

## · 临床经验交流 ·

## 双侧侧脑室旁结节样灰质异位症 4 例临床及影像学研究

夏程<sup>1</sup> 郎森阳<sup>2</sup> 曲方<sup>1</sup> 陈会生<sup>1</sup>

1. 沈阳军区总医院神经内科,辽宁省沈阳市 110840

2. 解放军总医院神经内科,北京市 100853

**摘要:**对 4 例双侧侧脑室旁结节样灰质异位症(BPNH)患者进行回顾性研究,总结其临床及颅脑 MRI 特点。BPNH 患者颅脑 MRI 共同特征为双侧侧脑室周围见不规则的小结节样灰质信号。4 例患者中,2 例灰质结节,呈对称、连续分布,合并小脑发育不良,枕大池扩大;1 例结节分布不对称,左侧明显,亦合并小脑发育不良,枕大池扩大;1 例结节分布不对称,右侧明显,未见小脑发育不良。2 例发作间期动态脑电图正常;另外 2 例分别于右颞区及左额下区、左颞区见癫痫波。该组患者精神智能发育均正常。均未发现神经系统以外的异常。总体预后良好。BPNH 治疗结果和预后因素中经典型双侧侧脑室旁结节样灰质异位症以及合并小脑蚓部发育不良是提示预后良好的因素。

**关键词:**灰质异位;癫痫;磁共振

双侧侧脑室旁结节样灰质异位症(bilateral periventricular nodular heterotopia, BPNH)属于侧脑室旁灰质异位症<sup>[1]</sup>,是一种神经元移行异常疾病,国外已有较多关于其临床、影像学、遗传学研究的报道,国内对这种特殊类型的灰质移位症认识尚不足,偶有仅凭头 CT 检查而误诊为结节性硬化症者。我们对 4 例颅脑 MRI 诊断的 BPNH 进行了临床及影像学分析,并与林绍鹏等<sup>[2]</sup>的研究结果进行比较。

## 1 资料和方法

### 1.1 研究对象

本组收集 2005 年~2009 年解放军总医院及我院 4 例 BPNH 患者。均由颅脑 MRI 检查确诊,其中男性 1 例,女性 3 例。主要临床表现均为癫痫发作。发病年龄 17~35 岁。病程 3~27 年。其中例 3 患者是因脑梗死住院,行 MRI 检查而偶然发现。其中除例 3 神经系统体征表现为左侧轻偏瘫,考虑与脑梗死有关外,其余 3 例神经系统查体均正常。

### 1.2 研究方法

细致地评价每例患者的发作症状学、发作间期动态 EEG、影像学、韦氏智能量表测试,内科常规物理检查,治疗用药及疗效,仔细询问相关家族史,女性直系血亲行头部 CT 检查。随访 3~10 年,总结随访资料,分析发病规律及预后情况。

### 1.3 疗效判定标准

以治疗前 3 个月内发作的频率为基线,随访期

发作频率与其进行比较。发作次数减少 100% 为控制,减少 75%~99% 为显效,50%~74% 为有效,减少 50% 以下为无效,发作次数增加 25% 以上为加重。

## 2 结果

### 2.1 临床表现及药物治疗效果

女性 3 例,男性 1 例,起病年龄 17~35 岁,病程 3~27 年。患者均无癫痫病家族史,且女性直系血亲头部 CT 检查未发现异常;精神智能发育均正常;均未发现神经系统以外的异常。4 例患者癫痫病程均呈良性,例 1 发作类型为复杂部分发作及继发全面强直阵挛发作,发作频率为 5~6 次/年,服用拉莫三嗪 50 mg/d,发作完全控制,至今仍服药;例 2 及例 3 曾有数次部分继发全面强直阵挛发作,未服用抗癫痫药物,后亦未再发作;例 4 发作类型为复杂部分发作及继发全面强直阵挛发作,发作频率为 7~8 次/年,服用丙戊酸钠 1000 mg/d,发作减少超过 75%,见表 1。

### 2.2 头部 MRI 及发作间期动态脑电图表现

4 例患者颅脑 MRI 的共同特征为双侧侧脑室周围见不规则的小结节样灰质信号,侧脑室边缘呈锯齿样改变,典型的灰质小岛位于侧脑室周围,可悬在室管膜上并突入侧脑室,呈 T<sub>1</sub> 略低, T<sub>2</sub> 略高信号;例 1、4 灰质结节,呈对称、连续分布,合并小脑发育不良,枕大池扩大;例 2 结节分布不对称,左侧明显,结节连续,亦合并小脑发育不良,枕大

池扩大;例 3 灰质结节分布不对称,右侧明显,结节不连续,未见小脑发育不良,见图 1。4 例头 MRI 均未发现皮质下结节及脑回畸形等其他神经系统畸形。例 2 和例 3 间期动态脑电图未见背景节律

异常及痫性放电;例 1 背景节律正常,可见右颞区棘尖慢综合波;例 4 背景节律正常,可见左额下区、左颞区棘尖慢综合波,见表 2。

表 1 患者临床表现、药物治疗情况

例序	性别	发病年龄 (岁)	病程 (年)	发作 类型	发作 频率	发育 情况	神经系统 外异常	智能测定 结果	神经系统 体征	用药 情况	疗效
1	女	18	3	sGTCS/CPS	5-6 次/年	正常	阴性	105	阴性	拉莫三嗪 50 mg/d	控制
2	女	30	10	sGTCS	1-2 次/年	正常	阴性	100	阴性	未服药	无再发
3	女	35	27	sGTCS	2 次	正常	阴性	90	左侧轻偏瘫	未服药	无再发
4	男	17	8	sGTCS/CPS	7-8 次/年	正常	阴性	110	阴性	丙戊酸钠 1 000mg/d	显效

注:sGTCS:继发性全面强直阵挛发作;CPS:复杂部分发作。

表 2 MRI、脑电图表现

例序	BPNH 分布特点	其他神经系统畸形	发作间期脑电图情况
1	双侧对称,前角、体部、后角连续结节	小脑发育不良枕大池扩大	右颞区棘尖慢综合波
2	双侧不对称,体部连续结节,左侧明显	枕大池扩大	正常
3	双侧不对称,体部不连续结节,右侧明显	正常	正常
4	双侧对称,前角、体部、后角连续结节	小脑发育不良枕大池扩大	左额下区、左颞区棘尖慢综合波

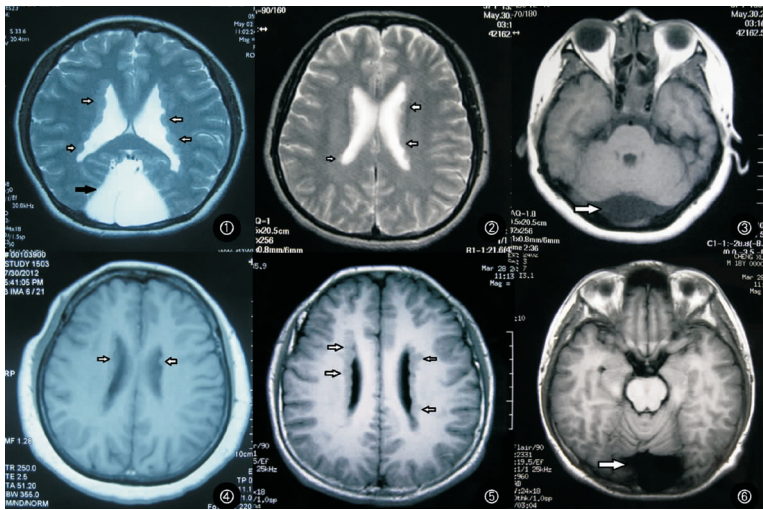


图 1 4 例患者头部 MRI 表现。①例 1 头部 MRI T<sub>2</sub> 加权可见双侧侧脑室旁灰质结节(白色箭头),呈对称、连续分布合并小脑发育不良,枕大池扩大(黑色箭头)。②例 2 头部 MRI T<sub>2</sub> 加权和 T<sub>1</sub> 加权可见双侧侧脑室旁灰质结节(白色箭头),分布不对称,左侧明显,结节连续。③例 2 合并小脑发育不良,枕大池扩大(白色箭头)。④例 3 头部 MRI T<sub>1</sub> 加权可见双侧侧脑室旁结节(白色箭头),分布不对称,右侧明显,结节不连续。⑤例 4 头部 MRI T<sub>1</sub> 加权可见双侧侧脑室旁灰质结节(白色箭头),呈对称、连续分布。⑥例 4 合并小脑发育不良,枕大池扩大(白色箭头)。

3 讨论

BPNH 是灰质异位症中最常见的类型。诊断此症主要依赖患者脑内的异常解剖结构的发现。随着头颅 MRI 的普遍应用,越来越多的 BPNH 得以确诊。一些病人还可同时发现其他脑发育畸形,包括小脑发育不良,枕大池扩大,胼胝体发育不良,小头畸形,脑积水,多小脑回和巨脑回畸形等<sup>[3]</sup>。

家族性 BPNH 呈 X 连锁显性遗传,致病基因由 Fox 等<sup>[4]</sup>克隆,位于 X 染色体上,为编码丝蛋白 A 的 FLNA 基因。FLNA 基因突变导致约 80% ~ 100% 的家族性 BPNH,20% ~ 30% 的女性散发性 BPNH 和不到 10% 的男性散发性 BPNH<sup>[5,6]</sup>。丝蛋白 A 是胚胎期神经元从室管膜下向外周移行必需的物质,丝蛋白 A 的缺陷导致部分神经元的移行

受限,而聚集在侧脑室壁旁,从而导致 BPNH。

绝大多数 BPNH 患者均有不同程度的癫痫发作,其治疗和预后也越来越受关注。2008 年林绍鹏等<sup>[2]</sup>对 11 例 BPNH 患者的临床和影像学进行了研究,他们参考 d'Orsi 等<sup>[7]</sup>的研究方法,根据是否合并其他神经系统解剖异常将 BPNH 分为单纯 BPNH 组和叠加 BPNH 组进行观察,发现单纯组精神行为和智力发育正常,癫痫发作类型单一,发作频率低,药物控制好;而叠加组精神运动发育迟滞,发作类型多样,发作频率高,多为药物难治性癫痫。作者在叠加组发现的其他神经系统解剖异常包括 2 种:巨脑回畸形和皮质下灰质异位。本组 4 例患者中例 1、例 2、例 4 均发现小脑蚓部发育不良及枕大池扩大。如根据上述研究方法应归为叠加 BPNH,但此 3 例病人的治疗和预后却与林等报道的结论不同。三者精神运动智力发育均正常;癫痫病程呈良性;对抗癫痫药物的疗效反应良好。

Parrini 等<sup>[3]</sup>研究了 182 例侧脑室旁灰质异位症患者的临床和 MRI 表现,以灰质异位的解剖分布和伴发的出生缺陷为基础,确定了 15 个亚型,并对 120 例病人进行了 FLNA 基因突变筛查。经典型双侧侧脑室旁结节样灰质异位症组例数最多,98 例(占 54%),其他 14 个表型总和 84 例(占 46%)。经典型双侧侧脑室旁结节样灰质异位症 MRI 表现为双侧对称的灰质结节沿着侧脑室缘分布,特别是额角和体部,并有限地延伸至枕角,不累及颞角,或仅轻微累及颞叶,不伴海马结构异常。经典型中 22.4% 为家族性,呈 X 连锁遗传。绝大多数经典型病人智力正常或仅有轻度精神发育迟滞,3 例没有 FLNA 突变的病人有中到重度的精神发育迟滞。72% 的病人有癫痫发作,发作类型中部分性发作占多数,82% 的病人发作控制良好,或发作不频繁。35 例经典型 BPNH 发现 FLNA 基因突变,其他表型中仅发现 5 例 FLNA 基因突变。有学者亦发现几乎所有 FLNA 突变的病人伴有轻到中度的小脑蚓部发育不良,很多也合并心血管异常,如主动脉瓣关闭不全,动脉导管未闭<sup>[8]</sup>。本组发作间期动态脑电图检查例 2、例 3 均正常,例 1 放电部位为右颞区,例 4 为左额下区及左颞区,有文献报道灰质结节中的神经元可有同步化放电<sup>[9]</sup>,考虑头皮脑电记录到的放电可能与此有关;例 1 和例 4 头 MRI 灰质结节双侧连续性、对称性分布在侧脑室前角、体部、后角壁旁;例 2 灰质结节连续性分

布在侧脑室体部壁旁,左侧较明显;3 例均合并小脑蚓部发育不良,枕大池扩大;癫痫病程亦呈良性,即发作频率较低,对抗癫痫药物反应良好;按 Parrini 等<sup>[3]</sup>分型可归为经典型 BPNH,而且 3 例均伴有小脑蚓部发育不良,提示 FLNA 基因突变。本组病人的治疗结果和预后与 Parrini 等<sup>[3]</sup>的研究结果符合。

由此,我们推测在 BPNH 治疗结果和预后的因素中合并胼胝体发育不良,小头畸形,脑积水,多小脑回和巨脑回畸形等其他神经系统解剖异常提示预后不良;而经典型双侧侧脑室旁结节样灰质异位症,合并小脑蚓部发育不良及主动脉瓣关闭不全、动脉导管未闭等心血管发育异常则是提示预后良好的因素。本研究的不足之处在于例数较少,有待于以后工作中病例的继续积累总结,并力争进行 FLNA 基因突变筛查。

#### 参 考 文 献

- [1] 范秉林,周东.灰质异位症.国际神经病学神经外科学杂志,2007,34(1):75-79.
- [2] 林绍鹏,邓宇虹,刘晓蓉,等.双侧侧脑室旁结节状灰质异位症患者 11 例影像及临床研究.中华神经科杂志,2008,41(1):29-32.
- [3] Parrini E, Ramazzotti A, Dobyns WB, et al. Periventricular heterotopia: phenotypic heterogeneity and correlation with Filamin A mutations. Brain, 2006, 129(7): 1892-1906.
- [4] Fox JW, Lamperti ED, Eksicoglu YZ, et al. Mutations in filamin 1 prevents migration of cerebral cortical neurons in human periventricular heterotopia. Neuron, 1998, 21(6): 1315-1325.
- [5] Sheen VL, Dixon PH, Fox JW, et al. Mutations in the X-linked filamin 1 gene cause periventricular nodular heterotopia in males as well as in females. Hum Mol Genet, 2001, 10(17): 1775-1783.
- [6] Fergelot P, Couprie I, Rooryck C, et al. Atypical male and female presentations of FLNA-related periventricular nodular heterotopia. Eur J Med Genet, 2012, 55(5): 313-318.
- [7] d'Orsi G, Tinuper P, Bisulli F, et al. Clinical features and long term outcome of epilepsy in periventricular nodular heterotopia. Simple compared with plus forms. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2004, 75(6): 873-878.
- [8] de-Wit MC, de-Coo IF, Lequin MH, et al. Combined cardiological and neurological abnormalities due to filamin A gene mutation. Clin Res Cardiol, 2011, 100(1): 45-50.
- [9] Tschuluun N, Jürgen-Wenzel H, Doisy ET, et al. Initiation of epileptiform activity in a rat model of periventricular nodular heterotopia. Epilepsia, 2011, 52(12): 2304-2314.