

周 產 期 會 訊



發行人：劉瑞德 秘書長：陳持平 會訊主編：徐振傑

郵政劃撥帳號：12420668 戶名：中華民國周產期醫學會

會址：台北市常德街一號 電話：(02)2381-6198 傳真：(02)2381-4234

http: www.taiwanperina.org.tw

第七十五期 2002 年 4 月

肢體壁綜合畸形 (Limb-body-wall complex) — Streeter's 假說 (內因性胚胎發育異常所導致) 的重新探索

台大醫院婦產部 施景中醫師

肢體壁綜合畸形 (Limb-body-wall complex) 大概是目前認知的胎兒異常中，最嚴重、最複雜、最多采多姿，命名、疾病範疇、與致病理論最爭議不休的一個大範疇的疾病。它的發生率約 1:14000，伴隨幾乎百分之百的疾病死亡率；在一百多年前已有人描述此病，但目前致病機轉仍未有定論，各家學說的徒子徒孫仍在當今一流的學術期刊中爭吵不休，所提證據五花八門，另人眼花撩亂、莫衷一是。

目前診斷所用的標準為：神經管缺損 (如腦裂或腦膨出) 有或無合併唇裂，腹壁缺損，肢體缺陷；三種狀況中只要有兩項以上成立則可符合本疾病的診斷。目前解釋肢體壁綜合畸形成因的學說，有 1930 年由 Streeter 提出的內因說 (胚胎本身內部程式錯誤導致發育不良)，1965 年 Virchow 提出因發炎導致胚體黏連瓣形成而阻礙正常胚體發育，1970 年代 Miller 認為胚胎極早期的破水可導致羊膜瓣的形成，造成胚體黏連、進而阻礙發育中的胚體繼續成長，此派學說因可解釋與肢體壁綜合畸形常同時存在的羊膜瓣，故而盛行一時，至今仍有不少作家以羊膜瓣症候群 (Amniotic band syndrome) 作為肢體壁綜合畸形 (Limb body wall complex) 的同義辭；其實另一罕見的胎兒異常—體莖異常 (Body stalk anomaly) 亦因表現相似、致病機轉推演類似，在許多的文獻以上的病名均有混用的狀況。早期破水的

理論雖盛極一時，但因大多數病患並無破水的主訴、且無法解釋文獻中家族性羊膜瓣症候群、無法說明外在的肢體缺損不論有無羊膜瓣的存在均極類似，故逐漸喪失其流行主導的地位，其實最主要的癥結可能還是在 95% 的肢體壁綜合畸形的病人中合併有內在器官的缺陷，無法為外因性的羊膜瓣致病理論來解釋，這些缺陷可包含水腦、空前腦、眼球缺失、腎臟未發育、子宮或卵巢未發育、重度脊柱側彎等數十項以上的發現。

因以上論點的缺失，Van Allan 在 1980 年代初期提出了獨特的血管破壞導致器官缺損的理論 (vascular disruption)，這個理論成功地解釋了外因性理論 (amniotic adhesions) 所無法說明的內在器官缺失，同時她也發現了不管有無羊膜瓣的存在，肢體壁綜合畸形的其餘異常均無差別，換言之，羊膜瓣的存在只是屬於肢體壁綜合畸形多采多姿的異常中其一的表現，並非它的致病原因。同時在懷孕的老鼠的實驗中，打 epinephrine 入子宮中，使發育中的鼠胚產生 vascular disruption，在某些特定的時間點確可產生如人類肢體壁綜合畸形的表徵，因此此學說大為風行，目前可謂為學術界的主流。其實由此理論推廣，幾乎可解釋任何胚胎結構的異常，因所有缺陷的器官幾乎均可找到其相對應供應營養血管的缺失，善則善矣，但筆者認為很難解釋為何這些血管的破壞會選擇性破壞某些特定血管，導致肢體壁綜合畸形的症狀組合 (神經管、體壁、肢體)，例如肢端手指的血管，難道會與距離十分遠的頭殼血管產生關連？胚體究竟發生了什麼事，而使血管的破壞成為 global 但又 selective 的一個事件？這些疑問使筆者重新思考檢視最早提出的 Streeter 的理論 (但也最早被摒棄)，是否胚體本身的程式 (基因組合) 真的出了問題，才導致了以上畸胎的發生？

筆者曾於 1999 年的 *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology* 提出 vascular disruption (TRAP) 無法解釋某些 acardiac monsters 的發生 (目前學界唯一解釋 acardiac monsters 的理論)，而刊上十二月號當期的第一篇論文。最近瀏覽文獻中，有關鼠類基因敲毀 (knock out) 以研究基因功能的文章，發現老鼠如“敲毀”某些特定基因，如 ap-2、shroom, PDGF α 等基因組，則會產生如肢體壁綜合畸形的表徵，如神經管缺損、唇裂、腹裂、骨骼肌肉異常 (如缺損)，而以上基因組為胚胎發育中，許多器官系統均須次第表

現者。因篇幅所限，實驗方法及內容請參考以下推薦閱讀，不再贅述，筆者個人認為或許這是古老學說再次藉嶄新的分子生物學重新綻放光芒的時候了。可惜這些學者並未對這些異常鼠胚的臍帶是否有異常及有無沾黏瓣的發生有所著墨，這應是臨床醫師與基礎科學家的興趣差別了，希望有人可早日為學界解開這永無止盡的大謎團。

推薦閱讀

- Chen, J., Chang, S., Duncan, S.A., Okano, H.J., Fishell, G., and Aderem, A. (1996). Disruption of the MacMARCKS gene prevents cranial neural tube closure and results in anencephaly. *Proc. Natl. Sci. USA* 93, 6275–6279.
- Hildebrand JD; Soriano P. Shroom, a PDZ Domain– containing actin-binding protein, is required for neural tube morphogenesis in mice. *Cell* (1999) 99, 485–497.
- Nottoli T, et al. (1998) AP-2-null cells disrupt morphogenesis of the eye, face, and limbs in chimeric mice. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 95,13714–13719.
- Smith, J.L., and Schoenwolf, G.C. (1997). Neurulation: coming to closure. *Trends Neurosci.* 20, 510–517.
- Soriano P. (1998) The PDGF a receptor is required for neural crest cell development and for normal patterning of the somites. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 95, 13714–13719.
- Stumpo, D.J., Bock, C.B., Tuttle, J.S., and Blackshear, P.J. (1995). MARCKS deficiency in mice leads to abnormal brain development and perinatal death. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 92, 944–948.
- Weiss, E.E., Kroemker, M., Rudiger, A.H., Jockusch, B.M., and Rudiger, M. (1998). Vinculin is part of the cadherin-catenin junctional complex: complex formation between alpha-catenin and vinculin. *J. Cell Biol.* 141, 755–764.

周產期醫學會學術研討會

-2002 年 5 月份-

(歡迎各位婦產科、小兒科醫師、有興趣者免費參加)

時 間：2002 年 5 月 18 日 (星期六) 早上 7:30 ~ 8:30

地 點：台北馬偕醫院 15 樓階梯教室 (台北市中山北路 2 段 92 號)

主持人：劉瑞德 主任、陳持平 主任

主講者：鍾明宗 醫師

題 目：食道氣管口管

中華民國周產期醫學會

印刷品

100

台北市常德街一號

電話：(02)2381-6198

傳真：(02)2381-4234