

综合征性脊柱畸形的挑战与对策

Syndromic spinal deformities: challenge and countermeasures

钱邦平, 邱 勇

(南京大学医学院附属鼓楼医院脊柱外科 210008 南京市)

doi: 10.3969/j.issn.1004-406X.2017.06.01

中图分类号: R682.3 文献标识码: C 文章编号: 1004-406X(2017)-06-0481-03

综合征性疾病是一种以多系统病变为特征的遗传、代谢性疾病;累及脊柱时,表现为综合征性脊柱畸形(syndromic spinal deformities, SSD)。SSD 在生长期进展快,易导致重度脊柱侧、后凸畸形,增加脊髓受压而发生截瘫的潜在风险,并且严重影响胸廓发育,造成心肺功能障碍甚至衰竭。因此,早期开展临床干预十分必要。然而,SSD 分类繁多、早期诊断困难,治疗及预后因具体的综合征类型而异,手术治疗并发症发生率较高^[1]。

1 SSD 诊断的难点及思路

术前明确 SSD 遗传学诊断的意义:(1)制定个体化的治疗方案;(2)对患者生存时间、呼吸功能及生活质量做出系统性的预判;(3)减少围手术期的并发症。但 SSD 准确诊断存在如下困难:(1)文献报道的 SSD 约有 150 余种,不同 SSD 可能以一种或数种相同的表型存在^[2];(2)同一综合征性疾病引起的脊柱畸形临床表现不尽相同;(3)涉及到的临床科室较多,且常与其他系统畸形并存;(4)部分 SSD 诊断分类繁多,如骨骼发育不全,包括软骨发育不全、假性软骨发育不全、颅骨锁骨发育不全、粘多糖病、多发性骨骺发育不良及脊柱骨骺发育不良等。

SSD 诊断方法:(1)临床表型诊断。部分 SSD 具备特征性临床表现,根据表型可获得初步诊断,例如扁脸关节脱位足异常综合征(Larsen 综合征)患者常表现为前额突出、面颊扁平、鼻梁平塌、眼距宽阔的特殊面容,手指常呈香肠型、短棒状,足呈马蹄内翻或外翻畸形,并伴有多发性大关节脱位^[3]。有条件者可进一步进行基因检测,再通过查阅文献获知其异常基因片段并与待诊病例对照,做出最终诊断。根据临床表型诊断 SSD 优势在于缩小了基因检测范围,提高了诊断效率。但适用范围有限,对于缺乏特征性临床表型的病例难以应用。(2)影像诊断。一些 SSD 可根据典型的影像学特征进行初步诊断。例如 Cobb 综合征以脊柱、脊髓、皮肤动静脉畸形和血管瘤为特征性改变。X 线上常见脊柱侧凸畸形,CT 可清晰显示椎体呈特征性栅栏状及蜂窝状破坏,增强 MRI 显示脊髓及椎体内扩张迂曲的血管明显强化^[4];又如窒息性胸廓发育不良综合征(Jeune 综合征),胸片上显示特征性的长而窄的“钟形”胸廓,肋骨短小平直,锁骨高位^[5]。(3)染色体诊断。染色体诊断是指通过检测染色体的数目或结构有无异常来进行诊断,如 Turner 综合征,又称先天性卵巢发育不全,是由于全部或部分体细胞中一条 X 染色体部分或完全缺失所致,临床典型表现为身材矮小、生殖器不发育及各种躯体异常,可伴有脊柱畸形;又如 Prader-Willi 综合征,是由 15 号染色体长臂微小缺失(15q11-13 缺失)所致,临床上典型表现为肌张力减退,智力减退,性腺功能减退,侏儒与肥胖。(4)基因诊断。基因诊断是指通过对基因或基因组进行直接分析而诊断疾病的方法。它不仅可以在表型改变前进行早期诊断,还能提示疾病发生的机制。随着分子生物学技术的发展,核酸分子杂交技术、PCR 技术、基因芯片等成为基因诊断所依赖的主要技术。如 22q11.2 微缺失综合征是由多基因缺陷所致的先天性多器官发育异常的一组临床症候群。命名种类繁多,如 DiGeorge 综合

征、Shprintzen 综合征、Caylor 心-面综合征、腭-心-面综合征及先天性面容异常综合征等。此类患者常具有心脏畸形、异常面容、胸腺发育不全、腭裂、低钙等表现。超过 90% 具有以上临床表现的患者存在常染色体 22q11.2 区域编码约 30 个基因、大小约 3Mb 碱基片段的缺失^[6,7]。外周血羊水细胞 DNA 探针荧光原位杂交 (fluorescence in situ hybridization, FISH) 检测具有高度特异性及敏感性,是目前临床诊断 22q11.2 微缺失的金标准^[8]。(5) 肌肉活检诊断。肌肉活检虽是有创性检查,但其在肌源性疾病等诊断中具有独特价值,目前包括基因检查在内的所有检查都无法完全代替。例如脊肌萎缩症,是一类由脊髓前角运动神经元和脑干运动神经核变性导致肌无力、肌萎缩的疾病,主要表现为进行性、对称性,肢体近端为主的广泛性弛缓性麻痹与肌萎缩,常伴发肺炎、营养不良、骨骼畸形等。目前,肌肉活检仍是诊断该类疾病的金标准。

2 SSD 治疗的基本原则

(1) 非手术治疗:支具治疗为主要方法,适用于主弯 Cobb 角 35°~50° 的 SSD 患者,可短期改善脊柱畸形,但目前尚无文献报道支具治疗可改变 SSD 的自然史及维持远期矫正。D'Astous 等^[9]报道 Mehta 系列矫形石膏对婴儿型 SSD 无明显矫正效果。当 Cobb 角大于 50° 时不推荐采取降低生活质量几行效甚微的支具治疗。(2) 手术治疗的患者,术前需进行多系统、多学科联合评估,由于 SSD 患者的生长发育可出现提前或迟滞的现象,且合并系统性病变的概率较高,因此术前建议行遗传、呼吸、循环、消化(营养)、内分泌和麻醉等多学科联合评估咨询。对于其他系统功能障碍严重、预期寿命较短、一般情况差、不具备承受高风险脊柱矫形手术的患者,不建议手术矫正。(3) 围手术期管理:SSD 术中出血量较大,术后易并发手术相关并发症,需重症监护治疗及康复训练。

3 SSD 的手术治疗及并发症的预防与处理

SSD 的手术治疗包括非融合技术与融合技术。生长棒治疗是目前主要应用的非融合技术。当脊柱侧凸在生长期进展迅速超过支具有效性范围或患者无法耐受支具治疗时可以考虑行生长棒治疗。生长棒治疗在绝大多数 SSD 矫正中有效^[10-12],可以获得 45%~60% 的矫正率。早期生长棒治疗的意义除了推迟终末融合手术年龄、保留生长潜能外,还可以降低行终末期前路手术或后路截骨矫形手术的概率,从而降低了灾难性手术并发症发生的风险。脊柱前路、后路或前路联合的矫形内固定融合术除了可以获得影像学 and 临床上显著的矫形效果外^[12],对于早发性重度 SSD 患者,还可以有效延长患者生存期,降低严重肺部并发症的发生率和死亡率^[13]。特殊类型的 SSD 还伴有颈椎发育畸形。Campbell 等^[14]报道的 10 例 Jeune 综合征患者中,60% 伴有颈枕部椎管狭窄,其中 1 例因 C1 脊髓受压,表现为严重四肢瘫,膈肌功能丧失,需呼吸机辅助呼吸。对于此类患者,颈椎管扩大减压术是阻止神经功能恶化、挽救生命的重要措施。Duchenne 型肌营养不良症(假肥大型肌营养不良症),是一种 X 连锁隐性遗传病,因肌萎缩蛋白缺乏导致肌力下降,患者最终常死于呼吸衰竭。该类患者常因颈屈肌无力与颈伸肌挛缩导致颈椎过伸,而颈椎后路融合术可改善此类患者外观和生活质量^[15]。

SSD 手术较为常见的并发症包括神经并发症、内固定失败、脑脊液漏、感染、大出血等。对于重度 SSD 患者,术前通过 Halo 颅环重力牵引以增加脊柱柔韧性,可以降低术中神经并发症风险^[16]。SSD 患者常伴有脊柱萎缩性改变,例如马凡综合征伴脊柱侧凸患者椎板较薄,容易出现椎弓根螺钉的置钉失败,可以考虑以“抱钩”模式置入至少三节段的椎板钩来补救。另外,骨量减少、骨质疏松也大大增加了 SSD 手术内固定失败的风险,多点联合使用椎弓根螺钉、椎板钩混合固定的方式有助于增加固定强度。另外,SSD 患者多存在硬脊膜扩张及硬脊膜发育不良,也增加了术中硬脊膜破裂、术后脑脊液漏的风险^[12],术中直接缝合修补,缝合困难时使用纤维蛋白胶或自体筋膜组织覆盖是常用的处理措施。马凡综合征或类马凡综合征患者常为瘦长体态,因此,对于此类患者要格外注意仔细的椎旁软组织剥离及术后内固定上方良好的软组织覆盖,这对于降低切口感染的发生率显得尤为重要^[17]。Ehlers-Danlos 综合征(皮肤弹性过度症)等 SSD 患者血管脆性较大,前路手术干扰可能诱发致死性大出血。因此,对于此类脊柱畸形的

矫正应尽量避免前路手术^[18]。

总之, SSD 治疗充满挑战性, 发病年龄早、畸形重、合并多系统异常, 手术并发症发生率高, 但积极的干预治疗能改善患者的生活质量。术前需详细体检, 多学科评估, 团队间紧密合作诊疗, 辅以完善、成熟的技术准备, 可显著降低 SSD 的致残率和致死率。

4 参考文献

1. Levy BJ, Schulz JF, Fornari ED, et al. Complications associated with surgical repair of syndromic scoliosis[J]. *Scoliosis*, 2015, 10(1): 14.
2. McKay SD, Al-Omari A, Tomlinson LA, et al. Review of cervical spine anomalies in genetic syndromes[J]. *Spine*, 2012, 37(5): E269-277.
3. Sajnani AK, Yiu CK, King NM. Larsen syndrome: a review of the literature and case report[J]. *Spec Care Dentist*, 2010, 30(6): 255-260.
4. Clark MT, Brooks EL, Chong W, et al. Cobb syndrome: a case report and systematic review of the literature[J]. *Pediatr Neurol*, 2008, 39(6): 423-425.
5. Lacher M, Dietz HG. VEPTR(Vertical Expandible Prosthetic Titanium Rib) treatment for Jeune syndrome[J]. *Eur J Pediatr Surg*, 2011, 21(2): 138-139.
6. Botto LD, May K, Fernhoff PM, et al. A population-based study of the 22q11.2 deletion: phenotype, incidence, and contribution to major birth defects in the population[J]. *Pediatrics*, 2003, 112(1 Pt 1): 101-107.
7. McDonald-McGinn DM, LaRossa D, Goldmuntz E, et al. The 22q11.2 deletion: screening, diagnostic workup, and outcome of results: report on 181 patients[J]. *Genet Test*, 1997, 1(2): 99-108.
8. Iqbal MA, Ulmer C, Sakati N. Use of FISH technique in the diagnosis of chromosomal syndromes[J]. *East Mediterr Health J*, 1999, 5(6): 1218-1224.
9. D'Astous JL, Sanders JO. Casting and traction treatment methods for scoliosis[J]. *Orthop Clin North Am*, 2007, 38(4): 477-484.
10. Sponseller PD, Thompson GH, Akbarnia BA, et al. Growing rods for infantile scoliosis in Marfan syndrome[J]. *Spine(Phila Pa 1976)*, 2009, 34(16): 1711-1715.
11. Watanabe K, Okada E, Kosaki K, et al. Surgical treatment for scoliosis in patients with Shprintzen-Goldberg syndrome[J]. *J Pediatr Orthop*, 2011, 31(2): 186-193.
12. Bressner JA, MacCarrick GL, Dietz HC, et al. Management of Scoliosis in Patients With Loeys-Dietz Syndrome[J]. *J Pediatr Orthop*, 2016 Jul 2. [Epub ahead of print].
13. Downs J, Torode I, Wong K, et al. Surgical fusion of early onset severe scoliosis increases survival in Rett syndrome: a cohort study[J]. *Dev Med Child Neurol*, 2016, 58(6): 632-638.
14. Campbell RM Jr. Spine deformities in rare congenital syndromes: clinical issues[J]. *Spine(Phila Pa 1976)*, 2009, 34(17): 1815-1827.
15. Giannini S, Faldini C, Pagkrati S, et al. Surgical treatment of neck hyperextension in duchenne muscular dystrophy by posterior interspinous fusion[J]. *Spine(Phila Pa 1976)*, 2006, 31(16): 1805-1809.
16. Cimic M, Cmogaca K, Vrdoljak O, et al. Halogravity traction in the preoperative treatment of scoliosis in twins with Marfan syndrome[J]. *BMJ Case Rep*, 2015. doi: 10.1136/bcr-2014-209281.
17. Sponseller PD, Yang J. *The Growing Spine*[M]. Berlin: Springer, 2010. 187-196.
18. Yang JS, Sponseller PD, Yazici M, et al. Vascular complications from anterior spine surgery in three patients with Ehlers-Danlos syndrome[J]. *Spine(Phila Pa 1976)*, 2009, 34(4): E153-157.

(收稿日期: 2017-05-16)

(本文编辑 彭向峰)