

脊髓脊膜膨出合并子宫内膜癌 1 例

卫婵,王慰敏*

基金项目:西安市科技计划项目[项目编号:201805098YX6SF32(2)];西安交通大学第一附属医院临床研究项目
(项目编号:XJTU1AF-CRF-2017-024)

作者单位:710061 陕西 西安,西安交通大学第一附属医院妇产科
作者简介:卫婵,毕业于西安医学院,本科,医师,主要研究方向为妇产科肿瘤及危重产科
* 通信作者,E-mail:wangweimin@xjtuft.edu.cn

【关键词】脊髓脊膜膨出;子宫内膜癌;神经管畸形;基因
【中图分类号】R 681.5;R 737.33 【文献标志码】B 【文章编号】1674-4020(2021)06-089-04
doi:10.3969/j.issn.1674-4020.2021.06.20

本文结合相关文献对西安交通大学第一附属医院收治并随访的 1 例脊髓脊膜膨出合并子宫内膜癌的患者临床资料进行回顾分析,本研究获得该案例对象直系亲属的知情同意。现报道如下。

1 病例汇报

患者 29 岁,女性,身高 154 cm,体重 60 kg,体质量指数:25.29 kg/m²。因主诉“月经不规律 5 年”于 2016 年 1 月 6 日入院。患者既往月经规律,初潮 16 岁,周期 35 d,经期 5 d,量中等。近 5 年来无诱因出现月经不规律,周期 15~90 d,经期 1~5 d,量时多时少。2 年前曾因“阴道不规则出血 20 余天”于当地医院行止血治疗(具体药物不详),并于止血后行“补佳乐+黄体酮”及“妈富隆”治疗共 3 周期,治疗期间月经规律。半月前月经来潮(末次月经:2015 年 12 月 21 日),经量多于既往 2 倍,伴头晕、腹痛。2015 年 12 月 25 日于外院行宫腔镜检查+诊刮术,术后病检提示:(宫腔)子宫内膜样癌 II 级,伴鳞化。患者盆腔 MRI 提示:1. 子宫前壁异常信号,符合子宫内膜癌表现;2. 考虑 L₄~L₅ 水平脊膜膨出;3. 膀胱多发憩室。患者入院体格检查:头颅无畸形,脊柱侧弯,于背部可见 8 cm×10 cm 外凸包块,表面皮肤无破溃,双足内翻,右侧足底部可见 3 cm×2 cm 压疮。患者“1. 子宫内膜癌;2. 脊髓脊膜膨出”诊断明确,无手术禁忌证,于 2016 年 1 月 11 日在全麻下行子宫内膜癌根治术,术中探查见:无腹水,子宫常大,质中,表面光滑,活动可,双侧卵巢及输卵管外观未见异常,膀胱、直

肠、大网膜等表面肉眼未见转移灶,术中再次与患者家属沟通后行广泛性全子宫+双侧附件+盆腔淋巴结清扫术。因患者合并脊柱裂(脊髓脊膜膨出),术中行仰卧位时以环状垫垫于背部膨出外侧支撑,以避免颅内压急剧升高及皮肤破溃导致脑脊液流出,颅内感染等风险。患者术后病理(见图 1)提示:子宫内膜局限型低分化子宫内膜样腺癌伴鳞化,侵及深肌层并累及宫颈管壁间质 0.5 cm,盆腔各组淋巴结未见癌转移。患者子宫内膜癌 II 期诊断明确,与患者家属沟通后行 PT 方案全身静脉化疗(多西他赛+卡铂,1 日疗程)3 次,后因经济原因更换为(特素 d 1+顺铂 d 1-3)3 次全身静脉化疗。化疗结束后门诊随访 2 年零 4 个月,后失访。

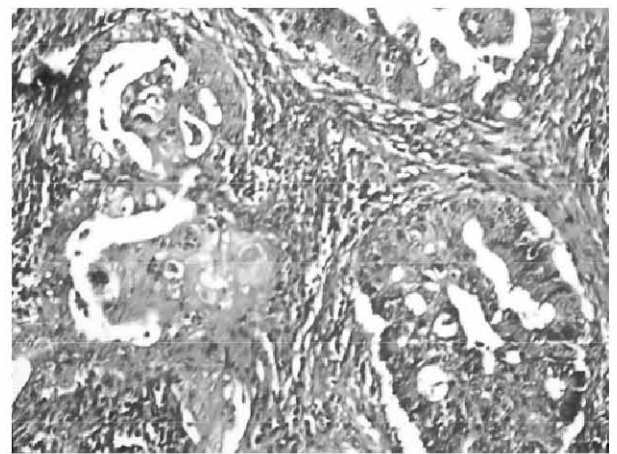


图 1 本案例术后病理

2 讨论

脊柱裂由 Peter Van Forest 于 1587 年首先命名,是指在胚胎发育第 3~4 周过程中神经胚胎尾侧发育失败,引起椎板闭合不全,脊膜或脊髓脊膜通过骨质缺损处膨出,导致的神经管畸形(neural tube defects,NTDs)的一种,可分为显性脊柱裂和隐性脊柱裂,或开放性脊柱裂和闭合性脊柱裂^[1-2]。开放性脊柱裂是神经基板外露、脊髓外翻、脑脊液漏;反之,则为闭合性脊柱裂。“显性”和“隐性”则是指另一对概念,它们是指有无脊膜或神经组织通过脊柱裂膨出至椎管外、形成囊性包块。因此显性脊柱裂又称为囊性脊柱裂。根据病变部位有无明显体征,把脊柱裂分为隐性脊柱裂和显性脊柱裂两类。隐性脊柱裂指只有椎管的缺损而无椎管内容物的膨出,病变较隐蔽,一般无需特殊治疗;显性脊柱裂指棘突及椎板有不同程度的缺如,椎管向背侧开放,好发于腰骶部,包括:脊膜膨出(脊膜囊样膨,内含脑脊液)、脊髓脊膜膨出(膨出物含有脊髓神经组织)及脊髓膨出(脊髓一段呈平板式暴露于外界)^[3]。目前据估计,全国约有 400 万例患此病的孩子未获得有效救治,因此有几百万个家庭生活、工作受到严重的生理、心理影响^[4]。其中脊髓脊膜膨出是显性脊柱裂中最常见的一种类型,发病率为 0.1%~1.0%^[5]。指患者自背部中线未闭合的椎板处软组织内侧膨出一囊状物,囊内有脊髓及神经根突入和附着。其临床表现为:隐形脊柱裂无明显症状,有神经的脊膜膨出和脊髓脊膜膨出,多有神经功能障碍或横断性截瘫,大小便失禁,足内翻、下垂等严重的临床症状^[6-7]。影像学检查 PET-CT 或 MRI 能够显示病变与蛛网膜下腔相通,囊壁与脊膜相延续,内容物为脑脊液或脊髓、马尾神经等^[8]。该患者出生后即可见背部中线腰骶部包块,且随年龄增大伴有大小便失禁,长期需要清洁导尿,同时合并双足内翻畸形,结合其 MRI 表现,脊髓脊膜膨出诊断明确,临床表现与疾病特征相符。

随着医疗条件的改善,脊柱裂患者的预期寿命不断增加,因此,如何让脊柱裂患者保持健康的生活方式以提高生活质量并预防与生活方式相关的并发症显得尤为重要。由于脊柱裂患者常常活动能力受限,体力活动减少,导致其体质质量指数增加^[9]。研究发现,脊柱裂患者中约 37% 合并肥胖,其中极度肥胖者女性患者达 11%,男性患者达 4%^[10]。此外,有关脊髓脊膜膨出患者的研究提示,其心血管疾病的发病率高于正常人,一项有关脊髓脊膜膨出的对照研究发现,高血压发病率在脊髓脊膜膨出患者中达 24%,而正常对照组发生率仅 13%,且脊髓脊膜膨出患者 29% 出现总胆固醇升高,38% 低密度脂蛋白升高。众所周知,肥胖、高血压、高血脂是子宫内膜癌的高危因素^[11]。本例患者体质质量指数:25.29 kg/m²,月经不规律 5 年而未经系统激素治疗,符合子宫内膜癌的发病规律。本文系首次报道有关脊柱裂并发子宫内膜癌病例,提示:成年女性脊柱裂患者的妇科疾病问题、生殖内分泌问题需要其父母以及医疗护理人员的重视。

此外,该患者存在 NTDs 及足畸形,并出现早发型子宫内膜癌,有无相关基因突变问题值得我们探索。我们应用高通量测序法对本例患者进行了个人外显子组检测,结果提示患者 AMT、VANGL1、PGK1、TBX22 4 个基因存在错义突变(见下页表 1),BRCA1 和 BRCA2 基因检测位点均为低风险突变(见下页表 2)。利用 Sanger 测序验证患者现存家系阳性位点,检测结果为患者 AMT、VANGL1、PGK1、TBX22 4 个基因均为杂合突变;患者母亲 VANGL1 基因为杂合突变,余基因为野生型;患者兄长 AMT 基因为杂合突变,余基因为野生型(见下页表 3)。目前已有多项研究提出,NTDs 的发生是遗传因素(多基因遗传)和环境因素(叶酸缺乏、高温、高热、高糖、药物致畸、有害物质等)相互作用的结果^[12-14]。表观遗传学机制在其复杂的病因学中起重要作用。Mohd-Zin SW 等^[15]对小鼠 NTDs 模型的研究表明,已有 250 多种基因敲出小鼠神经管缺陷模型,其中 74 个基因种敲出表型只为脊柱裂。目前多数候选基因集中于叶酸及葡萄糖代谢途径,如叶酸循环、蛋氨酸代谢、嘌呤和嘧啶的合成,丝氨酸/甘氨酸甲基化合成生物分子等^[16]。其中叶酸缺乏导致 NTDs 的研究一直是相关领域关注的焦点问题。叶酸单碳代谢的功能被认为是 NTDs 易感性的关键决定因素。甘氨酸裂解系统(glycine cleavage system,GCS)是线粒体叶酸代谢的多酶组成部分,因此,GCS 编码基因是参与 NTDs 的候选基因^[17-18]。其中可分解产生 5,10-亚甲基四氢叶酸的甘氨酸裂解系统,其基因编码区之一是 AMT。Narisawa 等^[18]对小鼠及人类 NTDs 患者研究提示,AMT 基因突变导致小鼠 NTDs 的发生率显著增加,提示 GCS 在神经管闭合发育过程中起重要作用。Merello 等^[19]对平面细胞极性(PCP)信号通路中 VANGL 的研究则提示:PCP 基因在模型生物的神经管闭合过程中起重要作用,而 VANGL1 基因的杂合错义突变与 NTDs 的发生存在显著关联。PGK1、TBX22 目前尚无与 NTDs 相关报道。本例患者的基因检测并未找到与子宫内膜癌易感基因相关的突变基因,推测该患者发生子宫内膜癌的诱因主要是肥胖及排卵障碍导致子宫内膜长期受无孕激素拮抗的雌激素作用^[20-21]。患者母亲和兄长虽有 NTDs 发生的相关基因杂合突变,但未发病,也证实了 NTDs 是多基因遗传的特点。

如前所述,随着医疗条件的不断成熟,脊柱裂患者的寿命不断延长,他们同样面临生育后代的问题。研究显示,NTDs 患者的同胞再发 NTDs 的风险高达 2%~5%,是普通人群的 50 倍。随着亲缘关系渐远,风险也随之降低。生育两次及以上 NTDs 患者的孕妇,再次生育 NTDs 患者的风险高达 10%;同卵双胞胎的 NTDs 发生率高于异卵双胞胎^[22]。因此,遗传因素在 NTDs 发病中非常重要。少数研究试图阐明脊柱裂患者的母体遗传标记,这些研究主要集中在胎儿叶酸代谢可能存在的基因突变,这些遗传标记“传播”给后代的风险是增加的。因此,患有脊柱裂的孕妇,建议其进行母体及胎儿相关基因检测,以更好地避免 NTDs 的发生。

表1 本案例患者个人外显子组检测报告

检测方法:高通量测序法
检测项目:个人外显子组检测
检测结果:

可能与症状相关的突变信息								
疾病系统	疾病名称	遗传模式	致病性	基因	突变位点	纯合/杂合	突变类型	人群频率
先天性畸形	Caudal regression综合征(600145)	常染色体显性	临床意义未明	VANGLI	c. G1300A p. G434S	杂合	错义突变	-
其他致病突变信息								
内分泌代谢病	甘氨酸脑病(605899)	常染色体隐性	致病	AMT	c. G631A p. E211K	杂合	错义突变	-
	磷酸甘油激酶1缺乏症(300653)	X连锁隐性	致病	PGK1	c. G617C p. R206P	杂合	错义突变	-
先天性畸形	X连锁腭裂(303400)	X连锁隐性	致病	TBX22	c. G452T p. R151L	杂合	错义突变	0.00090

表2 本案例患者BRCA1和BRCA2基因检测

检测方法:高通量测序
检测项目:BRCA1和BRCA2基因检测
检测结果示意:

检测到的突变位点列表:

基因	突变类型	杂合性	碱基变化	蛋白变化	人群频率	乳腺癌风险
BRCA1	点突变	杂合	c. C2612T	p. P871L	0.48	低风险
BRCA1	点突变	杂合	c. A3113G	p. E1038G	0.3	低风险
BRCA1	点突变	杂合	c. A3548G	p. K1183R	0.32	低风险
BRCA1	点突变	杂合	c. A4837G	p. S1613G	0.33	低风险
BRCA2	点突变	纯合	c. A1114C	p. N372H	0.24	低风险
BRCA2	点突变	纯合	c. T7397C	p. V2466A	0.98	低风险

表3 本案例患者现存家系阳性位点验证

检测方法:Sanger测序
检测项目:阳性位点验证
检测结果:

患者本人		
检测基因	检测项目	验证结果
VANGLI	c. 1300G>A(chr1:116228134;G>A)	杂合突变
AMT	c. 631G>A(chr3:49456758;C>T)	杂合突变
PGK1	c. 617G>C(chrX:77373643;G>C)	杂合突变
TBX22	c. 452G>T(chrX:79279657;G>T)	杂合突变
患者母亲		
检测基因	检测项目	验证结果
VANGLI	c. 1300G>A(chr1:116228134;G>A)	杂合突变
AMT	c. 631G>A(chr3:49456758;C>T)	野生型
PGK1	c. 617G>C(chrX:77373643;G>C)	野生型
TBX22	c. 452G>T(chrX:79279657;G>T)	野生型
患者兄长		
检测基因	检测项目	验证结果
VANGLI	c. 1300G>A(chr1:116228134;G>A)	野生型
AMT	c. 631G>A(chr3:49456758;C>T)	杂合突变
PGK1	c. 617G>C(chrX:77373643;G>C)	野生型
TBX22	c. 452G>T(chrX:79279657;G>T)	野生型

【参考文献】

[1] Levin-Decanini T,Houtrow A,Katz A. The evolution of spina bifida treatment through a biomedical ethics Lens [J]. HEC Forum,2017, 29(3):197-211.

[2] 刘金瑜,张云鹤,杜晓艳,等. 脂肪瘤型脊髓栓系综合征的诊断和治疗 [J]. 中国实用神经疾病杂志,2016,19(22):18-19.

[3] 陈孝平,汪建平,赵继宗. 外科学 [M]. 北京:人民卫生出版社, 2018:957.

[4] 刘玉,王建华,赵丽娇. 脊柱裂相关基因的研究进展 [J]. 中华神经医学杂志,2019,18(6):622-628.

[5] 米伟阳,江彬,史航宇,等. 儿童脊髓脊膜膨出手术治疗效果分析 [J]. 海南医学,2018,29(24):3503-3505.

[6] 巴桑,尼珍. 新生儿脊髓脊膜膨出2例报道 [J]. 西藏科技,2016 (6):46-47.

[7] 何梦,张淮平,孙宁,等. 脊髓脊膜膨出并发神经源性膀胱的诊疗现状及进展 [J]. 中华小儿外科杂志,2017,38(12):947-951.

[8] 李荣品. 儿童脊髓积水空洞症在原发脊髓栓系综合征的MRI表现及相关分析 [J]. 实用放射学杂志,2016,32(8):1265-1268.

[9] Liu JS,Dong C,Vo AX,et al. Obesity and anthropometry in spina bifida:What is the best measure [J]. The J Spinal Cord Med,2018, 41(1):55-62.

[10] Polfuss M, Bandini LG, Sawin KJ. Obesity prevention for individuals with spina bifida [J]. Current Obesity Reports,2017,6 (2):116-126.

[11] 张阳阳,张琨,李冬,等. 子宫内膜癌发病相关危险因素的研究进展 [J]. 中国妇幼保健,2018,33(1):219-222.

[12] 罗丽,陈岳明,王贤军. 叶酸代谢基因多态性与出生缺陷的关系 [J]. 国际妇产科学杂志,2015(4):421-424.

[13] Harris MJ,Juriloff DM. An update to the list of mouse mutants with neural tube closure defects and advances toward a complete genetic perspective of neural tube closure [J]. Birth Defects Research Part A-Clinical and Molecular Teratology,2010,88(8):653-669.

[14] 常歌. 叶酸及DNA甲基化与神经管畸形关系的研究进展 [J]. 国际生殖健康/计划生育杂志,2017,36(5):426-429.

- carcinoma of the uterine cervix [J]. Arch Gynecol Obstet, 2009, 280 (5): 725-727.
- [5] Lloyd I, B Chadwick. Lymphoepithelioma-like carcinoma of the uterine cervix; Cytomorphologic features and diagnostic pitfalls by liquid-based cytology [J]. Diagn Cytopathol, 2018, 46 (5): 443-446.
- [6] Pinto A, Huang M, Nadji M, et al. Lymphoepithelioma-like carcinoma of the uterine cervix; A pathologic study of eight cases with emphasis on the association with human papillomavirus [J]. Am J Clin Pathol, 2019, 151 (2): 231-239.
- [7] Al A E. EGF-receptor signaling and epithelial-mesenchymal transition in human carcinomas [J]. Frontiers in Bioscience, 2012, 4 (2): 671-684.
- [8] Saloua K, Sarra O, Mongia A, et al. Correlation between ebv co-infection and HPV16 genome integrity in Tunisian cervical cancer patients [J]. Brazilian Journal of Microbiology, 2012, 43 (2): 744-753.
- [9] Heeren AM, Punt S, Gaarenstroom KN, et al. Prognostic effect of different PD-L1 expression patterns in squamous cell carcinoma and adenocarcinoma of the cervix [J]. Mod Pathol, 2016, 29 (7): 753-763.
- [10] Yun HS, Lee SK, Yoon G, et al. Lymphoepithelioma-like carcinoma of the uterine cervix [J]. Obstetrics and Gynecology Science, 2017, 60 (1): 118-123.
- [11] Goebel EA, Vidal A, Matias-Guiu, et al. The evolution of endometrial carcinoma classification through application of immunohistochemistry and molecular diagnostics: past, present and future [J]. Virchows Archiv, 2018, 472 (6): 885-896.
- [12] Yordanov A, Karamanliev M, Karcheva M, et al. Single-center study of lymphoepithelioma-like carcinoma of uterine cervix over a 10-year period [J]. Medicina, 2019, 55 (12): 780.
- [13] Bienfait L, D'Haene N, Catteau X, et al. PIK3CA and p53 Mutations by Next Generation Sequencing in Lymphoepithelioma-Like Carcinoma of the Endometrium [J]. Case Rep Pathol, 2018, 2018: 5894589.
- [14] Kumar V, Dave V, Harris J, et al. Response of advanced stage recurrent lymphoepithelioma-like carcinoma to nivolumab [J]. Immunotherapy, 2017, 9 (12): 955-961.
- [15] Philippe A, Rassy M, Craciun L, et al. Inflammatory stroma of lymphoepithelioma-like carcinoma of the cervix; Immunohistochemical study of 3 cases and review of the literature [J]. Int J Gynecol Pathol, 2018, 39 (5): 482-487.
- [16] Kazunori Haga, Toshiaki Aoyagi, Akira Kashiwagi, et al. Lymphoepithelioma-like carcinoma of the renal pelvis [J]. Int J Urol, 2007, 14 (9): 851-853.

(收稿日期: 2020-11-02 编辑: 向晓莉)

(上接第 91 页)

- [15] Mohd-Zin SW, Marwan AI, AbouCMK, et al. Spina bifida: pathogenesis, mechanisms, and genes in mice and humans [J]. Scientifica, 2017: 5364827.
- [16] Findley TO, Tenpenny JC, O Byrne MR, et al. Mutations in folate transporter genes and risk for human myelomeningocele [J]. American Journal of Medical Genetics Part A, 2017, 173 (11): 2973-2984.
- [17] Shah RH, Northrup H, Hixson JE, et al. Genetic association of the glycine cleavage system genes and myelomeningocele [J]. Birth Defects Research Part A-Clinical and Molecular Teratology, 2016, 106 (10): 847-853.
- [18] Narisawa A, Komatsuzaki S, Kikuchi A, et al. Mutations in genes encoding the glycine cleavage system predispose to neural tube defects in mice and humans [J]. Human Molecular Genetics, 2012, 21 (7): 1496-1503.
- [19] Merello E, Mascelli S, Raso A, et al. Expanding the mutational spectrum associated to neural tube defects: literature revision and description of novel VANGL1 mutations [J]. Birth Defects Research Part A-Clinical and Molecular Teratology, 2015, 103 (1): 51-61.
- [20] 孙丹, 范余娟, 徐红, 等. 子宫内膜癌中人类乳腺癌易感基因 1 微卫星不稳定性及其与临床病理的关系 [J]. 实用医学杂志, 2015, 31 (22): 3717-3719.
- [21] 赵宁, 雷勇. 子宫内膜癌组织中 HIF-1 α 、BRCA1 表达变化及其与临床病理特征、预后的关系 [J]. 山东医药, 2018, 58 (18): 69-71.
- [22] Waes JG, Finnell RH. Importance of model organisms in understanding the biology and genetic basis of human nonsyndromic neural tube defects [J]. Teratology, 2001, 64 (4): 177-180.

(收稿日期: 2020-07-28 编辑: 舒砚)