

·病例分析·

罕见单侧完全性唇裂伴上颌骨复制畸形1例及文献系统综述

李晨曦^{1,2} 龚忠诚¹ 张新华³ 艾尔希丁·吐尔孙³ 张璐¹

¹新疆医科大学第一附属医院(附属口腔医院)口腔颌面肿瘤外科,新疆维吾尔自治区口腔医学研究所,乌鲁木齐 830054; ²精准医学四川省重点实验室,四川大学华西医院,成都 610041; ³新疆维吾尔自治区第三人民医院口腔科,乌鲁木齐 830091

通信作者:龚忠诚,Email:gzc740904@xjmu.edu.cn

【摘要】 颅面复制畸形是一种极为罕见的出生缺陷。该先天性畸形表型变异度较大,目前尚未达成统一的治疗标准,需要基于患者畸形波及软、硬组织范围及具体影响的生理功能进行个性化设计。本文介绍1例单侧完全性唇裂伴上颌骨复制畸形的病例,详细描述其畸形特征及手术治疗过程,并对该罕见疾病的病因机制和临床管理方案进行系统文献评价。

【关键词】 颌骨; 复制畸形; 胚胎发育; 出生缺陷; 产前诊断

基金项目:口腔颌面发育与再生湖北省重点实验室开放基金(2022kqhm008)

引用著录格式:李晨曦,龚忠诚,张新华,等. 罕见单侧完全性唇裂伴上颌骨复制畸形1例及文献系统综述[J/OL]. 中华口腔医学研究杂志(电子版), 2025,19(2):119-123.

DOI:10.3877/cma.j.issn.1674-1366.2025.02.006

A rare case of complete unilateral cleft lip complicated with maxillary duplication: Apropos of a case report and systematic literature review

Li Chenxi^{1,2}, Gong Zhongcheng¹, Zhang Xinhua³, Aierxiding·Tuersun³, Zhang Lu¹

¹Department of Oral and Maxillofacial Oncology & Surgery, School/Hospital of Stomatology, the First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Stomatological Research Institute of Xinjiang Uygur Autonomous Region, Urumqi 830054, China; ²Precision Medicine Key Laboratory of Sichuan Province, West China Hospital of Sichuan University, Chengdu 610041, China; ³Department of Dentistry, Third People's Hospital of Xinjiang Uygur Autonomous Region, Urumqi 830091, China

Corresponding author: Gong Zhongcheng, Email: gzc740904@xjmu.edu.cn

【Abstract】 Craniofacial duplication is a kind of extremely rare birth defect. This congenital deformity demonstrates significantly various phenotypes and must be treated with personalized protocol based on the extent of soft and osseous tissue involvement and affected physiologic functions. Here we report a case of complete unilateral cleft lip complicated with maxillary duplication. Its clinical manifestation and surgical procedures are described. The literature covering its etiology and management is also systematically reviewed.

【Key words】 Jaw; Duplication anomaly; Embryogenesis; Birth defect; Prenatal diagnosis

Fund program: Open Project of Hubei Province Key Laboratory of Oral and Maxillofacial Development and Regeneration (2022kqhm008)

DOI:10.3877/cma.j.issn.1674-1366.2025.02.006

颅面复制畸形(craniofacial duplication)或双面畸形(diprosopus)是一种极为罕见的先天缺陷,目前文献报道不足35例^[1],其中国内仅四川大学华西口腔医院报道过1例累及下颌骨及下唇的复制畸形病例^[2]。颅颌面局部(部分)复制畸形通常见于口腔及

下颌等部位,且伴随有Klippel-Feil综合征、Pierre Robin序列征、眶距增宽和大口畸形等其他发育异常,然而患者的中枢神经系统在结构与功能方面均呈现正常状态^[1-2]。上颌及上唇复制畸形是颅面部部分复制畸形的表型之一,十分罕见,在临床实践中

暂未形成公认的诊疗标准,易造成误诊、漏诊,贻误治疗时机,给专科医师带来极大的挑战。本文详细报道新疆医科大学第一附属医院(附属口腔医院)收治的1例上唇及上颌骨复制畸形病例,分享其诊治经过,并对该类畸形特征和要点进行总结,旨在提高专科医师对本病的认识,为这一特殊疾病的诊断及治疗提供参考。

病例资料

一、一般资料

患者,男,4岁,哈萨克族,因“唇裂修补术后3年唇鼻畸形要求治疗”于2023年12月收治于新疆医科大学第一附属医院口腔颌面肿瘤外科。患者家长代述于2020年7月在新疆维吾尔自治区第三人民医院接受“单侧完全性唇裂修补术”,因家长发现上唇外形和鼻外形不理想,要求进一步整复治疗。患者言语正常,无明显腭裂语音,肢体活动良好,互动良好。目前,患者上唇至鼻底裂隙已关闭,但是存在明显手术后畸形。否认外伤史、传染病史,否认食物或药物过敏史。患者全身营养情况一般(PNRS评分=2分^[3]),无系统性疾病史。

二、家族史

患者系第二胎,第一产,足月顺产,无窒息史。母亲无吸烟史,母孕期无饮酒、服药史,无特殊疾病史。患者家族无颅面部复制畸形史,无相关综合征病史。

三、临床检查

1. 查体:患者神志清晰,生命体征平稳。头颅、四肢、胸、腹和脊柱等均未见畸形及其他异常,四肢手指及脚趾未见异常,足底未见扁平足,全身皮肤未见异常色素沉着。未见气道阻塞症状。患者中枢神经系统发育正常。肌张力未见明显异常。无明显学习障碍,智力发育、语言发育、社会交往及互动能力均未见明显异常。

2. 专科:眶距略宽,左侧鼻翼塌陷,鼻尖偏斜,左侧鼻底宽,上唇可见陈旧性手术瘢痕,上唇人中处较宽,唇珠不明显,上唇前突丰满。口内可见上颌存在2个独立的牙弓和牙列分居中线两侧,未见腭裂和牙槽突裂。2个独立牙弓分别含有左右侧乳中切牙、乳侧切牙、乳尖牙和第一乳磨牙,靠近双侧的颊部可见第二乳磨牙,而在腭中线区仅能见2个牙弓的第一乳磨牙。腭部正中黏膜隆起,下方质硬。黏膜未见异常。软腭正常。下颌牙弓为正常牙弓形态,但咬合时可见左侧后牙为正锁骀状态。右侧咬合尚好。前牙

区因上颌有双牙弓,前牙咬合时仅有个别牙有接触。

3. 辅助检查:心脏B超未见心脏异常。三维CT显示上颌为左右2个独立的牙弓,出现上颌复制现象。下颌骨及牙齿正常。2个独立上颌牙弓各自左右侧乳牙列基本对称,乳牙下方均可见恒牙胚。头颅未见异常。

四、诊断及诊断依据

实验室检查结果未见明确异常。2020年第1次手术前CT显示上唇右侧唇裂,左侧上唇的前唇处有明显球形软组织,上颌牙弓乳牙尚未全部萌出,仅能见下颌乳前牙和上颌部分乳前牙,左侧上颌骨前份骨质堆积,并可见乳牙有左右2个牙弓的可能(图1)。2023年第2次手术前三维CT显示上颌为左右2个独立的牙弓,出现上颌复制现象。下颌骨及牙齿正常。2个独立上颌牙弓各自左右侧乳牙列基本对称,乳牙下方均可见恒牙胚(图2)。因此,结合患者临床表现、专科检查及影像学资料,初步诊断为:(1)颅面复制畸形;(2)唇裂修补术后。

五、治疗

完善血、尿、便常规、肝肾功能和血浆生化等全面的实验室检查,排除全身麻醉手术禁忌后鼻腔插

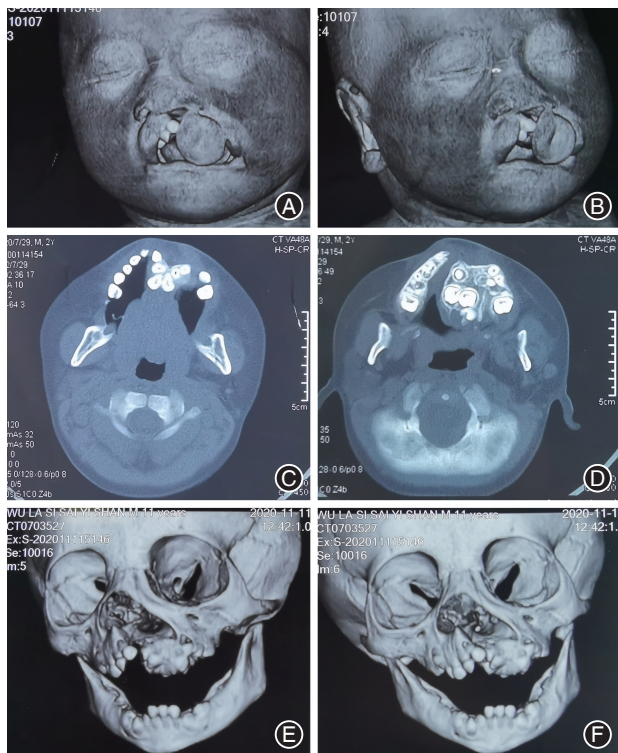


图1 单侧完全性唇裂伴上颌骨复制畸形患者第1次术前CT扫描影像 A:左侧30°正面观;B:右侧30°正面观;C:轴位观显示2个独立完整的上颌牙弓;D:随着进一步向根方扫描,可见乳牙下方有恒牙胚;E:左侧30°三维重建影像;F:三维重建影像正面观。

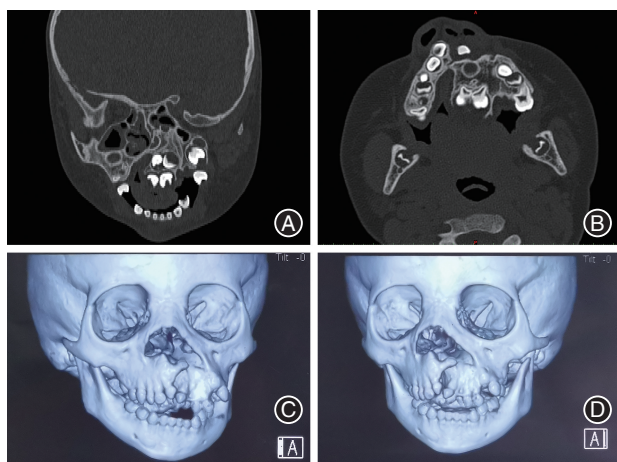


图2 单侧完全性唇裂伴上颌骨复制畸形患者第2次术前CT扫描影像 A:冠状位观;B:轴位观;C:右侧15°三维重建影像;D:左侧15°三维重建影像。

管行复制畸形整复术。上下颌取印模,并灌制石膏模型。仰卧体位取肩下垫枕,伸颈,头后仰。术野皮肤常规消毒,铺巾。口内上颌近腭中份两侧牙弓相对处沿着牙齿边缘切开腭部黏膜,将中线区的所有乳牙和其下方的恒牙胚均拔除,并修正骨质,使腭部趋于穹隆状。剩余的上颌牙弓恢复成1个牙弓,并保持左右侧的乳牙数目与正常乳牙数目一致。缝合牙龈。并用碘仿纱条反加压缝合,消除死腔,术后常规应用抗生素,1周拆除碘仿纱包。术区愈合良好,上颌成为单一牙弓形态(图3)。

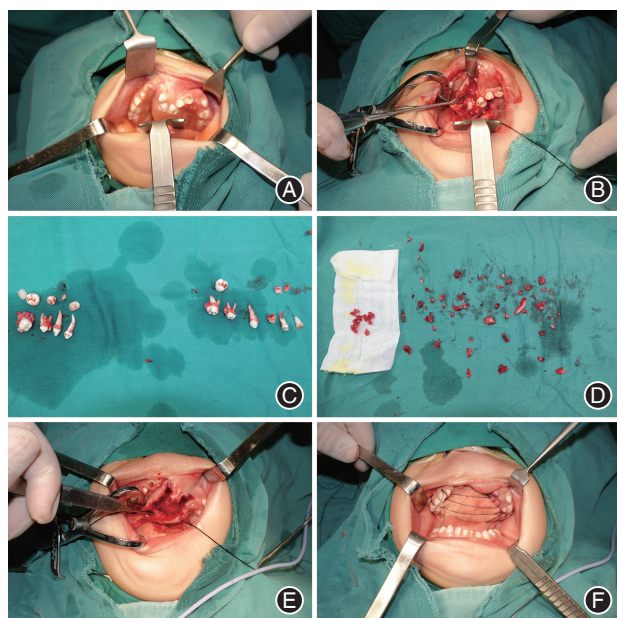


图3 单侧完全性唇裂伴上颌骨复制畸形患者手术过程 A:充分暴露术区;B:切开显示复制的牙弓形态;C:拔除复制的牙齿;D:切除复制的牙槽嵴;E:修整后的上颌牙弓;F:闭合剩余的软组织缺损并用碘仿油纱荷包加压固定。

六、治疗结果、随访及转归

患者术后无不适,未出现相关并发症,术后6个月随访,患者术区愈合良好(图4),进食、呼吸、语音基本正常,无不适主诉。



图4 单侧完全性唇裂伴上颌骨复制畸形患者术后6个月口内观可见术区愈合良好,初步形成单一牙弓形态。

讨 论

双面畸形或颅面复制畸形通常是联胎的一种表现形式,可伴发无脑畸形,发病率约为1/180 000至1/15 000 000^[4]。颅面部部分复制畸形是指患者在只有1个头颅和躯干的前提下,颅面部单个器官或1个器官部分结构的复制畸形^[5]。复制畸形在女性中发病率更高,男女比例为1:2,发生复制畸形的患者常伴发其他合并症,如唇腭裂、皮罗氏序列征(小下颌-舌下垂综合征)、Klippel-Feil综合征等^[6]。本病临床表现各异,颌面部局部复制畸形常发生在口腔、上颌及下颌,且常伴发其他异常,包括眶距增宽、唇腭裂、大口畸形和先天性颈椎融合畸形(也称颈椎分节不良)等^[7]。

该病临床表现变异度大,给诊断工作带来了极大挑战。回顾文献发现,颅面复制畸形目前已报道4种分型体系^[8-11](表1)。根据Hammeris等^[1]对既往临床分型工作的总结和改良,本病例的患者属于Ⅱ型,即复制的口腔和正常口腔结构相连,带有上颌骨的上唇。该类型的复制畸形常伴随其他畸形,如本病例所描述的单侧完全性唇裂,且复制结构的分化程度一般,为中到高^[1]。

目前,该畸形的病因及胚胎发生过程尚不明确。正常的面部发育发生在胚胎第4~8周,始于神经嵴细胞,其形成颅面间充质的过程经历复杂的遗传信号控制。调控Meckel软骨形成的基因,如转化生长因子 $\beta 1$ (transforming growth factor- $\beta 1$, TGF- $\beta 1$)受体ALK5^[12]和结缔组织生长因子^[13]在异常时可能导致复制畸形的发生。至今尚未发现与复制畸形明确相关的突变基因,现将现存的几个病因假说描

表1 根据文献回顾部分颌面复制畸形的分类及特征

参考文献	具体分型特征
Barr ^[8] (1982)	I型:眼鼻复制畸形,伴或不伴上颌或下颌复制畸形 II型:鼻复制畸形,伴或不伴上颌复制畸形 III型:下颌复制畸形,伴或不伴下颌或垂体复制畸形
Gorlin等 ^[11] (1990)	I型:单一口腔伴上颌牙弓复制 II型:下颌旁出现附口 III型:单一口腔伴下颌部分复制
Sun等 ^[10] (2013) ^a	I型:含有乳牙或牙胚的对称复制的下颌牙弓,可能伴舌复制畸形及唇腭裂(可能表现为部分复制的口腔) II型:单侧下颌体和升支复制畸形,复制的下颌骨可以从下颌联合延伸至颞下颌关节作为独立的下颌结构 III型:为牙槽型,其特征是多生牙区的复制的牙槽骨与正常下颌骨相连 IV型:双侧下颌升支复制畸形,并通常与Klippel-Feil综合征相关
Hamberis等 ^[1] (2020) ^b	I型:正常功能的口腔和位置不定的附口,可能包含上唇和下唇大部分口腔结构 II型:复制的口腔和正常口腔结构相连,带有上颌骨的上唇,或带有下颌骨的下唇 III型:正常口腔位于中心,复制的口腔和正常口腔结构相连,由口腔的软组织 and 骨组织结构构成

注:^a在II型和III型畸形中,口腔可能部分复制呈现出大口畸形的形态或完全复制呈现为单独的口腔结构,复制下颌骨中的多生牙通常具有规则的形态。^b在Chen和Noordhoff(1989)^[9]分类基础上进行改良。

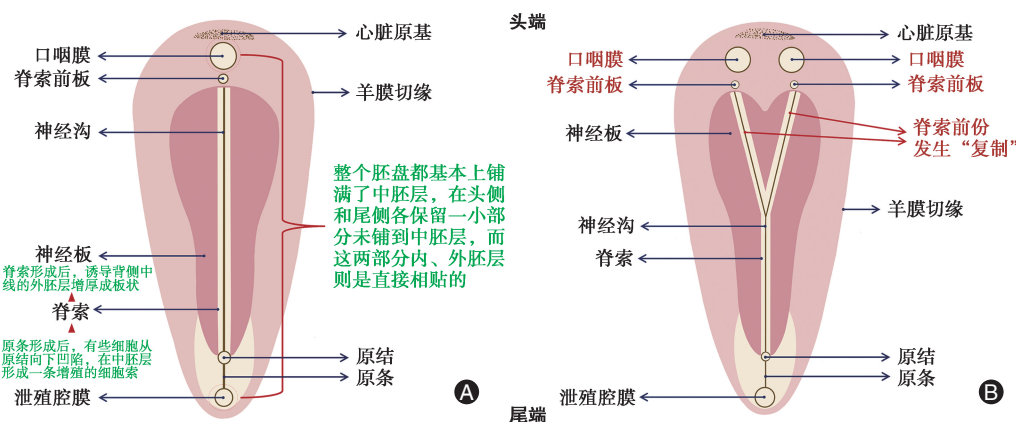


图5 人类胚胎的纵向示意图 A:正常;B:脊索“分叉”导致复制畸形。

述如下:(1)脊索异常,如脊索分裂综合征(split notochord syndrome)又称脊髓纵裂畸形;(2)第一鳃弓的复制;(3)下颌生长中心的复制;(4)神经嵴细胞迁移异常等。多数学者认为脊索是导致复制畸形的关键^[5-6](图5)。Mews等^[14]回顾了口腔复制畸形的病例特征,发现发生复制的结构都来自于第一鳃弓,故提出第一鳃弓的复制是最有可能的病因。然而,也有部分病例无法用此理论解释,如Hamberis等^[1]报道的病例中,患者还存在面神经支配的肌肉无力,这提示第二鳃弓异常。另外,亦可能存在除了基因及胚胎环境之外的其他导致联胎的致畸风险因素,如叶酸缺乏或代谢异常、病毒感染、理化因素或基因变异等,也被认为可能导致复制畸形的发生^[2,4-6]。笔者认为,了解胚胎环境及调查与复制畸形明确相关的突变基因可为将来明确该疾病的病因机制提供可靠证据。全外显子测序(whole-exome sequencing,

WES)技术是近年来新兴的高科技医学检测手段,能够深入探索个体的遗传信息,为筛查家族遗传病、产前诊断,以及新生儿疾病的预防与诊断提供重要线索^[15]。本课题组拟对患者及其母亲外周血标本进行亲本WES分析,由于缺乏父亲的样本(单亲母亲),目前对潜在致病基因变异的全面评估仍然不完整。父系遗传信息的缺失对确定遗传模式造成困难^[16]。此外,某些遗传性疾病可能表现出不完全外显,导致共享相同遗传变异的个体之间出现不同的临床表现,包括一些无症状的个体^[16-17]。故纳入父亲的基因数据将有助于排除或识别异常基因。

及时有效的外科干预是颌面复制畸形的首要治疗手段,患者手术后通常也都可获得较理想的预后效果。目前对于手术时机尚未达成共识,有文献指出在不影响患者生存质量的前提下,手术时机应尽量推迟到3岁以后^[1],以便更好地区分乳、恒牙,

避免过早手术损伤恒牙胚。亦有学者认为,早期切除复制结构有助于恢复颅面部骨骼正常的生长模式,可以在一定程度上自发矫正畸形^[5,14]。在本病例中,由于首诊外科医师当时未能准确了解该疾病特点,分析患者右侧唇裂,将左侧前唇的球形软组织赘生物考虑为左侧部分唇组织进行唇裂手术,故一期术后上唇较宽,不协调,唇珠、唇峰不明显,左侧鼻底宽,鼻小柱歪斜。此外,患者多生骨段位于正常上颌骨内,且在上腭中线处与正常骨体有连接,考虑对上颌骨的正常生长模式影响较大,为了更好地区分乳、恒牙,选择在患者4岁时行二期手术。在二期手术时去除了患者复制的上颌牙弓及乳牙列,但患者仍存在相应的硬、软组织畸形,需密切随访,择期行正畸、正颌联合治疗及软组织三期修复手术以达到最佳的治疗效果。手术设计需兼顾骨骼正常结构与软组织的功能和美学效果。尽管,有学者提出手术时应尽可能去除所有重复的黏膜以避免滞留囊肿的形成,但这在实际手术过程中较难实现^[2,18]。

综上所述,本文报道了1例罕见的上颌骨及上唇复制畸形病例,患者在二期手术后恢复了较好的形态及咀嚼和语音功能,但仍需完善三期手术以进一步修复相关软硬组织畸形。对于颅面复制畸形患者临床上应引起足够重视,详细询问病史,认真体检,可有效减少误诊漏诊,避免不恰当的治疗。由于尚缺乏对本病例足够的亲本信息进行WES分析,故仍无法全面评估患者的特定致畸基因及其具体遗传变异。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

作者贡献声明 李晨曦:制表绘图、文章撰写、修改;龚忠诚:研究指导、经费支持;张新华、艾尔希丁·吐尔孙、张璐:文献回顾、资料整理

参 考 文 献

- [1] Hamberis AO, Macias D, Clemmens C, et al. Duplication of the oral cavity and mandible: A rare congenital craniofacial anomaly [J]. *BMJ Case Rep*, 2020, 13(5): e233799. DOI: 10.1136/bcr-2019-233799.
- [2] 王淳艺,李精韬. 罕见下颌骨及下唇复制畸形1例及相关文献回顾[J]. *国际口腔医学杂志*, 2023, 50(4): 452-456. DOI: 10.7518/gjkq.2023074.
- [3] Sermet - Gaudelus I, Poisson - Salomon AS, Colomb V, et al. Simple pediatric nutritional risk score to identify children at risk of malnutrition [J]. *Am J Clin Nutr*, 2000, 72(1): 64-70. DOI: 10.1093/ajcn/72.1.64.
- [4] Trevisani V, Balestri E, Napoli M, et al. Diprosopus: A rare case of craniofacial duplication and a systematic review of the literature [J]. *Genes (Basel)*, 2023, 14(9): 1745. DOI: 10.3390/genes14091745.
- [5] Rabe SE, Daya M, Madaree A. Diprosopus: A review of the aetiology and case report of early surgery in a 7-week-old infant with partial facial duplication [J]. *Eur J Plast Surg*, 2019, 42(3): 213-222. DOI: 10.1007/s00238-019-1495-7.
- [6] Salah FO, Zewdie YG, Ambachew S, et al. Partial facial duplication (diprosopus): A case report and review of the literature [J]. *J Med Case Rep*, 2024, 18(1): 176. DOI: 10.1186/s13256-024-04423-4.
- [7] Costa MA, Borzabadi - Farahani A, Lara - Sanchez PA, et al. Partial craniofacial duplication: A review of the literature and case report [J]. *J Craniomaxillofac Surg*, 2014, 42(4): 290-296. DOI: 10.1016/j.jcms.2013.05.016.
- [8] Barr M Jr. Facial duplication: Case, review, and embryogenesis [J]. *Teratology*, 1982, 25(2): 153-159. DOI: 10.1002/tera.1420250205.
- [9] Chen YR, Noordhoff MS. Duplication of stomatodeal structures: Report of three cases with literature review and suggestion for classification [J]. *Plast Reconstr Surg*, 1989, 84(5): 733-740. DOI: 10.1097/00006534-198911000-00003.
- [10] Sun L, Sun Z, Ma X. Partial duplication of the mandible, parotid aplasia and facial cleft: A rare developmental disorder [J]. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*, 2013, 116(3): e202-e209. DOI: 10.1016/j.oooo.2012.11.021.
- [11] Gorlin RJ, Cohen MMJ, Levin LS. Syndromes of the head and neck [M]. 4th ed. New York: Oxford University Press, 2001: 968.
- [12] Dudas M, Kim J, Li WY, et al. Epithelial and ectomesenchymal role of the type I TGF- β receptor ALK5 during facial morphogenesis and palatal fusion [J]. *Dev Biol*, 2006, 296(2): 298-314. DOI: 10.1016/j.ydbio.2006.05.030.
- [13] Oka K, Oka S, Sasaki T, et al. The role of TGF- β signaling in regulating chondrogenesis and osteogenesis during mandibular development [J]. *Dev Biol*, 2007, 303(1): 391-404. DOI: 10.1016/j.ydbio.2006.11.025.
- [14] Mews L, Isaac A, Leonard N, et al. A duplication of the mouth associated with a dysontogenic cyst: A case report and discussion of theories of origin [J]. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*, 2014, 140(5): 464-468. DOI: 10.1001/jamaoto.2014.236.
- [15] Topa A, Rohlin A, Fehr A, et al. The value of genome - wide analysis in craniosynostosis [J]. *Front Genet*, 2024, 14: 1322462. DOI: 10.3389/fgene.2023.1322462.
- [16] Ueharu H, Mishina Y. BMP signaling during craniofacial development: New insights into pathological mechanisms leading to craniofacial anomalies [J]. *Front Physiol*, 2023, 14: 1170511. DOI: 10.3389/fphys.2023.1170511.
- [17] Morris VE, Hashmi SS, Zhu L, et al. Evidence for craniofacial enhancer variation underlying nonsyndromic cleft lip and palate [J]. *Hum Genet*, 2020, 139(10): 1261-1272. DOI: 10.1007/s00439-020-02169-9.
- [18] Wu JK, Kozakewich HP, Mulliken JB. Partial oral duplication: A defect in ectomesenchymal migration? [J]. *Plast Reconstr Surg*, 2003, 112(6): 1645-1648. DOI: 10.1097/01.PRS.0000086083.81225.F1.

(收稿日期:2024-11-18)

(本文编辑:王媛)