

先天性巨脑回畸形

胡京霞 桂秋萍 周文静 孙美美 李杰 宋欣

【摘要】 目的 报告 1 例(右侧颞顶枕叶局限性)先天性巨脑回畸形患儿的影像学 and 临床病理学特征,以及诊断与治疗要点,以期提高对该病的认识。**方法与结果** 男性患儿,2 岁,临床表现为发作性意识丧失伴肢体抽搐 18 个月并进行性加重,MRI 以右侧颞顶枕叶皮质发育畸形为特征,手术切除右侧颞顶枕区致痫灶。术后组织学形态呈现灰质不均匀增厚、白质减少,皮质分层结构消失,代之以大量异常神经元和“气球”样细胞,以及白质内散在“气球”样细胞;免疫组织化学染色,异常神经元表达非磷酸化神经丝重链 SMI-32、神经元微管相关蛋白-2 和波形蛋白或神经微丝蛋白,异常神经元和“气球”样细胞同时表达磷酸化 S6 核糖体蛋白(前者强于后者),但“气球”样细胞不表达神经元微管相关蛋白-2 和波形蛋白。随访 1 年无意识障碍、肢体抽搐发作。**结论** 先天性巨脑回畸形为脑发育早期增殖、移行障碍所致大脑皮质发育不良,应注意与局灶性皮质发育不良 II b 型和结节性硬化症相鉴别,综合临床病史、影像学和组织学特征明确诊断。

【关键词】 皮质发育畸形; 免疫组织化学; 病理学

Congenital pachygyria

HU Jing-xia¹, GUI Qiu-ping², ZHOU Wen-jing³, SUN Mei-mei¹, LI Jie², SONG Xin²

¹Department of Pathology, ²Department of Neurosurgery, Tsinghua University Yuquan Hospital, Beijing 100040, China

³Department of Pathology, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China

Corresponding author: GUI Qiu-ping (Email: guiqpn@sina.com)

【Abstract】 Objective To investigate the imaging and clinicopathological features of pachygyria limited in the right temporo-parieto-occipital lobe and the key points of its diagnosis and treatment, in order to improve the recognition of this disease. **Methods and Results** A 2-year-old boy was admitted to hospital because of paroxysmal loss of consciousness and convulsion for 18 months with progressive aggravation. MRI showed malformations of cortical development in the right temporo-parieto-occipital lobe. Epileptic foci resection on the right temporo-parieto-occipital lobe was made. Histological examination after operation showed uneven thickening of gray matter, shrinking of white matter and disappearing cortical stratification, while a lot of dysmorphic neurons, balloon cells and scattered balloon cells in white matter appeared. Immunohistochemical staining revealed that dysmorphic neurons were positive for non-phosphorylated neurofilament protein SMI-32, microtubule-associated protein-2 (MAP-2) and vimentin (Vim) or neurofilament protein (NF). Both dysmorphic neurons and balloon cells expressed phosphorylated ribosomal S6 protein (RPS6), while the former was stronger than the latter. Balloon cells were not positive for MAP-2 or Vim. No disturbance of consciousness or limb twitches occurred in this patient during one-year follow-up. **Conclusions** Congenital pachygyria was cortical dysplasia caused by the early proliferation and migration disorder of brain, and should be distinguished with focal cortical dysplasia (FCD) type II b and tuberous sclerosis complex (TSC). Clinical history, imaging and histological features should be included in the diagnosis.

【Key words】 Malformations of cortical development; Immunohistochemistry; Pathology

doi:10.3969/j.issn.1672-6731.2016.02.005

作者单位:100040 北京,清华大学玉泉医院病理科(胡京霞、孙美美),神经外科(周文静);100853 北京,解放军总医院病理科(桂秋萍,李杰,宋欣)

通讯作者:桂秋萍(Email:guiqpn@sina.com)

先天性巨脑回畸形(congenital pachygyria)是神经元移行异常性病变,是大脑半球过度发育导致的严重发育不良性畸形,首发症状通常为癫痫发作,于出生后 6 个月内开始,同时伴精神、运动、智力发育迟缓和偏瘫等表现^[1],通常抗癫痫药物难以控制,目前采用的大脑半球切除术可以改善预后。本文报告 1 例先天性巨脑回畸形患儿的临床病理学特征、诊断与治疗要点,以期提高对该病的认识。

病历摘要

患者 男性,2 岁。主因发作性意识丧失伴肢体抽搐 18 个月并进行性加重,于 2014 年 10 月 8 日入院。患儿出生 4 个月时注射百白破疫苗 10 d 后出现双眼向左侧斜视、左眼睑抖动,头向后仰,左手握拳抖动,左下肢伸直抖动,口周青紫,对外界刺激无反应,伴流涎,约持续 30 min,当地医院予地西洋(具体剂量不详)治疗后安静入睡;此后反复发作,多发生于入睡或睡醒后,发作频率 4~5 次/d,可间隔 12 d 无发作、亦可频繁发作 30 余次/d,持续时间 2~3 min/次,可自行缓解,当地医院予丙戊酸钠(具体剂量不详)口服,效果欠佳。入院前 6 个月无明显诱因出现持续性左眼视物模糊、头晕,偶有呕吐、呈非喷射状,左侧肢体活动减少。外院头部 MRI 检查发现右侧颞顶枕叶皮质发育畸形,右侧颞顶叶脑回光滑,脑回、脑沟缺失,脑回宽大、粗糙,灰白质分布异常、界限不清,灰质增多(图 1)。遂至我院求明确诊断并接受进一步治疗。患儿自发病以来,无发热、头痛等症状,精神、饮食、睡眠尚可,大小便无异常,体重无明显改变。

既往史、个人史及家族史 患儿足月、顺产,出生时无缺氧和窒息史,发育略显迟滞,4 个月会翻身、1 岁 2 个月会坐、1 岁 10 个月会喊“爸爸”,目前尚不会行走。无癫痫和热性惊厥家族史。患儿父母体格健康,其母围产期无明显异常。家族中无类似疾病病史。

体格检查 患者体温 37.6 ℃,呼吸 22 次/min,脉搏 70 次/min,血压为 95/60 mm Hg(1 mm Hg = 0.133 kPa)。神志清楚,双侧瞳孔等大、等圆,直径约为 3 mm,对光反射灵敏;颈部柔软,无抵抗;左侧肢体肌力 3 级、肌张力下降,右侧肌力 5 级、肌张力正常;双侧 Babinski 征可疑阳性。

辅助检查 实验室检查:血、尿、便常规及肝功能试验均于正常值范围。影像学检查:胸部 X 线

和腹部 B 超未见明显异常。电生理学检查:视频脑电图(VEEG)显示,右侧大脑半球多灶性异常放电,以后头部显著。

诊断与治疗经过 临床诊断为部分性癫痫,于入院 25 d(2014 年 11 月 3 日)行右侧颞顶枕叶致痫灶切除术。术中可见右侧顶叶皮质脑回增粗、枕叶皮质脑回细小。术中 16 导联脑电图监测,可见右侧后头部脑电活动不明显,异常放电频繁。手术切除右侧顶叶、枕叶,以及右侧颞叶、海马、杏仁核和部分岛叶皮质,手术切除标本行组织病理学检查。(1)大体标本观察:手术共切除 4 块组织标本,分别为右侧颞顶枕叶组织 1 块,约 11.50 cm × 10.80 cm × 4.20 cm 大小;其余 3 块标本均为不规则脑组织块,大小分别为 3.20 cm × 1.70 cm × 1.00 cm(海马组织)、1.70 × 1.20 cm × 0.40 cm 和 1.00 cm × 1.00 cm × 0.40 cm。大体标本观察,脑回明显增宽、增厚,灰白质界限不清(图 2),经体积分数为 3.7% 甲醛溶液固定,常规脱水、石蜡包埋,制备 5 μm 层厚脑组织切片,行 HE 染色、快蓝(LFB)染色和免疫组织化学染色。(2)组织学形态观察:HE 和 LFB 双重染色显示,灰质不均匀增厚,白质减少,皮质分层结构消失,代之以大量异常神经元和“气球”样细胞(图 3a);HE 染色显示,白质内亦可见散在“气球”样细胞(图 3b)。(3)免疫组织化学染色:EnVision 二步法检测试剂盒购自北京中杉金桥生物技术有限公司;检测用抗体[包括少突胶质细胞转录因子 2(Olig-2, 1:400)、突触素(Syn, 1:200)、巢蛋白(Nes, 1:800)、神经元核抗原(NeuN, 1:400)、神经微丝蛋白(NF, 1:400)、胶质纤维酸性蛋白(GFAP, 1:800)、CD34(1:100)、波形蛋白(Vim, 1:100)、P53(1:1500)、微管相关蛋白-2(MAP-2, 1:200)和 Ki-67 抗原(1:200)]均购自北京中杉金桥生物技术有限公司,非磷酸化神经丝重链 SMI-32(1:2000)和磷酸化 S6 核糖体蛋白(RPS6, 1:400)分别由美国 Covance 公司和 Cell Signaling 公司提供。结果显示:异常神经元 SMI-32 呈现阳性(图 4a),异常神经元和“气球”样细胞 RPS6 呈现阳性,且前者强于后者(图 4b);异常神经元 MAP-2 和 Vim 呈现阳性,而“气球”样细胞不表达此两项标志物;部分异常神经元 NF 呈现阳性;异常神经元和“气球”样细胞均不表达 CD34,仅血管呈深褐色。最终病理诊断:右侧颞顶枕叶局限性巨脑回畸形。患儿住院 47 d,出院时一般情况良好,无癫痫发作,随访 1 年无意识障碍、肢体抽搐发作,偶有短暂

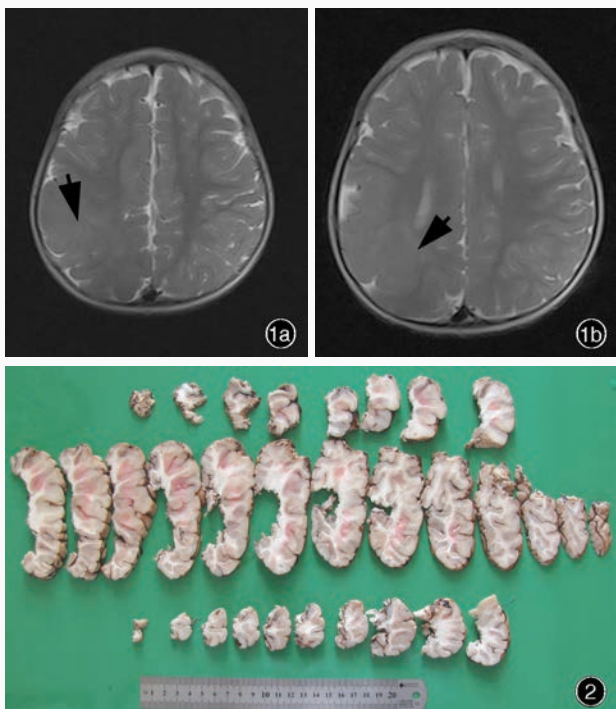


图1 头部横断面T₂WI显示,右侧颞顶枕叶皮质发育畸形(箭头所示),右侧颞顶叶脑回宽大、表面光滑,与对侧比较可见正常脑回、脑沟部分缺失,灰白质分布异常、界限不清,灰质增多 1a 半卵圆中心层面 1b 侧脑室顶部层面 图2 大体标本观察显示,灰白质界限不清,脑回明显增宽、增厚

Figure 1 Axial T₂WI showed malformations of cortical development in right temporo - parieto - occipital lobe (arrows indicate). The gyri in right temporo-parietal lobe were wide and smooth. Partial normal gyri and sulci disappeared compared to the contralateral tissue. Gray matter and white matter were abnormally distributed with no clear boundary; gray matter increased. Level of centrum semiovale (Panel 1a). Level of lateral ventricular top (Panel 1b). Figure 2 Gross findings revealed no clear boundary between gray matter and white matter, and evident widening and thickening of gyri.

“憋气”现象。

讨 论

癫痫发作与多种因素相关,如皮质发育不良(MCD)、中枢神经系统肿瘤、缺氧缺血、颅脑创伤(TBI)、中枢神经系统感染、脑血管异常、中枢神经系统代谢障碍、神经变性病和遗传因素等。大脑皮质的形成主要经历3个阶段,即原始神经上皮细胞分裂、增殖,神经母细胞迁移、分化,皮质结构形成,其中任意阶段受到遗传或环境因素的影响均可导致皮质发育不良,由于影响因素作用环节和影响程度不同,所导致的皮质发育不良的组织学异常不尽相同,因此,皮质发育不良是一组局灶性或弥漫性皮质结构异常病变的总称^[2]。皮质发育不良包括巨

脑回畸形、灰质异位(gray matter heterotopia)、多小脑回畸形(polymicrogyria)、脑裂性孔洞脑畸形(schizencephaly)、局灶性皮质发育不良(FCD)等,其中致痫灶切除术是治疗局灶性皮质发育不良导致的难治性癫痫的主要方法,其他类型皮质发育不良相对少见,临床认识不足。

先天性巨脑回畸形是由于神经系统发育早期(妊娠11~15周)神经祖细胞增殖、移行障碍致大脑皮质发育异常,影像学表现为脑叶或大脑半球增大,婴儿期主要表现为难治性癫痫发作,以及精神、运动和智力发育迟滞。其中尤以病变区脑回增大、脑沟变浅为典型特征,根据病变分布范围可以分为广泛型和局限型两种类型,广泛型可累及双侧大脑半球额颞顶枕叶,大体标本可见脑沟变浅,脑回增宽、粗糙,皮质均匀性增厚,白质减少;局限型呈一侧大脑半球额颞顶叶脑回不均匀增宽、白质变薄。在神经系统发育过程中,神经元移行发生于胚胎期2~6个月,约持续3个月;此时若神经母细胞自胚胎生发基质向大脑表面移行过程受阻即可导致不同程度脑组织发育畸形,包括多小脑回畸形、巨脑回畸形、无脑回畸形、非脑回性皮质结构不良、灰质异位和脑裂畸形等^[3-5]。其畸形程度和类型取决于移行受损的时间段,若某一处的移行过程完全未发生,则在该处出现裂隙,形成脑裂畸形;神经元移行在较晚时间段受阻,则出现巨脑回畸形和无脑回畸形;神经元已到达皮质但空间分布异常,则出现多小脑回畸形;神经元移行过程受阻而未到达皮质,则为灰质异位^[3-5]。神经元移行障碍通常以皮质发育不良为特征,移行障碍发生越早,畸形程度越严重、越对称,如脑裂畸形;相反,移行障碍发生越晚,畸形程度越轻微,如多小脑回畸形等^[3-5]。

2004年,华中科技大学同济医学院附属同济医院神经外科共报告6例接受手术治疗的半侧巨脑回畸形患儿,男性4例、女性2例,年龄3~11岁、平均6岁,癫痫发作均始于出生后3天至1岁(平均4个月),发作频率10~15次/d、2~3次/周;这些患儿出生时均无难产、发热、外伤史,亦无家族遗传性疾病史;头部CT和MRI扫描均显示,大脑皮质发育不对称,一侧脑回增大呈巨脑回畸形,灰质增厚,灰白质分布异常、界限不清。明确诊断后6例患儿均行改良大脑半球切除术,术后组织病理学检查可见病变区域正常皮质结构消失,代之以大量异常神经元

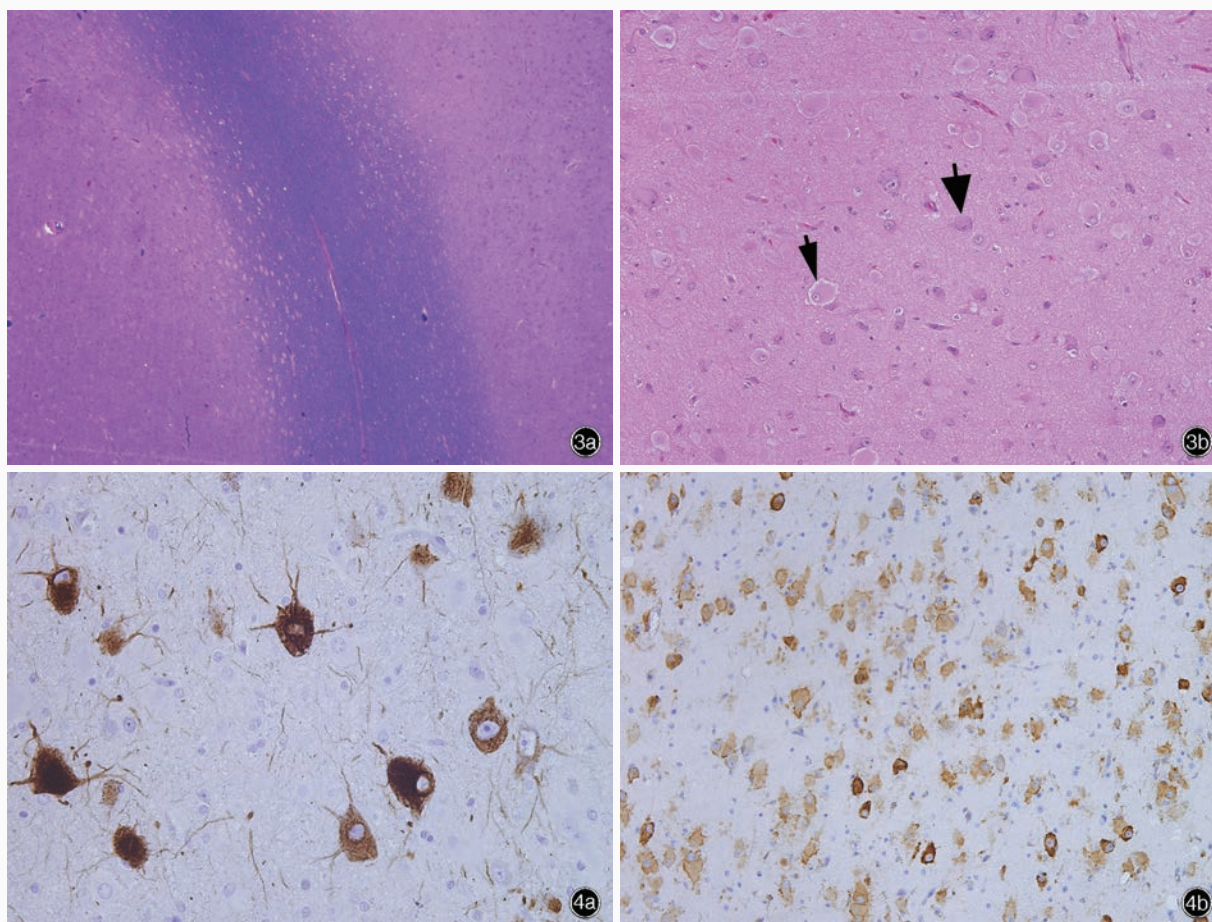


图3 光学显微镜观察所见 3a 灰质不均匀增厚,白质减少,界限不清,枕叶可见大量“气球”样细胞 HE与LFB双重染色 $\times 40$ 3b 正常大脑皮质结构消失,代之以异常神经元(粗箭头所示)和“气球”样细胞(细箭头所示) HE染色 $\times 200$ 图4 光学显微镜观察所见 免疫组织化学染色(EnVision二步法) 4a 异常神经元SMI-32呈阳性 $\times 400$ 4b 异常神经元和“气球”样细胞RPS6呈阳性 $\times 200$

Figure 3 Optical microscopy findings Irregular thickening of gray matter and reduced white matter with no clear boundary could be observed. There were numerous balloon cells in occipital lobe. HE and LFB double staining $\times 40$ (Panel 3a) The disappeared normal cortical structure was replaced by dysmorphic neurons (thick arrow indicates) and balloon cells (thin arrow indicates). HE staining $\times 200$ (Panel 3b) **Figure 4** Optical microscopy findings Immunohistochemical staining (EnVision) Numerous dysmorphic neurons were positive for SMI-32. $\times 400$ (Panel 4a) Numerous dysmorphic neurons and balloon cells were positive for RPS6. $\times 200$ (Panel 4b)

和“气球”样细胞,与本文病例相似。6例患儿随访3个月至4年(平均1.60年),其中5例未再出现癫痫发作,意识和精神和运动发育明显改善,2例最终停药,表明手术效果良好;余1例仍有癫痫发作^[1,6]。

先天性巨脑回畸形应注意与局灶性皮质发育不良Ⅱb型和结节性硬化症(TSC)相鉴别。有学者认为,巨脑回畸形和局灶性皮质发育不良Ⅱb型均为神经上皮细胞在细胞周期循环中不同时期体细胞突变导致的发育异常,二者不同之处在于:巨脑回畸形范围更广泛,可超出一个脑叶,甚至达整个大脑半球,而局灶性皮质发育不良Ⅱb型病灶范围相对局限,以局限性肿块为特征;另外,巨脑回畸形

发病更早、症状更严重,常伴精神、运动、智力发育迟滞^[7-8],因此,应综合临床病理学、患者病史和影像学资料综合分析以明确诊断。结节性硬化症又称Bourneville病,是常染色体显性遗传性神经皮肤综合征,临床症状以癫痫发作、智力减退和面部痤疮等为常见表现;组织学呈现皮质结节、室管膜下结节或伴室管膜下巨细胞型星形细胞瘤,其中皮质结节的特征性组织学形态为大量发育不良的“气球”样细胞、富于Nissl小体的异常神经元和大量钙化,呈多发弥漫性病变且钙化显著,可伴有肿瘤和神经皮肤综合征表现,可资与巨脑回畸形相鉴别^[9]。然而,巨脑回畸形亦可伴发结节性硬化症,应加以鉴别。

尽管局灶性皮质发育不良、结节性硬化症和巨脑回畸形患者的异常神经元和“气球”样细胞均表达 RPS6, 无明确鉴别诊断意义, 但其在异常神经元中的表达更明显, 可资鉴别异常神经元与“气球”样细胞。同时, RPS6 是哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mTOR) 信号转导通路的重要效应因子, 亦提示该通路在癫痫的发生与发展过程中发挥重要作用^[10]。

局灶性皮质发育不良另有一些少见类型, 如半侧巨脑回畸形、多小脑回畸形、灰质异位、无脑回畸形和巨脑回畸形等, 这些类型较为少见, 目前尚无较大手术病例报道。一项分析 10 例半侧巨脑回畸形患儿手术疗效的研究显示, 半侧巨脑回畸形致癫痫发作的手术效果最佳, 优于局灶性皮质发育不良和结节性硬化症, 可能与手术方式——大脑半球切除术有关, 即彻底切除性手术能够较好控制癫痫发作, 但对患儿术后智力发育的随访结果提示, 上述手术方式均无明显改善智力的疗效, 尤其是年龄稍大儿童^[11-12], 表明半侧巨脑回畸形患儿智力预后并不十分理想, 可能需要更早期外科治疗, 以利于对侧大脑半球早期代偿功能的恢复。

参 考 文 献

- [1] Tang H, Lei T, Li L. Modified hemispherectomy for hemimegalencephaly with intractable epilepsy. He'nan Shi Yong Shen Jing Ji Bing Za Zhi, 2004, 7:18-19.[汤浩, 雷霆, 李龄. 改良大脑半球切除术治疗儿童半侧巨脑回畸形伴顽固性癫痫的研究. 河南实用神经疾病杂志, 2004, 7:18-19.]
- [2] Louis DN, Frosch MP, Mena H, Rushing EJ, Judkins AR. Non-neoplastic diseases of the central nervous system: seizure disorders and malformations. Washington: ARP Press, 2009: 371-374.
- [3] Liu Y, Li DM, Shi L. MRI diagnosis of neuronal migrational anomaly. Shi Yong Fang She Xue Za Zhi, 2005, 21:471-474.[刘影, 李笃民, 石磊. 神经元移行异常的 MRI 诊断. 实用放射学杂志, 2005, 21:471-474.]
- [4] Wu XF, Chen L, Li HL, Wang C, Shao BF. CT diagnosis of anomalies of neuronal migration. Shi Yong Yi Ji Za Zhi, 2013, 20:130-132.[吴雪峰, 陈丽, 李洪亮, 王超, 邵宝富. 神经元移行异常的 CT 诊断. 实用医技杂志, 2013, 20:130-132.]
- [5] Hamad AP, Caboclo LO, Centeno R, Costa LV, Ladeia-Frota C, Junior HC, Gomez NG, Marinho M, Yacubian EM, Sakamoto AC. Hemispheric surgery for refractory epilepsy in children and adolescents: outcome regarding seizures, motor skills and adaptive function. Seizure, 2013, 22:752-756.
- [6] Yan Z, Zhang J, Liu ZY, Chang ZH. MRI diagnosis of pachygyria and associated abnormalities. Zhongguo Yi Xue Ying Xiang Ji Shu, 2012, 6:1237-1238.[阎震, 张军, 刘兆玉, 畅智慧. MRI 诊断巨脑回及伴发畸形. 中国医学影像技术, 2012, 6:1237-1238.]
- [7] Santos AC, Escorsi-Rosset S, Simao GN, Terra VC, Velasco T, Neder L, Sakamoto AC, Machado HR. Hemispheric dysplasia and hemimegalencephaly: imaging definitions. Childs Nerv Syst, 2014, 30:1813-1821.
- [8] Liu SY, An N, Yang H, Yang MH, Hou Z, Liao W, Xiao N, Zhang Q, Cai FC. Surgery for intractable epilepsy on children with malformation of cortical development. Di San Jun Yi Da Xue Xue Bao, 2012, 34:2244-2248.[刘仕勇, 安宁, 杨辉, 杨梅华, 侯智, 廖伟, 肖农, 张琴, 蔡方成. 皮质发育障碍所致儿童癫痫 176 例手术治疗的临床分析. 第三军医大学学报, 2012, 34:2244-2248.]
- [9] Bulteau C, Otsuki T, Delalande O. Epilepsy surgery for hemispheric syndromes in infants: hemimegalencephaly and hemispheric cortical dysplasia. Brain Dev, 2013, 35:742-747.
- [10] Pan E. Familial brain tumor syndromes//Prados M. Brain cancer. London: BC Decker, 2002: 69-75.
- [11] Liu J, Reeves C, Michalak Z, Coppola A, Diehl B, Sisodiya SM, Thom M. Evidence for mTOR pathway activation in a spectrum of epilepsy-associated pathologies. Acta Neuropathol Commun, 2014, 2:71.
- [12] Honda R, Kaido T, Sugai K, Takahashi A, Kaneko Y, Nakagawa E, Sasaki M, Otsuki T. Long-term developmental outcome after early hemispherotomy for hemimegalencephaly in infants with epileptic encephalopathy. Epilepsy Behav, 2013, 29:30-35.

(收稿日期: 2016-01-05)

下期内容预告 本刊 2016 年第 3 和 4 期报道专题为脊柱脊髓疾病, 重点内容包括: 微创技术及脊柱退行性病变; 椎管内肿瘤与脊柱稳定; 脊髓损伤早期处理; 椎板切除、半椎板切除、椎板复位对脊柱稳定性生物力学的影响; 脊柱微创内固定技术研究新进展; 微创经椎间孔腰椎间融合术联合经皮螺钉内固定融合术治疗退变性腰椎滑脱; 微创经椎间孔腰椎间融合术联合经椎弓根螺钉内固定长节段融合术治疗退变性腰椎侧弯; 经椎弓根螺钉内固定术治疗无症状性单节段胸腰椎骨折临床研究; 经椎间孔镜技术治疗腰椎椎间盘突出和椎间孔狭窄的并发症原因分析与处理; 非 Chiari 畸形致脊髓空洞症; 颈椎椎管“哑铃”形肿瘤手术治疗体会; 单纯后入路切除椎管内外沟通性巨大“哑铃”形肿瘤临床研究