

A 31-year-old pregnant with Limb Body Wall Complex (LBWC) : a case report

ฐิติมา หาญสมบุญ* พ.บ., ว.ว. สูติ-นรีเวชกรรม

A 31-year-old pregnant with Limb Body Wall Complex (LBWC) : a case report

Abstract

We reported a case of a 31-year-old primi-gravida. She presented to Langsuan Hospital for routine antenatal check up. Ultrasonography was performed due to uterine fundus larger than gestational age and revealed live fetus with 15 weeks of gestation by BPD, HC and FL measurements. The scan also revealed fetal scoliosis with a large abdominal wall defect. Kidneys, pelvic organs and genitalia were difficult to identify and right lower limb was absent. After therapeutic termination of pregnancy, the abnormalities were confirmed and short umbilical cord with single umbilical artery was also mentioned. No abnormalities were found at karyotypic examination (46, XY). This case study was a placento-abdominal adhesion phenotype of a Limb Body Wall Complex (LBWC).

Thitima Harnsomboon
Division of obstetrics and gynaecology
Langsuan Hospital, Langsuan,
Chumphon, 86110
Thailand

วารสารวิชาการแพทย์ ;30
เขต 11 2559
Reg Med J 2016 : 79 - 84

Keywords : Limb Body Wall Complex, Abdominal wall defect, ผนังหน้าท้องโหว่

บทคัดย่อ

รายงานผู้ป่วยหญิงตั้งครรภ์อายุ 31 ปี เข้ารับการตรวจด้วยคลื่นเสียงความถี่สูงเนื่องจากตรวจพบว่า ขนาดของมดลูกมีขนาดใหญ่กว่าอายุครรภ์ จากการตรวจด้วยคลื่นเสียงความถี่สูงพบทารกในครรภ์อายุครรภ์ 15 สัปดาห์จากการวัด BPD, HC และ FL นอกจากนี้ยังพบว่าทารกในครรภ์มีความผิดปกติของกระดูกสันหลัง ผนังหน้าท้องโหว่รุนแรง ตรวจไม่พบไตทั้ง 2 ข้าง, อวัยวะในอุ้งเชิงกรานและขาขวา ภายหลังจากที่ผู้ป่วยได้รับการยุติการตั้งครรภ์พบความผิดปกติของทารกดังผลการตรวจคลื่นเสียงความถี่สูง และยังตรวจพบว่าทารกมีสายสะดือสั้นและเส้นเลือดแดงสายสะดือมีเพียงเส้นเดียว นอกจากนี้ผลตรวจโครโมโซมไม่พบความผิดปกติใดๆ (46, XY; normal karyotype) ซึ่งภาวะดังกล่าวเรียกว่า Limb Body Wall Complex (LBWC)

คำรหัส : Limb Body Wall Complex, Abdominal wall defect, ผนังหน้าท้องโหว่

Case Report

รายงานผู้ป่วย

*แผนกสูติศาสตร์และนรีเวชกรรม โรงพยาบาลหลังสวน อำเภอลังสวน จังหวัดชุมพร 86110 ประเทศไทย

บทนำ

Limb Body Wall Complex (LBWC) หรือ body-stalk anomaly หรือ cyllosomas พบได้ประมาณ 1 ต่อ 4,000 การคลอด¹ เป็นความผิดปกติซับซ้อนที่มีลักษณะคือ กะโหลกศีรษะผิดปกติ (anencephaly หรือ encephalocele) ปากแหว่งหรือเพดานโหว่ ผนังหน้าท้องหรือทรวงอกโหว่อย่างรุนแรง และแขนขาผิดปกติ^{1,2} ความผิดปกติอื่นๆ ที่อาจพบได้ คือ กระดูกสันหลังคด สายสะดือสั้น เส้นเลือดแดงสายสะดือมีเพียงเส้นเดียว และความผิดปกติต่างๆ ของอวัยวะภายใน amnion และ chorion ไม่เชื่อมรวมกัน จึงไม่มี amnion หุ้มสายสะดือ แต่เป็นแผ่นแผ่จากขอบของสายสะดือเชื่อมระหว่างตัวทารกกับรก ทำให้เหมือนไม่มีสายสะดือ คล้ายรกส่งเส้นเลือดผ่านโดยตรงเข้าตัวทารก^{1,3} และมักพบวาระดับ alpha-fetoprotein ในซีรัมมารดาสูงมากกว่า 2.5 mom (multiple of the median)²

พยาธิกำเนิดเชื่อว่าเป็นความผิดปกติของการปิดผนังหน้าท้อง ร่วมกับความผิดปกติในการเชื่อมกันของ amnion ซึ่งเกิดขึ้นในช่วงเดือนแรกของการพัฒนา⁴ พัฒนาการของ hindgut ผิดปกติ ครึ่งบนของร่างกายมักจะอยู่ในถุงน้ำคร่ำปกติ แต่ท่อนล่างอยู่ใน coelomic cavity⁵ LBWC ไม่สัมพันธ์กับเพศ หรือประวัติในครอบครัว และไม่สัมพันธ์กับความผิดปกติของโครโมโซม⁵ แต่มีรายงานว่ามารดาที่ใช้สารเสพติด Cocaine ในช่วงไตรมาสแรกของการตั้งครรภ์อาจเพิ่มโอกาสการเกิด LBWC ของทารกในครรภ์ได้⁶

LBWC แบ่งออกเป็น 2 ชนิด (phenotype) คือ placenta-cranial adhesion phenotype และ placento-abdominal adhesion phenotype¹²⁻¹³

การวินิจฉัย LBWC จะวินิจฉัยเมื่อตรวจพบความผิดปกติ 2 ใน 3 ข้อดังต่อไปนี้⁷

1. Exencephaly หรือ encephalocele ร่วมกับ facial clefts
2. Thoracoและ/หรือ abdominochisis
3. Limb defects

ลักษณะทางคลินิกเสี่ยงความถี่สูงที่เป็นแบบฉบับของ LBWC คือ^{2,4-5,8-9}

- การมีผนังด้านหน้าของลำตัวโหว่รุนแรงจนทำให้อวัยวะภายในออกมาอยู่นอกตัว ซึ่งเห็นเป็น

กลุ่มก้อน ไม่ค่อยเป็นรูปร่าง พันกัน ไม่มีระเบียบ ท่อประสาทไม่ปิด เยื่อหุ้มเด็กต่อนื่องจากผนังหน้าท้องสามารถวินิจฉัยได้ตั้งแต่ไตรมาสแรก^{5,10,11}

- ความผิดปกติของกระดูกสันหลังตรวจพบได้บ่อย มีการคดงอ หรือไม่เป็นรูปร่าง ดังนั้นถ้าตรวจด้วยคลื่นเสียงพบ omphalocele ร่วมกับ กระดูกไขสันหลังคดงอ ก็บ่งชี้ถึง LBWC ได้เสมอ

- สายสะดือมักจะสั้น บางรายสั้นมากจนแทบจะไม่มี มีเส้นเลือดแดงสายสะดือเส้นเดียวได้บ่อย

- ความผิดปกติของแขนขาพบได้บ่อย

- ความผิดปกติของกะโหลกศีรษะที่พบบ่อย คือ

anencephaly และ encephalocele

- ความรุนแรงของโรคทำให้ตำแหน่งปกติของอวัยวะต่างๆ ผิดรูปร่างไป

- พบมี amniotic band (ร้อยละ 40)

- การตรวจในช่วง 10 - 14 สัปดาห์ อาจพบ nuchal translucency หนาได้บ่อย⁵

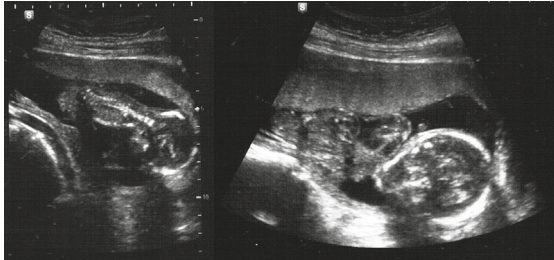
การพยากรณ์โรคพบว่าทารกทุกรายไม่สามารถเลี้ยงรอดได้¹⁻¹¹

รายงานผู้ป่วย

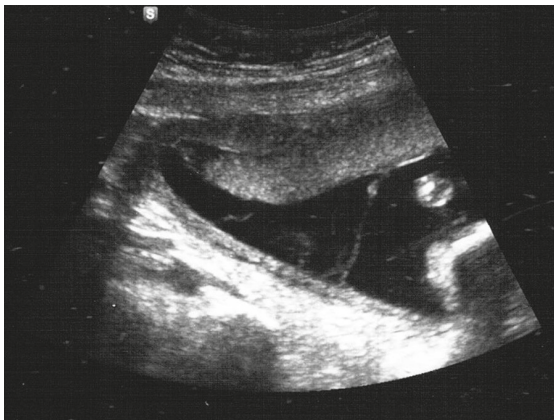
ผู้ป่วยหญิงไทยคู่อายุ 31 ปี อาชีพทำสวน ปฏิเสธโรคประจำตัวปฏิเสธการใช้ยาใดๆ เป็นประจำ ปฏิเสธการใช้สารเสพติดใดๆ ผ่าศครั้งแรกที่โรงพยาบาลชุมชนแห่งหนึ่งขณะอายุครรภ์ 5 สัปดาห์โดยการคำนวณจากประจำเดือนครั้งสุดท้าย สัญญาณชีพและผลเลือดปกติ

หลังจากนั้นผู้ป่วยย้ายมารับการฝากครรภ์ต่อที่โรงพยาบาลหลังสวน ขณะอายุครรภ์ 10 สัปดาห์โดยการคำนวณจากประจำเดือนครั้งสุดท้าย ตรวจร่างกายแรกพบสัญญาณชีพปกติขนาดมดลูก 2/3 เหนือ pubic symphysis และมีประวัติมารดาเป็นโรคเบาหวานจึงพิจารณาส่งพบสูติแพทย์เพื่อรับการตรวจ 50 g glucose challenge test พบว่าผลปกติ และตรวจด้วยคลื่นเสียงความถี่สูงเนื่องจากมดลูกมีขนาดใหญ่กว่าอายุครรภ์ผลการตรวจด้วยคลื่นเสียงความถี่สูงพบว่าทารกในครรภ์มีอายุครรภ์ 15 สัปดาห์จากการวัด BPD, HC และ FL (ไม่สามารถวัด AC ได้) อัตราการเต้นของหัวใจ 152 ครั้งต่อนาที และพบว่าทารกในครรภ์มีกะโหลกศีรษะและใบหน้าปกติ แต่กระดูกสันหลังคดงอ

ผิดปกติ, ผนังหน้าท้องโหว่อย่างรุนแรง อวัยวะภายในช่องท้องลอยอยู่ในน้ำคร่ำ ตรวจไม่พบกระบังลมและไตทั้ง 2 ข้าง, อวัยวะในอุ้งเชิงกราน และขาขวา ปริมาณน้ำคร่ำปกติ แต่ตรวจพบว่ามี amniotic band ดังภาพที่ 1, 2 และ 3



ภาพ 1 และ 2 : ภาพคลื่นเสียงความถี่สูงแสดงลักษณะกระดูกสันหลังคดงอในภาพ 1 และผนังหน้าท้องโหว่อย่างรุนแรง อวัยวะภายในช่องท้องลอยในน้ำคร่ำลักษณะเป็นกลุ่มก้อน



ภาพ 3 : ภาพคลื่นเสียงความถี่สูงแสดงลักษณะของ Amniotic band

หลังจากที่ตรวจพบว่าทารกในครรภ์มีความผิดปกติแพทย์ได้ให้ข้อมูลความผิดปกติของทารกที่ตรวจพบ การวินิจฉัยแยกโรค การพยากรณ์โรค และแนวทางการรักษาให้แก่หญิงตั้งครรภ์และสามีรับทราบ

2 สัปดาห์หลังจากนั้น หญิงตั้งครรภ์และสามีกลับมาพบแพทย์ตามนัด แพทย์ได้ทำการตรวจคลื่นเสียงความถี่สูงซ้ำอีกครั้ง ซึ่งตรวจพบว่าทารกในครรภ์มีการเจริญเติบโตตามอายุครรภ์จากการวัด BPD, HC และ FL และยังคงตรวจพบความผิดปกติเช่นที่เคยตรวจพบเมื่อ 2 สัปดาห์ก่อน หลังจากนั้นได้เปิดโอกาสให้หญิงตั้งครรภ์และสามีสอบถามข้อมูลเกี่ยวกับแนวทางในการรักษาเพิ่มเติม ภายหลังจาก

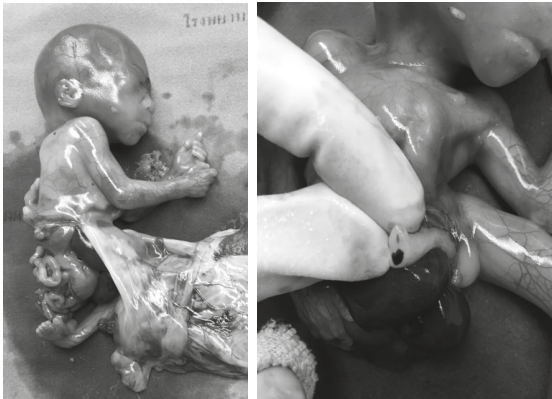
ที่แพทย์ได้ให้ข้อมูลและตอบคำถามเพิ่มเติมหญิงตั้งครรภ์และสามีตัดสินใจที่จะยุติการตั้งครรภ์ขณะอายุครรภ์ได้ 17 สัปดาห์ โดยก่อนดำเนินการยุติการตั้งครรภ์แพทย์ได้ทำการเจาะน้ำคร่ำเพื่อส่งตรวจหาความผิดปกติของโครโมโซม หลังจากนั้นแพทย์พิจารณาให้การยุติการตั้งครรภ์โดย Misoprostol 400 ไมโครกรัม เน้นช่องคลอดทุก 6 ชั่วโมง หลังเหน็บยานาน 3 วัน ตรวจไม่พบการหดตัวของมดลูกและปากมดลูกยังคงปิดอยู่ จึงพิจารณาเพิ่มขนาด Misoprostol เป็น 600 ไมโครกรัม เน้นช่องคลอดทุก 6 ชั่วโมง หลังจากนั้นอีก 2 วัน ยังคงตรวจไม่พบการหดตัวของมดลูก ปากมดลูกยังคงปิดสนิท หญิงตั้งครรภ์และสามีจึงร้องขอเข้ารับการผ่าตัด Hysterotomy เพื่อยุติการตั้งครรภ์โดยก่อนเข้ารับการผ่าตัดแพทย์ได้ให้ข้อมูลเรื่องกระบวนการผ่าตัด และภาวะแทรกซ้อนที่อาจเกิดขึ้นได้ในระหว่างผ่าตัด รวมถึงต้องเข้ารับการผ่าตัดคลอดในครรภ์ต่อไป ซึ่งหญิงตั้งครรภ์และสามีเข้าใจและยืนยันที่จะเข้ารับการผ่าตัด

ผู้ป่วยเข้ารับการผ่าตัดภายใต้ General anesthesia, Mini-Pfannenstiel incision ใช้เวลาในการผ่าตัด 27 นาที สูญเสียเลือดในระหว่างผ่าตัดประมาณ 100 มิลลิลิตร ไม่มีภาวะแทรกซ้อนใดๆ ระหว่างผ่าตัด

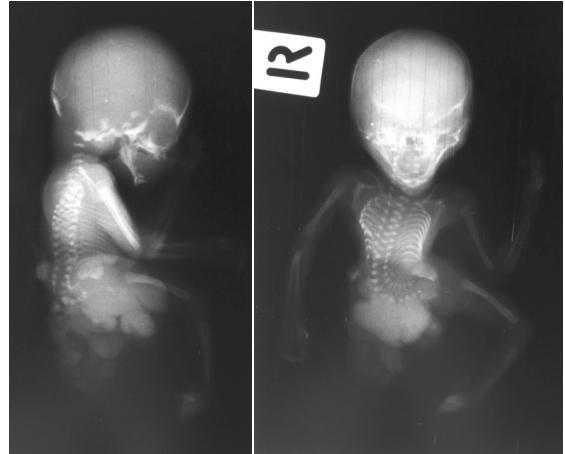
จากการตรวจร่างกายทารกภายหลังยุติการตั้งครรภ์ พบว่าเป็นทารกไม่ทราบเพศ น้ำหนัก 150 กรัม ยังมีสัญญาณชีพ และเสียชีวิตภายหลังยุติการตั้งครรภ์ประมาณ 1 ชั่วโมง มีผนังหน้าท้องโหว่อย่างรุนแรง ไม่มีกระบังลม กระดูกสันหลังคดงอผิดปกติ ไม่มีขาขวา พบติ่งเนื้อลักษณะคล้ายนิ้วเท้าที่บริเวณกระดูกสันหลังส่วนปลาย สะโพกซ้ายผิดปกติ เท้าซ้ายแปะไม่พบความผิดปกติของศีรษะ ใบหน้า แขน และมือทั้ง 2 ข้าง สายสะดือมีความยาวเพียง 7 เซนติเมตร และมีลักษณะเป็นแผ่นแผ่จากขอบของสายสะดือเชื่อมระหว่างตัวทารกกับรก เส้นเลือดแดงสายสะดือมีเพียงเส้นเดียว ดังภาพที่ 4-7



ภาพ 4 และ 5 : ภาพถ่ายแสดงทารกไม่พบความผิดปกติของกะโหลกศีรษะและใบหน้า ผันหน้าท้องไหว มองเห็นตับ กระเพาะอาหารและลำไส้ กระดูกสันหลังคดงอผิดปกติ ไม่แสดงเพศ ไม่มขาขวา เท้าซ้ายแป และมิตั้งเนื้อบริเวรกระดูกสันหลังส่วนปลายซึ่งมีลักษณะคล้ายนิ้วเท้า



ภาพ 6 และ 7 : ภาพถ่ายแสดงสายสะดือที่มีลักษณะเป็นแผ่นแผ่จากขอบของสายสะดือเชื่อมระหว่างตัวทารกกับรก สายสะดือสั้น และเส้นเลือดแดงสายสะดือเส้นเดียว



ภาพ 8 และ 9 : ภาพถ่ายเอกซเรย์ Babygram AP and lateral view แสดง Normal contour of skull, Severe scoliosis, Abnormal rotation of left lower limb and absent right lower limb; amelia, sacrum and pelvis are also absent, Bowel shadow beyond outline of abdominal wall suggestive of abdominal wall defect

ผลตรวจโครโมโซมไม่พบว่ามีความผิดปกติใดๆ (46, XY; normal karyotype)

สำหรับหญิงตั้งครรภ์ ภายหลังผ่าตัดไม่พบว่ามีภาวะแทรกซ้อนใดๆ สามารถจำหน่ายได้หลังผ่าตัด 3 วัน นัดตรวจติดตามหลังผ่าตัด 1 สัปดาห์ ตรวจร่างกายปกติ แผลแห้งดีดี วางแผนคุมกำเนิดอีก 1-2 ปี โดยวิธีการกินยาคุมกำเนิด แพทย์ได้ให้ข้อมูลว่าความผิดปกติที่เกิดขึ้นกับทารกในครั้งนี้ยังไม่ทราบว่าจะเกิดจากสาเหตุใดแน่ชัด แต่ไม่สัมพันธ์กับโอกาสที่จะเกิดความผิดปกติของทารกในครรภ์ต่อไป และแนะนำให้ควรรับประทาน folic acid ก่อนตั้งครรภ์อย่างน้อย 3 เดือนเพื่อลดโอกาสเกิดความผิดปกติของระบบประสาทและไขสันหลังของทารกในครรภ์ต่อไป และในครรภ์ต่อไปจำเป็นต้องได้รับการผ่าตัดคลอดเนื่องจากเคยได้รับการผ่าตัดมดลูกมาแล้ว

วิจารณ์

LBWC เป็นกลุ่มอาการของทารกในครรภ์ที่มีการสร้างอวัยวะต่างๆที่ผิดปกติ นับว่าเป็นภาวะแทรกซ้อนจากการตั้งครรภ์ที่พบน้อยมาก ซึ่งสาเหตุที่แท้จริงของการเกิด LBWC ยังไม่ทราบเป็นที่แน่ชัด แต่มี 3 สมมติฐานที่อธิบายการเกิดภาวะนี้คือ The early amnion rupture theory, Vascular disruption theory และ Embryonic dysgenesis

ความผิดปกตินี้พบได้ประมาณ 1 ต่อ 4,000 ของการคลอด¹ และทารกจะเสียชีวิตทุกราย

LBWC ไม่สัมพันธ์กับเพศหรือประวัติในครอบครัว แต่อย่างไรก็ตาม การตรวจโครโมโซมในทารกพบว่าปกติทุกราย การวินิจฉัย LBWC จะวินิจฉัยเมื่อตรวจพบความผิดปกติ 2 ใน 3 ข้อ ดังนี้คือ⁷

1. Exencephaly หรือ encephalocele ร่วมกับ facial clefts
2. Thoraco และ/หรือ abdominochisis
3. Limb defects

LBWC แบ่งออกเป็น 2 phenotype¹²⁻¹³ คือ

1. Placenta-cranial adhesion phenotype ซึ่งพบว่ามี ความผิดปกติของกะโหลกศีรษะและใบหน้า ร่วมกับ amniotic band

2. Placento-abdominal adhesion phenotype ทารกไม่มีความผิดปกติของกะโหลกศีรษะและใบหน้า แต่มีความผิดปกติของระบบทางเดินปัสสาวะ ไม่มีรูก้น พบมี abdominal placental attachment และ extra-embryonic celom ซึ่งรายงานผู้ป่วยรายนี้เป็น placenta-abdominal adhesion phenotype

มีผู้สังเกตว่า LBWC เป็นตัวแทนของ amniotic band syndrome ชนิดรุนแรง เนื่องจากเราจะตรวจพบ amniotic band ได้ประมาณร้อยละ 40 ของ LBWC นอกจากนี้การเกิด limb defects ในผู้ป่วยบางรายยังสามารถอธิบายได้จาก amniotic band

Van Allen¹ ให้ความเห็นไว้ว่าการเกิด amniotic band น่าจะเป็นผลมาจาก early vascular disruption แต่ไม่ใช่ความผิดปกติที่เป็น primary abnormality นอกจากนี้ Van Allen ยังได้ศึกษาถึงความผิดปกติที่พบใน LBWC ซึ่งได้แก่ body wall defects (ร้อยละ 96), limb defects (ร้อยละ 95), marked scoliosis (ร้อยละ 77), internal

organ malformation (ร้อยละ 95), craniofacial defects (ร้อยละ 56) และ limb defects include clubfoot (ร้อยละ 32) ซึ่ง body wall defects มักพบว่ามีช่องโหว่ทั้งที่ผนังหน้าท้องร่วมกับทรวงอก มากกว่าที่จะพบช่องโหว่ของหน้าท้องหรือทรวงอกเพียงตำแหน่งเดียว นอกจากนี้ internal organ malformation ที่พบร้อยละ 95 มักพบ cardiac defects, absent diaphragm, bowel atresia, renal agenesis และ renal dysplasia

เนื่องจากการพยากรณ์โรคของ LBWC นั้นพบว่าทารกทั้งหมดจะเสียชีวิต ดังนั้นการวินิจฉัยได้ตั้งแต่ระยะแรกๆของการตั้งครรภ์ ทำให้สามารถให้การดูแลรักษาเพื่อยุติการตั้งครรภ์ได้เร็ว และสามารถลดภาวะแทรกซ้อนต่างๆที่อาจจะเกิดขึ้นจากการตั้งครรภ์และยุติการตั้งครรภ์ได้ ซึ่งการตรวจด้วยคลื่นเสียงความถี่สูง สามารถที่จะตรวจพบ abdominoschisis, scoliosis, abnormalities of the lower extremities, a single umbilical artery, a short umbilical cord และการตรวจระดับ AFP เป็นกุญแจสำคัญในการให้การวินิจฉัย LBWC ซึ่งรายงานผู้ป่วยรายนี้สามารถตรวจพบความผิดปกติของผนังหน้าท้อง กระดูกสันหลัง และขาทั้ง 2 ข้าง จากการตรวจด้วยคลื่นเสียงความถี่สูง ซึ่งมาตรวจพบความผิดปกติของสายสะดือภายหลังจากการที่ทารกแท้งออกมาแล้ว สำหรับ AFP ไม่ได้ตรวจในผู้ป่วยรายนี้

สรุป

รายงานผู้ป่วยหญิงตั้งครรภ์อายุ 31 ปี เข้ารับการฝากครรภ์ต่อเนื่องที่โรงพยาบาลหลังสวน ได้รับการตรวจคลื่นเสียงความถี่สูงพบมีลักษณะความผิดปกติที่เข้าได้กับภาวะ Limb Body Wall Complex (LBWC) ได้รับการยุติการตั้งครรภ์ในเวลาต่อมา ภาวะนี้เป็นภาวะแทรกซ้อนของการตั้งครรภ์ที่พบน้อยมากและทารกทุกรายจะเสียชีวิต หากได้รับการวินิจฉัยในระยะแรก ทำให้สามารถให้การดูแลรักษาเพื่อยุติการตั้งครรภ์ได้เร็ว และสามารถลดภาวะแทรกซ้อนต่างๆที่อาจจะเกิดขึ้นจากการตั้งครรภ์และยุติการตั้งครรภ์ได้

เอกสารอ้างอิง

1. Van Allen MI, Curry C, Gallagher. Limb body wall complex I: Pathogenesis. Am J Med Genet 1987;28:529-48.
2. Negishi H, Yaegashi M, Kato EH, Yamada H, Okuyama K, Fujimoto S. Prenatal diagnosis of limb-body wall complex. J Reprod Med 1998;43:659-64.
3. Giacoia GP. Body stalk anomaly. Congenital absence of umbilical cord. ObstetGynecol 1992;80:527-9.
4. Craven CM, Carey JC, Ward K. Umbilical cord agenesis in limb body wall defect. Am J Med Genet 1997;71:07-105.
5. Daskalakis G, Sebire NJ, Jurkovic D, Snijders RJ, Nicolaides KH. Body stalk anomaly at 10-14 weeks of gestation. Ultrasound ObstetGynecol 1997;10:416-8.
6. Viscarello RR, Ferguson DD, Nores J, Hobbins JC. Limb-body wall complex associated with cocaine abuse: further evidence of cocaine's teratogenicity. ObstetGynecol 1992;80:523-6.
7. KamudhamasA, Manusook S. Limb-body wall complex, report of 2 cases with their quintessence is prenatal diagnosis. J Med Assoc Thai 2001;84(4):602-8.
8. Tongsong T, Wanapirak C. Prenatal diagnosis of ventral wall defects : Case series report. Thai J ObstetGynecol 1992;4:119-24.
9. Glasser SA, Zaeri NN, Nisenbaum H. Body stalk deformity in a twin pregnancy: case report and review. Md Med J 1993;42:175-8.
10. Ginsberg NE, Cadkin A, Atrom C. Prenatal diagnosis of body stalk anomaly in the first trimester of pregnancy. Ultrasound ObstetGynecol 1997;10:419-21.
11. Shalev E, Eliyahu S, Battino S, Weiner E. First trimester transvaginalsonographic diagnosis of body stalk anomaly. J Ultrasound Med 1995;14:641-2.
12. Duruelle P, Hay R, Subti D et al. Antenatal diagnosis of limb body wall complex. Gynecol ObstetBiolReprod (Paris) 2000;29(4):385-91.
13. Russo R, D' Armiento M, Angrisani P, Vecchione R. Limb body wall complex : a critical review and a nosological proposal. Am J Med Genet 1993; 1:47(6):893-900.