图7);四

肢畸形,其中左上肢缺失,右上肢腕关节屈曲畸形,双下肢足内翻畸形;后位观可见脊柱侧弯。



图4 箭头所指处为脑膜脑膨出



图5 箭头所指处超声所见,肝脏凸向腹外漂浮于羊水中



图6 箭头所指处为脊柱侧弯



图7 引产后大体标本所见,异常胎儿存在巨大的脑膜脑膨出合并严重的颜面部畸形;其中畸形颅脑部与胎盘和脐带粘连;颜面部额骨部分缺损,眼球突出,唇腭裂;脐带短小,单脐动脉;左上侧胸腹壁缺损,肠管及肝脏脱出;左上肢缺失,右上肢腕关节屈曲畸形,双下肢足内翻畸形

2 讨论

由于体蒂异常通常是一种致死性畸形,因此,作为产前诊断医生,对其足够的了解就显得比较重要。

2.1 发病机制及分型

2.1.1 发病机制 目前,体蒂异常的发病机制尚不明确,常见的学说有以下几种。首先 Van Allen MI 等^[6]提出体蒂异常是由于在妊娠早期,即胚胎发育4~6周时,胚胎由于某些原因,发生出血、坏死、缺氧,导致胚胎组织发育不全或受损,从而导致腹部闭合失败引起。Adonakis G 等^[7]认为体蒂异常是一种特殊形式的羊膜束带综合征,在胚外体腔消失之前,胚胎尾端羊膜发生破裂,胚胎下半身从破口伸入胚外体腔,由于部分躯体被固定,使胎动受限,造成脐带短、腹壁裂、脊柱侧弯等严重畸形。Streeter 等^[8]的胚胎包卷异常的假设认为,在正常妊娠的第5周,胚胎三胚层胚盘通过皱褶(头部皱褶、尾部皱褶、双侧皱褶)包卷发育成柱状的胎儿,在这个过程中,任何一个皱褶发生包卷异常,都会导致严重的胎儿畸形发生。还有一些学者,如 Nottoli T 等^[9,10]通过动物实验,敲除小鼠的某些基因,如 AP-2、Omphk1,可以使小鼠出现肢体-体壁综合征的某些表现,表现为神经管畸形、腹壁裂等,然而人类体蒂发育异常是否也与某些基因功能的改变有关,还有待证实。

2.1.2 分型 体蒂异常可能的发病机制中,孕早期胚胎包卷学说和血管破裂学说是学者们较为认可的学说,Russo 等^[11]根据有无颅面部缺损,将体蒂异常分为两类,一类出现腹裂畸形、颅脑颜面畸形、羊膜粘连、羊膜带综合征者称为胎盘颅脑粘连型,可能为早期血管破坏所致;另一类无颅脑颜面畸形而出现腹裂畸形伴肛门闭锁、泌尿生殖系统异常及脊柱侧凸者称为胎盘腹壁粘连型,认为可能与胚胎包卷异常有关。2007年 Sahinoglu 等^[12]提出了新的分类方法,将BSA分为三型:I型表现为胎儿存在颅面缺损,无胸、腹壁缺损,少数情况下可见畸形的颅内组织与胎盘相连,脐带往往正常;II型主要特点为胎儿存在大的脐上腹壁缺损或胸、腹壁缺损伴内

脏外翻,外翻的脏器由羊膜片包封并通过羊膜与缺损腹壁的皮肤边缘相连,无脐带或脐带过短,通常无泄殖腔畸形;III型表现为胎儿存在脐下腹壁缺损,无胸壁缺损,缺损部皮肤与胎盘广泛相贴,腹腔脏器突进胚外体腔,泌尿生殖系统畸形或缺损。这三型均可有肢体畸形及脊柱侧凸表现。

2.1.3 病例分析 上述两种分型各有优缺点,Russo 等^[11]的分类广泛而过于粗糙,而 Sahinoglu 等^[12]的分型并不完善,体蒂异常的病例,根据严重程度不同,可以表现为两种类型的叠加。Chen 等^[13]报道的病例中就有颅面畸形合并腹裂畸形,但也同时指出,颅面部的畸形往往合并上肢异常或缺损,下腹部的缺损往往合并下肢的异常或缺损,这与本病例报道的两例体蒂异常是符合的。本病例报道的两例中,病例一为III型BSA,为中下腹部缺损合并右下肢缺失;病例二双胞胎之一表现为BSA,分型为I型与II型的叠加,表现为颅脑颜面部畸形合并一侧上肢缺失,两例缺失肢体均靠近胸腹壁缺损部位。体蒂的形成是在受精后的13天,由胚外中胚层组成,这个时期体蒂连接着二胚层胚盘,后来随着三胚层胚盘的形成及胚盘的卷曲,体蒂逐渐退化,体蒂参与脐带的形成和演化,因此体蒂的发育畸形很可能造成腹壁裂等畸形。但体蒂异常除了明显的腹壁裂,还往往合并四肢、颅脑颜面部以及脊柱的畸形,这表明体蒂异常并不是胚胎发育早期单纯的体蒂发育异常。其发病机制,虽有不少研究者提出假设,但并未完全得到证实,但从上述的发病机制的假设和 Chen 等^[13]的发现中可知,体蒂异常可能是三胚层胚盘形成及其卷曲的时期,某些未知的因素导致胚胎的某一相对集中的区域发育受限或停滞,进而表现出一系列的多发畸形,而这些因素可能是早期胚胎的缺血、出血、感染等。

2.2 诊断 体蒂发育异常伴有多发严重畸形,影像学表现比较典型,且在孕11~14周即可发现^[4],诊断上多依据影像学表现行临床诊断,其中产前诊断超声对体蒂异常的报道最多,其主要表现为^[14]:前侧胸腹壁严重缺损伴腹腔多个脏器膨出;肢体畸形(足外翻、足内翻、肢体短小、缺如);脊柱异常(脊柱

侧凸或后凸、脊柱裂、脊柱脊膜膨出等);脐带畸形(单脐动脉、脐带短缩、无脐带);颅面部畸形(无脑儿、唇腭裂等);其他畸形(心脏结构的异常、泌尿生殖系统畸形、肛门闭锁等)。孕14周前可表现为,胎儿颈项透明层增厚、腹壁缺损、严重的脊柱侧突、脐带短小或缺如等^[5]。当合并胎儿羊水少局部扫查不清楚时可选用胎儿磁共振,其表现与产前诊断超声相似,但其不需要透声窗,且对脑室、肾脏等结构显示较为清楚,也有一些报道早中孕期通过胎儿磁共振诊断体蒂异常的病例^[15,16]。Allen等^[6]提出的诊断标准目前仍被普遍接受,即颅脑颜面畸形、体壁缺损及肢体异常此3项中至少出现两项时可诊断体蒂异常,但有研究者认为,此诊断中体壁缺损并不是必要的诊断条件,存在争议^[17],我国报道的体蒂异常病例多以明显的腹壁裂合并其他畸形为表现。由于体蒂异常胎儿染色体大多正常,通常不建议常规检查染色体。体蒂异常胎儿母血AFP水平通常增高^[1],而胎儿存在腹裂畸形和神经管畸形是母血AFP往往也是增高的,因此AFP增高并不是其特征性的表现,但唐筛时AFP明显增高的情况下也应注意排查相关畸形。本次病例报道两例,病例一存在腹壁裂、肢体缺失、脊柱和脐带异常,诊断明确;病例二孕14周异常胎儿已存在腹壁裂和颅脑部畸形,即可诊断体蒂异常,后随访及对引产胎儿查视证实了当时超声诊断。

2.3 鉴别诊断 体蒂异常应与其他腹壁缺损,如羊膜束带综合征、脐膨出、单纯腹裂畸形、Cantrell五联症和膀胱外翻畸形等相鉴别^[18]。

2.3.1 羊膜束带综合征所致的腹壁缺损位置可以发生在腹壁的任何位置,声像图上可见典型的条索状的羊膜带回声和收缩环,还可见其特有的不对称颅裂、面裂畸形、截肢畸形等声像图改变。

2.3.2 单纯的脐膨出为腹壁中线缺损,在声像图上显示脐带进入腹部处有异常包块回声,内容物为肠管、肝脏突入脐带内,表面有腹膜和羊膜腔覆盖,脐带长度多正常,极少为单脐动脉。彩色多普勒超声可见脐静脉穿过膨出的包块与胎盘相连,畸形胎儿常合并腹水。单纯的脐膨出常与染色体异常有关,

母体血清AFP升高不如腹裂畸形升高明显。

2.3.3 腹裂畸形指脐旁腹壁全层缺损,伴腹腔内脏器突出。脐带声像图多正常,极少为单脐动脉。腹壁缺损一般较小,突出的脏器多为肠管,漂浮在羊水中,表面无覆盖,肠管壁增厚,易发生肠梗阻,肠管扩张。腹裂畸形时母血的AFP明显增高。

2.3.4 膀胱外翻畸形指膀胱前壁缺如,后壁外翻。超声影像学表现为下腹部软组织包块,无正常的膀胱显示。

2.3.5 Cantrell五联症的超声表现为胸骨缺损、心包缺损、膈肌缺损,心脏畸形和脐膨出五大畸形特点,易在缺损部位形成疝环。

总之,体蒂异常是一种罕见的胎儿畸形,以较大的腹壁或胸腹壁缺损、肢体异常、脊柱侧弯,颅面部畸形及脐带异常为主要特征,发病机制仍不明确,诊断上以典型的影像学表现为主要诊断方法,该综合征预后很差,为致死性胎儿发育畸形,应做到早发现早处理。发现妊娠合并体蒂异常后,对于单胎妊娠,通常建议终止妊娠;对于双胎妊娠之一合并体蒂异常,正常发育胎儿是可以继续存活的,但其妊娠结局相对正常发育双胎妊娠结局可能更容易发生早产、流产等^[19],根据畸形胎儿对另一胎儿的妊娠结局的影响,可以建议随诊或宫内治疗,对于两胎儿均存在不良妊娠结局者,可以建议终止妊娠。

参考文献

- [1] Smrcek JM, Germer U, Krokowski M, et al. Prenatal ultrasound diagnosis and management of body stalk anomaly: analysis of nine singleton and two multiple pregnancies[J]. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2003, 21(4): 322-328.
- [2] Daskalakis G, Pilalis A, Papadopoulos D, et al. Body stalk anomaly diagnosed in the 2nd trimester[J]. *Fetal Diagn Ther*, 2003, 18(5): 342-344.
- [3] Bugge Merete. Body stalk anomaly in Denmark during 20 years (1970—1989)[J]. *Am J Med Genet*, 2012, 158(A): 1702-1708.
- [4] Daskalakis G, Sebire NJ, Jurkovic D, et al. Body stalk anomaly at 10—14 weeks of gestation[J]. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 1997, 10: 416-418.
- [5] Paola Linda Rovida, Federico Prefumo, Tiziana Frusca, et al.

- Concordant body stalk anomaly in a monoamniotic twin pregnancy at 9 weeks[J]. *Prenat Diagn*,2014,34:915-916.
- [6] Van Allen MI, Curry C, Gallagher L, et al. Limb body wall complex: I. Pathogenesis [J]. *Am J Med Genet*. 1987, 28(3):529-548.
- [7] Adonakis G, Spinos N, Tourikis J, et al. A case of body stalk anomaly at 12 weeks of gestation[J]. *Clin Exp Obstet Gynecol*, 2008, 35(3):21 8-220.
- [8] Streeter G. Focal deficiencies in fetal tissues and their relation to intrauterine amputations [J]. *Contrib Embryol Carnegie Inst* 1930,22:1-44.
- [9] Nottoli T, Hagopian-Donaldson S, Zhang J, et al. AP-2-null cells disrupt morphogenesis of the eye, face, and limbs in chimeric mice [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*,1998, 95: 13714-13719.
- [10] Hirano M, Kiyonari H, Inoue A, et al. A new serine/threonine protein kinase, *Omphk1*, essential to ventral body wall formation[J]. *Dev Dyn*, 2006, 235: 2229-2237.
- [11] Russo R, D'Armiento M, Angrisani P, et al. Limb body wall complex: a critical review and a nosological proposal[J]. *Am J Med Genet*,1993, 47(6): 893-900.
- [12] Sahinoglu Z, Uludogan M, Arik H, et al. Prenatal ultrasonographical features of limb body wall complex; a review of etiopathogenesis and a new classification[J]. *Fetal and Pediatric Pathology*, 2007, 26(3): 135-151.
- [13] Chen CP, Lin CJ, Chang TY, et al. Second-trimester diagnosis of limb-body wall complex with literature review of pathogenesis[J]. *Genet Couns*, 2007, 18(1): 105-112.
- [14] 周启昌. 体蒂异常的产前超声诊断[C]. 中国超声医学工程学会. 第一届全国妇产科超声学术会议论文汇编. 中国超声医学工程学会,2006:21-22.
- [15] 马慧静,邵剑波,涂燕君,等. 胎儿体蒂异常的MRI表现及病理对照[J]. *放射学实践*,2011,11:1221-1223.
- [16] Gazolla AC, da Cunha AC, Telles JA, et al. Limb-body wall defect: experience of a reference service of fetal medicine from Southern Brazil[J]. *Birth Defects Research*,2014, 100: 739-749.
- [17] Plakkal N, John J, Jacob SE, et al. Limb body wall complex in a still born fetus; a case report[J]. *Cases J*,2008,1:1-3.
- [18] 何敏,张波,杨太珠. 产前超声检查对体蒂异常的诊断价值[J]. *声学术*,2012,31(4):477-479.
- [19] Spiller E, Salvador L, Bogana G, et al. Body stalk anomaly: management of two dichorionic-diamniotic pregnancies[J]. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2008, 21(10): 758-759.

(收稿日期:2015-07-20)

编辑:刘邓浩