

目 录

第一章 概论	1
第一节 胎儿、新生儿和婴儿脑的正常发育	1
第二节 脑先天性畸形疾病.....	7
第三节 神经系统遗传性疾病	12
第二章 神经管闭合不全	30
第一节 概述	30
第二节 无脑畸形	33
第三节 颅裂	33
第四节 先天性皮毛窦	37
第三章 枕骨大孔区畸形	40
第一节 环枕部畸形	40
第二节 小脑扁桃体下疝畸形	44
第四章 脑先天发育畸形	52
第一节 胼胝体发育不全	52
第二节 颅内中线脂肪瘤	55
第三节 Dandy-Walker 综合征	56
第四节 全前脑畸形	59
第五节 脑沟形成不良和神经元移行障碍	61
第六节 脑穿通畸形	63
第七节 透明隔发育异常	64
第八节 脑小畸形	65
第九节 脑大畸形	66
第五章 先天性脑肿瘤	68
第一节 概述	68
第二节 颅咽管瘤	73

第三节	上皮样囊肿	79
第四节	皮样囊肿	81
第五节	畸胎瘤	82
第六节	脊索瘤	82
第七节	脂肪瘤	85
第六章	脑血管畸形	87
第一节	概述	87
第二节	脑动、静脉畸形	89
第三节	隐性脑血管畸形	95
第四节	静脉畸形	100
第五节	血管畸形综合征	102
第七章	核黄疸	104
第八章	癫痫	109
第九章	儿童精神障碍	129
第一节	特殊学习技能发育障碍	129
第二节	言语发育延迟	132
第三节	特殊性语言发育障碍	134
第四节	发育性发音障碍	136
第五节	婴儿孤独症	137
第六节	Asperger 综合征	147
第七节	Rett 综合征	148
第八节	婴儿痴呆	150
第九节	神经性厌食	152
第十节	神经性贪食	157
第十一节	睡行症	158
第十二节	强迫症	159
第十章	智能发育不全	162
第一节	先天愚型	166
第二节	脆性 X 综合征	170
第三节	先天性甲状腺功能低下	175

第四节	苯丙酮尿症·····	180
第十一章	脑瘫·····	187
第十二章	神经元沉积病·····	195
第一节	概述·····	195
第二节	类脂质脑沉积病·····	196
第三节	粘多糖贮积病·····	206
第四节	糖原沉积病·····	210
第十三章	脑白质营养不良·····	214
第一节	概述·····	214
第二节	肾上腺脑白质营养不良·····	217
第三节	异染性脑白质营养不良·····	222
第四节	海绵状脑白质营养不良·····	224
第五节	Alexander 病·····	226
第六节	类球状细胞脑白质营养不良·····	228
第七节	佩—梅氏病·····	231
第十四章	锥体外系统疾病·····	233
第一节	概述·····	233
第二节	震颤麻痹·····	234
第三节	小舞蹈病·····	236
第四节	肝豆状核变性·····	237
第五节	手足徐动症·····	239
第六节	扭转痉挛·····	240
第七节	慢性进行性舞蹈病·····	241
第十五章	遗传性共济失调·····	242
第一节	概述·····	242
第二节	Friedreich 共济失调·····	245
第三节	遗传性痉挛性截瘫·····	248
第四节	遗传性后柱性共济失调·····	250
第五节	遗传性痉挛性共济失调·····	251
第六节	共济失调性毛细血管扩张症·····	252

第七节	脊髓—桥脑变性·····	254
第八节	橄榄桥脑小脑萎缩·····	254
第九节	小脑橄榄萎缩·····	262
第十节	亚急性坏死性脑脊髓病·····	263
第十六章	神经皮肤综合征·····	265
第一节	概述·····	265
第二节	神经纤维瘤病·····	277
第三节	结节性硬化·····	286
第四节	脑颜面血管瘤病·····	292
第五节	视网膜小脑血管瘤病·····	296
参考文献	·····	303
附 图		

第一章 概 论

第一节 胎儿、新生儿和婴儿脑的正常发育

神经胚胎学在历史上先于发育神经生物学。严格地说,“神经胚胎学”是指限于生命胚胎阶段的神经系统发育的研究科学。胚胎神经系统的发育可以分成三个主要的阶段:增殖基质的生长、神经元群体的分化和神经环路的精确调节。增殖基质的生长是任何神经结构个体发育的第一步。由于分化和成熟了的神经元不会分裂,因此产生神经元的增殖细胞必须被认为是前体细胞或成神经细胞。将要产生中枢神经系统神经元的成神经细胞在过渡性的胚芽基质中分裂,这些胚芽基质从表面的外胚层细胞层——神经板衍化而来。神经板的第一个衍生物是室周神经上皮,它是由神经板折叠变成神经沟,然后再包围脑室系统而形成的。在后侧,融合的神神经沟围绕产生神经管,并在前部形成若干泡:菱脑围绕四脑室,中脑围绕导水管,间脑围绕三脑室,端脑围绕侧脑室。神经上皮处于分裂中的细胞会移向脑室腔和从脑室腔移开,有丝分裂通常发生在后一位置。神经上皮沿其全长可以分为面板和基板两部分,如果展开具有许多折褶的胚胎神经系统,它们可被认为是一个脊板和一个腹板。从尾侧向头侧的追踪研究,发现基板是脊髓、延髓和脑干运动神经元,以及被盖、下丘脑、基底神经节和大脑皮层前部传出神经元的发源地。面板的衍生物包括脊髓、延髓、中脑顶盖、丘脑、海马以及大脑皮层后部的传入和中间神经元。除了这些大的分区,一系列的研究表明神经上皮可被分成能产生特定脑结构的神经元的嵌合区域。例如,三脑室神经上皮有着可区分的区域,它们同丘脑和下丘脑在结构和功能上的亚区分有关。在很多区形成顶

板和底板的神经上皮的某些成分不是神经元,而是神经胶质类细胞。在脑的某些区域,脑室神经上皮产生脑室下或软膜下次级胚芽基质,这是晚发生的短轴突中间神经元的来源。例如大脑皮层的颗粒状细胞产生于脑室下基质,小脑皮层的中间神经元产生于软膜下的外胚芽层。

与中枢神经系统神经元起源的比较清楚的描述形成对照,外周神经系统神经元的由来仍存在着争议。一般的观点认为外周神经系统由神经嵴衍化而来,神经嵴本身又由闭合前或闭合后的神经板衍化而来。但是已有证据表明,颅神经节的神经元是由基板衍生的,而脊神经节的神经元是由迄今为止被认为是中胚层组织的体节的一部分产生的。如果这一新观点是正确的,那么中枢和外周神经系统就会有根本不同的神经起源。

神经系统发育的第二个阶段,神经元的分化可分为四个时期:神经发生、神经迁移、轴突形成和突触发生。神经发生指神经元的产生,由神经元增殖前体细胞转变成新的神经元。随着有丝分裂能力丧失,这些幼神经元进入系统的分化基质。这种位移在某些情况下可能是被动过程。胚芽基质后缩,在其外表面后留下一个正在分化的神经元区,这样的被动位移可以解释幼神经元按时间顺序由外到内的定位模式,即对其起源位置而言,最早分化的神经元最远,而最晚分化的则最近。这一方式表现了许多神经节结构的特征。但在另外的情况下,也有明显的证据表明存在着主动的、有时是长距离的迁移。这种迁移可能是简单辐射状的,沿最短的线路到达目标位置。脊髓后角细胞从它们产生的位置向安顿位置的迁移就是这样的例子。另一个例子是幼神经元从侧脑室神经上皮向大脑皮层表面的迁移,在这个被视为由内到外模式的例子中,最早分化的神经元定位在靠近它们产生的位置,而晚发生的神经元是越过已定位的细胞占据越来越远的位置。小脑深部神经元遵循的迁移路线是迂回迁移线路,那些神经元先到达小脑表面,然后下降到小脑深部。引导这些细胞迁移的机制目前正在深入研究之中。

轴突发生是指轴突的长出以及沿着特定的方向伸长。轴突发

生在神经系统环路的建立中最为重要。在某些区,轴突生长开始于胞体定位到其最终位置之前。面部运动神经轴突的长出就是这样的一个例子。当神经元还处于背部位置时,轴突便已沿着一条短而直接的线路到达外周。然后运动神经元向腹外侧迁移到达延髓深部,并通过一个旋转的过程,面神经呈现出长环形状。更典型的轴突生长是在胞体定位以后开始的。目前深入研究的一个领域涉及引导生长中的轴突到达其目标的机制。树突发生是神经元分化的下一步骤。很可能树突的发育总是始于胞体定位以后。一种特定类型神经元的树突构型是其最具特征的形态学外貌之一。有证据表明,至少在某些区域内,树突的发育依赖于与之建立轴-树联系的传入纤维的到达。因此,如果小脑浦倾野细胞缺少某些传入神经来源,如蓝状细胞、星形细胞和颗粒细胞,其典型的树突发育就不会在小脑皮层发生。

神经元分化以及神经环路建立的最后步骤是突触发生。有些脑区,为了利于更持久联系的建立,神经元之间可能建立起以后会消失的暂时性突触联系。就像在轴突发生中一样,许多机制都可能参与了决定哪一些相邻神经元将形成突触联系以及这种联系将采用哪种形式。在某些位置,如脊髓前角,突触发生早在胚胎期就开始了。而在另外一些位置,尤其是前脑,突触发生在出生后还持续一个长时期,因此环境因素可能会影响突触形成。在某种程度上突触发生是一个可塑的过程,它可以被划分为神经系统发育的最后时期,即神经系统精确调节阶段,通过非必要神经元的凋亡(细胞死亡),突触联系扩大或缩减,以及突触接头周围稳定化的神经胶质套的形成,神经系统环路的细微重建和巩固,可能构成了神经系统发育的这一时相。

从胚胎到死亡,神经系统的建立是持续性的,非常复杂的发育、塑形、再塑形往复循环的过程。要全面描述神经发生和中枢神经系统演变已超出本文范围。下面主要介绍脑胚胎和髓鞘形成基础,尤其与形态异常发生有关的内容。

一、脑胚胎学:发育阶段

(一) 第一阶段:背侧导入

1. 妊娠 3~4 周

2. 神经板为覆盖在条状脊索上的增厚的外胚层,表现为脊索背面外胚层增厚 (1)神经板内陷,形成神经皱襞,然后形成神经管。(2)脊索两侧为中胚层细胞,中胚层以后形成体节。(3)互相作用,中胚层形成硬膜、软膜、椎体和颅骨的原基。(4)区域的确定:①覆盖脊索前间质的外胚层形成前脑。②脊索—中胚层上方的外胚层形成中脑、菱脑和脊髓颈段。③下段脊髓区较晚,由尾芽形成。

3. 发育缺陷 (1)颅侧神经管闭合障碍,导致非常严重的无脑畸形和脑膨出。(2)Chiari 畸形。(3)脊髓裂。

(二) 第二阶段:腹侧导入

1. 妊娠 5~10 周

2. 于 28 天,神经管头端增大 (1)神经管在两处缩小,形成三个充满液体的囊泡:①前脑。②中脑。③菱脑。(2)形成两个向下的弯曲:①头曲(在中脑)。②颈曲(菱脑与脊髓交界处)。(3)第一和第三囊泡进一步缩窄:①终脑(端脑)形成大脑半球、壳核和尾状核。②间脑形成丘脑、下丘脑和苍白球。③中脑形成顶盖和中脑。④后脑形成小脑半球及蚓部。⑤末脑形成延髓、桥脑。(4)向上的弯曲(桥曲)出现于后脑与末脑之间。

3. 发育障碍 (1)前脑无裂畸形。(2)视隔发育不良。(3)Dandy-Walker 畸形。

(三) 第三阶段:神经元增殖、分化和组织发生

1. 妊娠 2~5 月

2. 7 周时原始胚基形成,8 周开始移行(28 周之前,胚基尚未退化,在 CT 扫描中沿双侧脑室呈很高密度影)

3. 发育障碍 (1)脑过大,脑过小。(2)血管畸形。(3)神经皮肤综合征(神经纤维瘤病,Sturge-Weber 综合征等)。

(四) 第四阶段:移行

1. 妊娠 2~5 月

2. 发育障碍 (1)脑裂畸形。(2)无脑回,脑回肥厚,多微脑

回。(3)神经元异位。(4)胼胝体发育不全。

(五) 第五阶段:组织发生(神经的组成和排列)、成熟和髓鞘的形成

1. 妊娠 6 个月到出生后

2. 形成过程 髓鞘的形成和胼胝体的进一步发育。于妊娠 9 个月达到成人构型。

3. 发育障碍 (1)髓鞘形成障碍。(2)代谢障碍。(3)中毒、炎症和其他孔洞脑畸形。

二、髓鞘正常形成

髓鞘形成是动态过程,其形成以预定的有序方式由胎儿期开始发展,持续至出生后。在髓鞘形成过程中,白质成熟的变化,可由 MRI 评价。延迟或脱离固定模式,可由 MRI 发现。脑髓鞘形成总的特点包括:从中心至周围,从背侧至腹侧,从尾侧至头侧发展。此特点持续至出生及生后。

(一) 出生(婴儿期)

1. T_1 WI($TR=600ms, TE=20ms$)高信号(髓鞘形成)出现在 (1)延髓。(2)中脑背侧。(3)小脑上脚及下脚。(4)内囊后肢。(5)丘脑腹外侧。

2. T_2 WI($TR=3000ms, TE=100\sim 120ms$) 因为白质在这个年龄段大部分无髓鞘形成,所以在 T_2 WI 上产生较灰质高的信号,髓鞘形成区为低信号,出现在:(1)中脑背侧。(2)小脑脚。(3)内囊后肢。(4)丘脑腹外侧。(5)中央沟周围的脑回。

(二) 1 个月

1. T_1 WI 高信号出现在 (1)小脑深部白质。(2)皮质脊髓束。(3)中央前、后回。(4)视神经及视束。

2. T_2 WI 变化不大

(三) 3 个月

1. T_1 WI 高信号区出现在 (1)小脑中脚。(2)脑干腹侧。(3)小脑叶。(4)视放射。(5)内囊前肢。(6)枕极皮层下白质。

2. T_2 WI 低信号区出现在 (1)小脑中脚。(2)内囊前肢。

各年龄段的髓鞘形成区

1. 出生
 - (1) 延髓
 - (2) 中脑背侧
 - (3) 小脑上脚及下脚
 - (4) 内囊后肢
 - (5) 丘脑腹外侧
 2. 1个月
 - (1) 小脑白质
 - (2) 皮质脊髓束
 - (3) 中央前后回
 - (4) 视神经、视束
 3. 3个月
 - (1) 小脑中脚
 - (2) 脑干腹侧
 - (3) 小脑叶
 - (4) 视放射
 - (5) 内囊前肢
 4. 6至8个月
 - (1) 胼胝体
 - (2) 除额、颞叶以外,大部分半卵圆区
 5. 12~14个月:额颞叶白质
 6. 18个月:与成人相似
 7. 15~30岁:三角区周围白质联络束
-

(3)小脑白质。(4)视放射。

(四) 4个月

1. T_1 WI 高信号出现在 (1)胼胝体压部。(2)皮层下白质(头侧稍多)。

2. T_2 WI 变化不大

(五) 6个月

1. T_1 WI 高信号区出现在 (1)胼胝体膝部。(2)皮层下白质(旁中央区稍多)。

2. T_2 WI 在半卵圆区信号进一步降低。

(六) 8个月:接近成熟,开始与成年型相似

1. T_1 WI 除前额大部分白质外,均呈高信号

2. T_2 WI (1)胼胝体膝部和压部均呈低信号。(2)内囊前肢信号强度减低。

(七) 12至14个月

1. T_1 WI 高信号区出现在 (1)额叶白质。(2)颞叶白质。

2. T_2 WI 低信号区出现在 (1)额叶白质。(2)颞叶白质。

(八) 18个月

成年型(一些区域,如侧脑室三角区背侧及上部白质,在 T_2 WI上呈持续性高信号,不应认为是异常的。这些连接联络束直至20~30岁才形成髓鞘。)正常白质无髓鞘区相对较少,是在侧脑室额角周围。它在 T_2 WI呈“帽状”高信号,属于正常表现。成熟脑(3岁以后)的白质,在 T_2 WI上呈排列规则的、但为正常的低信号区,这是由大量有髓鞘、紧密排列的纤维通路所致,如:前连合、内囊、胼胝体和钩束。

第二节 脑先天性畸形疾病

一、先天性畸形概述

Teratology 畸形学一词来自希腊文“teralos”,意为“怪物”。所谓畸形是指在胚胎时期或胎儿时期发生的某一脏器或多脏器,某一系统或全身的形态异常或形成异常,这种异常的程度超过了生理的变化范围。WHO对先天畸形的定义是:出生时即已存在肉眼(外表所见以及解剖所见)所能确认的形态异常,而不包括显微镜下的异常。先天畸形不包括出生时的损伤及出生后发育成长中产生的异常。

所谓畸形主要包括数量、形态、位置等的异常,然而异常的程度各不相同,正常和异常之间往往没有明确的界限,这给畸形的诊断带来了一定的困难。



照射的孕妇,可导致胎儿发生头部畸形、中枢神经系统的异常、脊柱裂等畸形。②缺氧:缺氧是引起畸形的原因之一,但一过性缺氧与畸形的关系则很难评价。目前比较公认的是,母亲的低氧血症和血循环障碍可能造成胎儿缺氧,另外,妊娠初期贫血、性器官出血、未成熟子宫、高龄初产妇的子宫退行性变、子宫肌瘤等均可导致胎儿血液循环障碍而引起胎儿缺氧。而母亲休克、妊娠初期的全身麻醉、蜕膜不全等病变则被认为与畸形有关。

(3) 化学因素:在动物实验中,多种化学药物具有致畸作用,一般认为胚胎组织对化学物质较之成人更为敏感,因此即使母亲按照剂量服药也可能会对胎儿有影响。

3. 遗传因素与环境因素的相互作用

(三) 畸形的形态发生

1. 形态学表现

(1) 发育抑制:由于器官的发育受到抑制,器官发育不能充分进行,较之正常为小,甚至完全缺如,包括:①器官原基完全缺如。②未发育,即虽有器官原基的出现,却未见明显发育。③发育不全,指器官有不同程度的发育,但尚不充分者。

(2) 融合不良:脏器常由两个或数个原基在胎儿期融合形成,一些致畸因子可影响融合过程而导致畸形的发生。

(3) 异常融合:是由于邻近原基彼此异常的融合造成的畸形。

(4) 位置异常:指组织或脏器位置的异常。

(5) 残存:正常情况下应该退化消失的结构却以种种形态在体内残存下来。

(6) 发育过度:即器官发育已超过正常范围。

2. 细胞学表现

(1) 细胞的过度死亡:急剧进行细胞增殖的器官原基的组织细胞,受到致畸因子的作用后可发生细胞死亡,当原基中细胞死亡数量超过组织再生能力,使胚胎发育过程所必需的细胞数量不足,便可导致畸形的发生。

(2) 细胞增殖速度低下:维生素 A 过剩、台盼蓝或放射线以

及其他致畸因子可引起细胞分裂速度减慢,机体生长延迟,各个器官细胞数不足,使器官的分化、发育变得缓慢。

(3) 细胞相互作用的异常:诱导作用对细胞组织分化所进行的调节在正常发育中十分重要,与诱导有关的组织细胞一旦异常即可引起诱导不全,进而引起形态机能分化的异常。

(4) 与形态发生有关的细胞移动的抑制:例如与神经管形成有关的原基细胞从神经管外侧向内侧移动,在最内侧进行细胞分裂后再移向外侧,这种细胞的迁移是正常情况下器官形成的重要因素之一,任何原因造成的细胞迁移障碍,均可导致器官或组织的形态异常。

(5) 生物代谢的障碍:胚胎发生过程中,细胞分裂、增殖、分化,形成新的组织器官,在这过程中,糖、脂肪、蛋白、核酸的代谢十分旺盛,因此也易受种种致畸因子的影响而造成代谢障碍,导致细胞分化、诱导的异常。

(四) 畸形的分类

畸形的分类一般是以解剖学的观察为基础的纯形态学分类,但常缺乏系统性,而以发生原因或形态发生来进行分类的方法,因多数畸形病因不明而困难重重,国际上多采用 WHO 的国际疾病分类法进行分类。

二、脑先天性疾病的分类

脑先天畸形有许多不同分类方法,包括按发育阶段分类。一种更简单的方法将其分为两类:器官形成障碍和组织发生障碍。有时增加第三类:细胞发生障碍。

器官形成障碍可进一步分为:神经管闭合异常,脑憩室脑泡形成障碍,脑沟异常和细胞移行障碍,体积大小异常及破坏性病变。

组织发生障碍以神经皮肤综合征为代表(如:结节性硬化、神经纤维瘤病、Sturge-Weber 综合征等)。许多中枢神经系统先天畸形可由神经影像学做出诊断,如 CT、MRI 及超声波。这些畸形可简单地分为器官形成障碍,组织发生障碍,脑憩室、脑沟形成和移行障碍,大小发育异常(小头、巨头)和破坏性病变(如脑积水性无

脑畸形、脑穿透畸形和宫内感染等)。出生后中枢神经系统异常占1%。75%脑畸形于胎儿期死亡,其中全身畸形累及中枢神经系统占1/3。估计10%的颅内畸形是由染色体异常所致,20%由遗传所致,10%是因为有害的宫内环境(如:感染),其余60%原因不明。现仅将最常见的例举如下。

(一) 器官形成障碍

1. 神经管闭合障碍(脊髓脊膜膨出最常见)

(1)Chiari II 畸形。(2)脊柱裂畸形。(3)胼胝体发育不全。
(4)Dandy-Walker 综合征。(5)颅裂畸形(如:脑膜膨出、脑膨出)。

2. 脑憩室和脑分裂障碍

(1)前脑无裂畸形(单叶、半叶、全叶)。(2)视隔发育不良。

3. 脑沟及细胞移行障碍

(1)无脑回。(2)脑裂畸形。(3)灰质异位。(4)脑回肥厚,多微脑回。

4. 大小发育异常

(1)小头。(2)巨头。

5. 破坏性病变

(1)脑积水性无脑畸形。(2)脑穿透畸形。(3)炎性病变(风疹、巨细胞病毒感染、弓形体病、单纯疱疹等)。(4)缺氧、中毒。

(二) 组织发生障碍(总体脑结构正常,但异常细胞持续分化)

1. 神经皮肤综合征

(1)神经纤维瘤病。(2)Sturge-Weber 综合征。(3)结节性硬化。
(4)Von Hippel-Lindau 病。

2. 血管性病变

3. 先天性肿瘤

(三) 细胞发生障碍

1. 先天性代谢性异常

(1)氨基酸尿症。(2)粘多糖沉积病。(3)脂质沉积病。

2. 脑白质营养不良

3. 神经元变性

4. 轴索营养不良

第三节 神经系统遗传性疾病

神经系统遗传性疾病是神经系统疾病和医学遗传学的重要组成部分,与优生学的关系极其密切。1983年 McKusick 在他所著的《人类的孟德尔式遗传》(第六版)中统计人类的单基因遗传病为3500种以上(到1986年9月17日止,人类的单基因病为4003种),其中累及神经系统的疾病或综合征达1637种,在这当中有268种是在1978年至1982年这5年间新发现的。而在这1637种疾病或综合征中,以神经系统症状为主要表现而被归类为神经系统遗传病的约有200多种。美国华盛顿大学的一项统计研究表明,儿童神经系统疾病中,肯定或可能与遗传有关的疾病占56.9%,成人因患神经系统疾病的住院患者中,约有38%属于遗传病。近年来,由于生物遗传及生物工程技术的飞速发展,对遗传病的研究更加深入,已发现了更多的新病种。据统计,我国自1950年1月至1985年12月的36年间,在259种中文杂志上发表神经系统遗传病近100种,其中以进行性肌营养不良症、遗传性共济失调、肝豆状核变性、原发性癫痫和智能发育障碍(包括先天愚型)的病例较多。中山医科大学神经病学研究室刘焯霖等于1982年在广东省5个地区共15万人口中进行了神经系统遗传病的流行病学调查,发现罹患神经系统遗传病(不包括绝大部分遗传性代谢病以及多基因遗传病)者158例,患病率为103.7/10万,全国调整率为109.3/10万,其中男患者96例,患病率为126.5/10万,女患者62例,患病率为81.1/10万。这158例分属15个病种,其中以原发性癫痫、遗传性共济失调、先天愚型以及遗传因素所致的脑发育不全等例数较多。然而,大部分神经系统遗传病的例数较少,甚至极为罕见,其病因及发病机制也尚未阐明,诊断和治疗较困难,造成疾病终生性的特点,这也说明了神经系统遗传病的诊断治疗研究的重要性和艰巨性。

一、神经系统遗传病的遗传方式

(一) 单基因遗传

单基因遗传病又称单基因突变性遗传病,引起疾病的原因是染色体上某一基因的突变,即 DNA 分子中的某一些核酸的碱基对排列顺序发生改变,使其所携带的遗传信息随之改变,引起某一蛋白质(包括酶)的异常或缺陷,结果使子代的某一代谢过程出现紊乱而发生疾病。导致基因突变的原因可以是自然发生的,也可以是放射线照射、化学药品等外因诱发的,而且突变一旦发生,由于基因在遗传中的连续性,疾病就可以按一定的遗传方式一代代传递。根据其遗传的方式不同,单基因遗传病有以下两类:

1. 单基因隐性遗传病

(1) 常染色体单基因隐性遗传病(AR):传递此种疾病的基因位于 22 对常染色体的某一对上,只有在基因型为纯合子时,病态性状才能显现,按隐性遗传的传递方式此类疾病一般具有下述特点:①病人的亲代双方为表型正常的带有致病基因的杂合子(致病基因携带者),同胞发病率为 25%。②常为隔代遗传,不是每代都出现病人。③男女性患病的机会均等。④近亲婚配时,子代发病的机会大于一般群体。

(2) X 性连锁单基因隐性遗传病:此种遗传病的传递基因位于 X 性染色体上。女性中只有纯合子才发病,携带有致病基因的杂合子不发病;在男性中因为性染色体为 XY,只要 X 染色体上带有致病基因即可发病。此种疾病的特点如下:①病人的亲代双方表现型可正常,但母亲必为携带致病基因的杂合子,疾病由母系传来。②常为隔代出现病人。③男性发病比女性明显增多。

2. 单基因显性遗传病

(1) 常染色体单基因显性遗传病(AD):此类遗传病的致病基因为显性遗传,只要在常染色体上有致病基因,不论是纯合子还是杂合子都表现疾病。其特点有:①亲代常有一方为病人,同胞发病率为 50%。②亲代都可出现病人,常连续几代发病。③男女性患病机会相等。④近亲中正常人婚配,对子代发病率无影响。

(2) X 性连锁单基因显性遗传病以及与 Y 性染色体有关的遗传病:此种遗传病极为少见,从略。

(二) 多基因遗传

多基因遗传的作用基因不是一对而是多对,它们的作用是等效、微效和累积的,彼此间没有显性和隐性的关系。当致病基因的效应超过一定阈值后即有可能发病,这种遗传病的发病与环境因素的关系很密切。多基因遗传病的模式理论为:多基因遗传病的发病决定于对该病的易患性,易患性是遗传因素与环境因素两者的总和。在群体中某一疾病的易患性分布呈常态曲线,个体的易患性无法测知,但群体的易患性可由群体发病率推出。群体对某病易患性曲线达到一定阈值即可发病,超过阈值的部分即为群体中该病的发病率,这样阈值就将连续变异的常态曲线分出不连续的发病部分。由于一级亲属与患者相同的基因数为 $1/2$,因此,患者一级亲属易患性曲线的顶峰应在患者易患性曲线与群体易患性曲线两顶峰之间,如这两顶峰间的距离为 x ,则患者一级亲属易患性曲线顶峰至群体易患性曲线顶峰的距离为 $x/2$ 。二级亲属与三级亲属和患者相同的基因数分别为 $1/4$ 和 $1/8$,同理,二级亲属与三级亲属易患性曲线顶峰至群体易患性曲线顶峰的距离分别为 $x/4$ 和 $x/8$ 。据此,亲属关系愈密切,其易患性曲线愈接近阈值。所以多基因遗传病的发病特点有:①患者亲属的发病率明显高于群体,两者的一级亲属发病率相差 $4\sim 40$ 倍。②亲属关系愈密切,其发病率愈高。即一级亲属高于二级亲属,二级亲属高于三级亲属,三级亲属高于群体。③患者亲代近亲结婚率比群体者约高 $50\%\sim 100\%$ 。

(三) 染色体畸变

染色体畸变性遗传病又称染色体病。引起疾病的遗传物质是光学显微镜能够检出的染色体,每个染色体上有数以千计的基因,如果染色体发生形态或数目的畸变,必然引起很多基因的遗传功能紊乱,造成极其广泛和严重的下代个体形态和生化代谢的异常。染色体畸变包括形态异常、数目异常和细胞株嵌合异常 3 种。

1. 染色体形态异常

(1) 断裂:染色体上某处断裂,断片离开原位,这是染色体畸变的最简单形式。

(2) 缺失:染色体断裂下来的断片丢失,使染色体上这部分基因丧失。

(3) 重复:在细胞分裂过程中,一个染色单体断裂,断裂部位粘着在另一个染色单体上,被粘着的染色体上有许多基因位点重复,而断裂的染色体上这些位点则缺如。

(4) 易位:在两个非同源染色体之间的染色体物质进行交换,即染色体上的某片段断裂转接到其他染色体上。

(5) 倒位:一个染色体断裂后,若碎片倒转过来重新接在同一染色体上则发生倒位。

(6) 等臂染色体:一条染色体分裂时不是在着丝点处纵行分开,而是横行断裂,使两个短臂和两个长臂各自互相融合形成等臂染色体。

(7) 环状染色体:染色体两端都断裂,中间段弯曲而融合成环状染色体。

(8) 不分离:是指成对染色单体在细胞分裂时不分开,在性染色体中较多见。

2. 染色体数目异常 (1)染色体数目成倍增加。(2)染色体数目非成倍增减。

3. 细胞株嵌合异常

二、神经系统遗传病的分类

神经系统遗传病的分类存在着一定的困难,广东刘焯霖等(1988年)根据疾病的病变部位以及病变的性质提出了如下分类:

周围神经系统疾病(略)

(一) 颅神经疾病(略)

(二) 脊神经疾病(略)

脊髓—小脑—脑干系统疾病

(一) 脊髓型

Friedreich 共济失调

遗传性痉挛性截瘫

后柱性共济失调

(二) 脊髓小脑型

遗传性痉挛性共济失调

无 β -脂蛋白血症

共济失调毛细血管扩张症

脊髓—桥脑变性

(三) 小脑型

橄榄桥脑小脑萎缩(Menzel 型)

小脑—橄榄萎缩(Holmes 型)

肌阵挛性小脑协调障碍

Marinesco-Sjögren 综合征

Joseph 病

亚急性坏死性脑脊髓病

周期性共济失调

Hartnup 病

锥体外系统疾病

肝豆状核变性

慢性进行性舞蹈病

家族性震颤麻痹

遗传性原发性肌阵挛

家族性震颤

手足徐动症

扭转痉挛

Hallervorden-Spatz 病

家族性基底节钙化

运动神经元疾病(略)

肌肉疾病(略)

神经皮肤综合征

神经纤维瘤病

结节性硬化症

脑颜面血管瘤病

脑内脏血管瘤病

色素失禁症

伊藤色素减少症

神经—鱼鳞癣病

发作性疾病

癫痫

肌阵挛性癫痫

热性惊厥

偏头痛

遗传性 Q-T 间期延长

染色体疾病

先天愚型

18 三体综合征

8 三体综合征

Turner 综合征

先天性睾丸发育不全

脆性 X 染色体综合征

头颅及脊柱先天性畸形

小头畸形

巨头畸形

颅狭窄症

脊柱裂

脊膜膨出

脊髓脊膜膨出

其他

上海宰春和等(1992年)提出的神经系统遗传病分类如下:

遗传性周围神经疾病

(一) 遗传性颅神经疾病

嗅觉缺失

视神经疾病

三叉神经疾病

面神经疾病

其他情况累及颅骨并侵犯颅神经

下组颅神经麻痹

(二) 遗传性脊神经病

感觉神经病

其他感觉神经病

遗传性运动感觉神经病

神经痛性肌萎缩

运动神经元病(略)

遗传性共济失调

Friedreich 共济失调

遗传性痉挛性共济失调

家族性痉挛性截瘫

遗传性后柱性共济失调

脊髓脑桥变性

橄榄—桥—小脑萎缩

Holmes 型橄榄小脑萎缩

共济失调性毛细血管扩张症

肌阵挛性小脑协调不良症

其他有共济失调的疾病

Marinesco-Sjögren 综合征

Machado-Joseph-Azorean 病

先天性小脑颗粒细胞发育不全

先天性小脑颗粒细胞肥大

小脑蚓部不发育

桥新小脑发育不全

橄榄桥小脑发育不全

小脑性共济失调伴眼肌麻痹

小脑性共济失调伴色素性视网膜炎

小脑性共济失调和耳聋

Behr 综合征

儿童间歇性小脑性共济失调

家族性周期性共济失调

小脑性共济失调和性机能低下

脊髓小脑变性伴氨基己糖苷脂酶缺乏症

小脑病变伴脂蛋白正常的棘红细胞增多症

小脑性共济失调伴锥体外系体征

小脑性共济失调伴视神经萎缩

共济失调、无虹膜和智能发育不全

角化性红皮病和共济失调

共济失调和白化病

共济失调、耳聋、白色额发和智能发育不全

共济失调、鱼鳞癣和肝脾肿大

复杂性遗传性痉挛性截瘫

痉挛性截瘫伴色素沉着性视网膜炎

家族性痉挛性截瘫伴肌萎缩、智能发育不全和中心性视网膜变性

家族性痉挛性截瘫伴周围视网膜变性

痉挛性轻截瘫、视网膜变性和感觉缺失

家族性痉挛性轻截瘫、视神经萎缩和痴呆

痉挛性截瘫、视神经萎缩、痴呆和心脏受累

家族性痉挛性轻截瘫伴视神经萎缩

家族性痉挛性轻截瘫和痴呆

痉挛性轻截瘫和感觉性神经病，不伴视网膜变性

痉挛性截瘫、智能低下和小头

X 连锁痉挛性截瘫和智能发育不全

遗传性痉挛性截瘫伴锥体外系体征

家族性共济失调性双侧瘫伴细胞免疫缺陷
痉挛性截瘫、小脑性共济失调、锥体外系表现
Charlevoix-Sageunay 综合征

遗传性痉挛性截瘫、神经性膀胱和并指(趾)

遗传性底节变性病

肝豆状核变性

慢性进行性舞蹈病

帕金森病

帕金森病—痴呆—肌萎缩侧索硬化症

原发性扭转痉挛

家族性震颤

家族性舞蹈病伴棘红细胞增多症

多动秽语综合征

苍白球黑质色素变性

家族性直立性低血压

手足徐动症

眼睑痉挛—口下颌肌张力异常综合征

纹状体黑质变性

其他底节病变

家族性底节钙化

婴儿型神经轴索营养不良症

婴儿脑海绵状变性

家族性进行性苍白球萎缩

帕金森综合征、小脑共济失调及周围神经病

非典型 Huntington 舞蹈病

痉挛性斜颈

Willvonseder 综合征

底节钙化伴甲状旁腺功能减退

神经皮肤综合征

结节性硬化症

神经纤维瘤病

视网膜—小脑血管瘤病

脑—面血管瘤病

骨肥大—静脉曲张—血管瘤综合征

巨颅—假视乳头水肿—多发性血管瘤病

着色性干皮病

色素失禁症

脱色素性色素失禁症

脑—腱黄瘤病

癫痫与偏头痛

癫痫

肌阵挛性癫痫

热性惊厥

偏头痛

遗传性肌肉疾病(略)

智能发育不全和痴呆

(一) 智能发育不全

常染色体显性遗传的智能发育不全

尖头并指畸形

橄榄桥小脑萎缩伴眼肌麻痹

Noonan-Ehmke 综合征

Williams 综合征

Cornelia de Lange 综合征

常染色体隐性遗传的智能发育不全

先天性代谢缺陷

甲基丙二酸血症

甲硫氨酸吸收不良综合征

各种畸形综合征

Cookayne 综合征

视网膜色素变性、肥胖、智能发育不全综合征

无脑回畸形

Marden-Walker 综合征

宽拇指或 Rubinstein-Taybi 综合征

巨角膜智能发育不全

Smith-Lemli-Opitz 综合征

鸟头侏儒症

脑肝肾综合征

Prader-Willi 综合征

Sjögren-Larsson 综合征

Moynahan 综合征

X 连锁遗传性智能发育不全

少症状 X 连锁隐性智能发育不全

Allen、Herndon 和 Dandley 型 X 连锁隐性智能发育不全伴

肌萎缩无力

X 连锁隐性智能发育不全伴脆性 X 染色体

Borjeson-Forssmann-Lehmann 综合征

Opitz-Kaveggia 综合征

口一面一指综合征

Coffin-Lowry 综合征

少汗性外胚层发育不良

智能发育不全—癫痫—鱼鳞癣综合征

(二) 痴呆

阿尔兹海默病

Pick 病

遗传性多灶梗塞性痴呆

遗传性多囊性骨发育异常伴进行性痴呆

遗传性代谢病

(一) 糖原贮积病及其有关疾病

糖原贮积病 I 型

糖原贮积病 II 型

糖原贮积病Ⅲ型
糖原贮积病Ⅳ型
糖原贮积病Ⅴ型
糖原贮积病Ⅵ型
糖原贮积病Ⅶ型
糖原贮积病其他型及有关的疾病

糖原贮积病Ⅷ型
半乳糖血症
遗传性果糖不耐受症
丙酮酸羧化酶缺乏症
磷酸甘油酸变位酶缺乏症
磷酸甘油酸激酶缺乏症
糖原合成酶缺乏症
磷酸己糖异构酶缺乏症
磷酸葡萄糖变位酶缺乏症
半乳糖激酶缺乏症
1,6-果糖磷酸酶缺乏症
肌乳酸脱氢酶缺乏症

(二) 粘多糖贮积病、粘脂贮积病及有关病

粘多糖贮积病

Hurler 病
Scheie 病
Hunter 病
Sanfilippo 病
Morquio 病
Maroteaux-Lamy 病
 β -葡萄糖醛酸酶缺乏症

粘脂贮积病

粘脂贮积病Ⅰ型
粘脂贮积病Ⅱ型

粘脂贮积病Ⅲ型

粘脂贮积病Ⅳ型

甘露糖贮积病

天冬氨葡萄糖氨尿症

岩藻糖苷贮积病

多发性硫脂酶缺乏症

(三) 脂质贮积病及其相关病

神经鞘脂贮积病

脑苷脂贮积病

神经鞘磷脂贮积病

球样细胞脑白质营养不良

神经酰胺三己糖苷贮积病

硫酸脑苷脂沉积病

神经节苷脂贮积病

全身型神经节苷脂贮积病(GM₁)

家族性黑矇性痴呆

 婴儿型黑矇性痴呆

 神经节苷脂贮积病 GM₂Ⅱ~Ⅳ型

 神经节苷脂贮积病 GM₃型

家族性黄色瘤伴肾上腺钙化症

家族性脂蛋白缺乏症

 无 α -脂蛋白血症

 无 β -脂蛋白血症

蜡样脂质贮积病

肾上腺白质营养不良

脂肪肉芽肿病

黄色瘤病

(四) 先天性氨基酸代谢缺陷病(略)

(五) 其他遗传代谢病

卷毛病

磷酸脂酶过少症

急性间歇性卟啉病

脐疝—巨舌—巨人症

“快乐木偶”综合征

染色体畸变综合征

(一) 染色体非整倍性综合征

先天性睾丸发育不全综合征

Klinefelter 综合征伴无色素性视网膜色素变性及运动神经元变性

双 Y 染色体综合征

X 三体综合征

X 四体和 X 五体综合征

X 单体综合征

13 三体综合征

部分或不完全 13 三体综合征

18 三体综合征

22 三体综合征

猫眼综合征

8 三体综合征

先天愚型

(二) 染色体缺失与环状染色体综合征

4 号染色体短臂部分缺失

5 号染色体短臂部分单体型

18 号染色体长臂部分缺失

18 号染色体短臂缺失

环状染色体 21 综合征

环状染色体 22 综合征

先天畸形及其他神经系统遗传病

(一) 颅脑先天性畸形

小头畸形

脑积水

颅裂

颅缝早闭症

Arnold-Chiari 畸形

Dandy-Walker 综合征

家族性脑穿通畸形

颅底凹陷症

良性家族性巨头症

胼胝体发育不全

独眼畸形

眼距过宽

眼距过远、吞咽困难和尿道下裂

眼角距远和(或)眼距过宽伴尿道下裂

眼距过宽伴额凶或额缝持续存在

眼距过宽和面中部裂

耳颅面综合征

Treacher-Collins 综合征

Nager 头面骨发育不全

Wildervanch-Smith 综合征

Goldenhar 综合征

偏侧颜面矮小症

尖头并指(趾)畸形

尖头并指畸形 I 型

尖头并指畸形 II 型

尖头并指畸形 III 型

尖头并指畸形 IV 型

尖头并指畸形 V 型

尖头多并指畸形

尖头多并指畸形 I 型

尖头多并指畸形 II 型

尖头多并指畸形Ⅲ型

尖头多并指畸形Ⅳ型

Greig 头多并指综合征

(二) 先天性脊髓和脊柱畸形

脊柱裂

脊髓纵裂

Klippel-Feil 综合征

Jacob-Levin 综合征

神经管闭合不全

脊椎前移

尾骨退化异常

(三) 骨骼异常伴中枢神经系统畸形综合征

Aicardi 综合征

Crouzon 综合征

Meckel 综合征

其他

(四) 生长缺陷综合征

软骨发育不全

点状软骨发育不良

干皮病性白痴

其他

(五) 神经系统遗传性疾病伴听力丧失

遗传性进行性耳蜗前庭萎缩

显性遗传性进行性神经性耳聋

显性遗传性低频率性耳聋

显性遗传性中频率性耳聋

隐性遗传性早发性耳聋

性连锁早发耳聋

遗传性发作性眩晕和耳聋

显性遗传性肾炎和耳聋

隐性遗传性肾性酸中毒和神经性耳聋

显性遗传性荨麻疹、淀粉样变性、肾炎和耳聋

显性遗传性鱼鳞癣、肾病、耳聋及脯氨酸尿症

显性遗传性无汗及进行性耳聋

Paget 骨病

全身性骨皮质增厚症

迟发性成骨不全

遗传性耳聋伴神经系统疾病

光敏性肌阵挛、耳聋、糖尿病及肾病

肌阵挛、共济失调和耳聋

肌阵挛性癫痫及先天性耳聋

花斑秃、共济失调及神经性耳聋

高尿酸血症、共济失调及耳聋

隐性遗传性共济失调伴进行性耳聋

隐性遗传性耳聋、共济失调、性腺机能低下及智能缺陷

隐性遗传性共济失调、耳聋、智能发育不全及皮肤色素沉着

显性遗传性听神经瘤

显性遗传性近视、耳聋、周围神经病及骨骼畸形

家族性远端肌萎缩、肾炎及耳聋

先天性疼痛失示意能及听力缺失

延髓桥脑麻痹伴进行性听力丧失

遗传性耳聋伴视网膜病

隐性遗传性色素性视网膜炎及先天性耳聋

隐性遗传性视网膜变性、性腺机能减退、肥胖及耳聋

显性遗传性视神经萎缩、共济失调和进行性耳聋

隐性遗传性视神经萎缩、多发性周围神经病及耳聋

隐性遗传性视神经萎缩、耳聋和少年型糖尿病

视-耳蜗-齿状核变性

性连锁视网膜畸形、智能发育不全及耳聋

隐性遗传性耳聋、视网膜血管改变、肌萎缩及智能发育不全

Refsum 病

Cockayne 综合征

(六) 其他遗传性神经病

家族性脑瘤

家族性颅内动脉瘤

发作性睡病

家族性遗传性红斑肢痛症

(秦志宏 施增儒)

第二章 神经管闭合不全

第一节 概 述

神经管闭合不全(dysraphism)是指胚胎期神经沟发育形成神经管的过程中由于发育障碍而造成神经系统及其周围结构缺陷的一类中枢神经系统先天畸形。神经管闭合不全是中枢神经系统中最常见的一组先天畸形,除表现出神经症状和体征外,更为常见的是周围组织的结构异常,包括颅骨、脑膜、椎体椎弓根、皮肤及皮下组织等。神经管闭合不全相当常见,其中又尤以发生于脊柱的畸形为多,有报道为颅脑部的10倍或更多。胚胎第15~17天时,生殖板的轴已形成,以后在脊索的诱导影响下,胚胎背部的外胚层细胞首先增厚,形成神经板;20天时,由神经褶(neural fold)形成神经嵴和神经沟,22天左右,褶的两侧开始互相靠拢,神经沟则继续凹陷,形成一个管道,称为神经管。神经管的头端称为神经管前孔,神经管的尾端称为神经管后孔。神经管的闭合自颈段开始,同时,分别向头端(将来发育成脑部)及尾端(将来发育成脊髓部)延伸,约在胚胎第4周末,前孔、后孔相继关闭,形成完整的神经管,并与背侧的外胚层完全分离。在两侧神经外胚层衔接融合的同时或稍早一些,两侧浅表的外胚层也在神经褶接触处互相融合,在神经管的背侧处,通过神经嵴细胞,神经管与浅表的外胚层细胞相接触。而这些围绕在神经管外的神经嵴细胞,通过转移发育成神经节、肾上腺嗜铬细胞以及雪旺细胞。在神经管完全形成的同时,神经管周围的中胚层组织形成包埋、骨化,以后发育成颅骨和椎管。而脊索与神经管分开,以后退化发展为枕骨底部及椎间盘髓核的一部分。在这样的一个复杂的发育过程中,若因某种原因而致神经管和(或)



来。脊柱裂通常分为两大类:囊性(或称显性)脊柱裂与隐性脊柱裂。国外有学者作了如下分类:

1. 暴露的囊性脊柱裂(spina bifida aperta) 指有肿块形成并突出于体表的、但无皮肤覆盖的一组脊柱裂畸形,包括:脊髓脊膜膨出(myelomeningocele)和脊髓膨出(myelocele)。

2. 皮肤覆盖的囊性脊柱裂(spina bifida cystica) 与前者不同的是有皮肤覆盖在肿块上。主要包括:脂肪脊髓脊膜膨出(lipomyelomeningocele)、脊髓囊性膨出(myelocystocele)、脊膜膨出(meningocele)。

3. 隐性脊柱裂(spina bifida occulta) 指不形成体表包块的一组脊柱裂畸形,主要包括:脊髓纵裂(diastatomyelia)、栓系(tethering)、椎管内脂肪瘤(spinal lipoma)、脊髓空洞症和脊髓积水(syringomyelia and hydromyelia)、脊索分裂综合征(split notochord syndrome)、尾骨退化综合征(syndrome of cauda regression)、背部皮毛窦(dorsal dermal sinus)、神经肠源性囊肿(neuroenteric cyst)等。

国内吴振华认为应结合临床、病理及影象提出综合分类,并提出了脊柱裂的8种表现:(1)脊髓空洞症;(2)脂肪脊髓脊膜膨出;(3)脊髓脊膜膨出;(4)脊膜膨出;(5)椎管内脂肪瘤;(6)脊髓粘着;(7)脊髓纵裂;(8)硬膜囊囊肿。并将脊柱裂分为两大类,即单纯型和复杂型。若有上述一种表现,称单纯型,如单纯型脊膜膨出;若是合并其他神经管闭合不全表现,则称复杂型,如除了脊膜膨出外,还有脊髓粘着和脂肪瘤,称为复杂型脊膜膨出。实际应用中则更多地倾向于与病理一致的闭合不全表现。脊柱裂的临床表现除可出现凸出于体表的软组织包块外,尚可有皮肤异常,如皮肤凹陷、血管瘤、局部毛发增多、皮毛窦等,双下肢感觉、运动功能减退或改变,如疼痛、无力等,膀胱等内脏功能减退,以及下肢畸形等。CT、MRI 检查对脊柱裂各种情况可准确地定位定性,尤其是MRI的三维成象,更能清楚显示各种畸形。

第二节 无脑畸形

无脑畸形,即完全性颅裂,是指脑组织完全或大部缺如。神经管前孔持续开放存在或闭合不全,造成无脑畸形。无脑畸形可分为两种,其一为无脑畸形伴有脑下垂体存在,新生儿出生时体重正常;另一为无脑畸形伴脑下垂体缺如或发育不良,常由于缺乏生长激素而致早产。

【病理及临床】 无脑畸形者,皮肤、颅盖骨及脑膜均缺如,大脑半球没有形成,代之以不成形的紫红色、与脑组织相混杂的血管瘤样肿块,暴露于一层与头皮相延续的薄膜覆盖之下,镜下可见残余的脑组织呈蜂窝样,能找到分化程度不同的神经细胞、胶质细胞和室管膜细胞等成分。小脑发育可正常,也可有畸形,颅底一般不受影响,面部器官则均已发育,视泡虽已发育,但无视神经,表现为眼泡大,眼球突出,宽鼻阔嘴,状若青蛙。无脑畸形常伴有严重的脊柱裂或脊髓畸形,为最严重的神经管闭合不全,常于出生后即刻或数小时内死亡,偶有出生前于母体子宫内即已死亡。

【CT 及 MRI 表现】 无脑畸形临床诊断一目了然,无需作 CT 及 MRI 检查,但对高危孕妇作产前检查时,CT 及 MRI 有一定的临床意义,尤其是 MRI 检查,可清楚显示宫内胎儿颅脑情况,如颅盖缺如、脑组织缺如,并常有羊水过多。早期宫内诊断有利于使提前终止妊娠。

第三节 颅 裂

颅裂(cranioschisis)。即指颅脑部神经管闭合不全,主要有颅骨局部缺损,多数合并颅内容物的膨出,并形成肿块。以往颅裂仅指脑—脑膜膨出(meningoencephalocele)和脑膜膨出(meningocele),合称脑膨出(encephalocele);仅有颅骨裂而没有脑膨出,则为单纯颅骨裂。后者极为少见。颅裂多发生于中线或者中

线旁(斜坡除外),约70%发生于枕部,可能因为该处神经管闭合最晚的缘故,常与 Chiari III 型畸形并存;约20%见于颞部及额部,此时多为脑—脑膜膨出,常与其他中线畸形,如胼胝体发育不全等合并存在。直接在前额膨出的机会较少,额下则可进入筛窦,有报道这种情况在东南亚一带较多见,也有认为枕部颅裂主要见于西方民族,前额部颅裂更多见于东方民族,而颅底膨出则常合并侧脑室前角间距过宽畸形。

【病理】 胚胎期向头端的某段神经管发生闭合不全或不能与外胚层组织完全分离,同时影响周围中胚层组织的发育,导致形成颅裂。颅裂分为显性(或称囊性颅裂)和隐性颅裂,隐性颅裂指仅有颅骨缺损,而无颅内容物自缺损处膨出;囊性颅裂指有颅内容物自颅骨缺损处膨出,形成肿块。根据膨出的颅内容物成分,囊性颅裂又分为如下五类:

(1) 脑膜膨出:其内包含脑脊液和脑膜。

(2) 轻度脑—脑膜膨出:其内包含脑实质、脑膜。

(3) 轻度囊状脑—脑膜膨出:其内包含脑实质、脑膜、脑脊液。

(4) 重度脑—脑膜膨出:其内包含脑实质、脑室与脉络丛、脑膜。

(5) 重度囊状脑—脑膜膨出:其内包含脑实质、脑室与脉络丛、脑膜、脑脊液。

膨出的脑组织常有发育畸形、扭曲,但其组织学大多正常;部分病人则可有皮质萎缩或脑组织肥厚、局部坏死甚至液化、局部脑室扩大并发脑积水等。膨出的部位多为正常皮肤覆盖,但也可仅为一层薄膜,后一种情况也称露脑畸形(exencephaly)。

【临床表现】 隐性颅裂只有简单的颅骨缺失,面积很小,分布在从鼻根点至枕外粗隆的矢状线上,临床极少见。在鼻根部或额部的隐性颅裂可见到该处皮肤凹陷并有搏动;在枕外粗隆(或在颞部)附近的隐性颅裂,有时并发颅内皮样囊肿及皮毛窦,检查可见有瘘管口和少许分泌物。

囊性颅裂在出生时局部就有肿块膨出,肿块的形状和大小不

等,一般位于枕部者较大,可比患儿的头颅还大。如此巨大的膨出多为重度囊状脑—脑膜膨出,其颅骨缺损的直径可达数厘米,整个肿块有实质感,不透光,不能压缩,哭啼时肿块张力不变,同时肿块表面的皮肤变薄、糜烂或有溃疡形成,头发稀疏。膨出肿块较小者常为脑膜膨出,颅骨缺损较小,最小者甚至只有针尖大小,肿块有窄蒂与头皮相连,肿块透光,可稍压缩,哭啼时有张力改变。其余几种囊性颅裂的表现则介于上述两者之间。位于颅底部的囊性颅裂的形状变异颇多,在鼻根部者使两眼间距增宽及眼眶变小,甚至不能完全闭眼;如鼻腔被压则呼吸困难,并可引起泪囊炎。从眼眶后方膨出者则使病侧眼眶扩大,眼球突出。从筛板向鼻腔膨出者,形状类似鼻息肉。膨出于鼻咽腔者可引起呼吸、吞咽困难。发生在颅盖部的重度囊状脑—脑膜膨出,常有肢体瘫痪、挛缩或抽搐等大脑广泛损害的征象,而单纯的脑膜膨出则可不显示其他症状,患儿智能发育可以完全正常。位于颅底者,除压迫局部结构并影响其功能外,还可影响到所在处的颅神经。如未伴发其他严重的脑畸形,智能可正常。

根据囊性颅裂发生的部位不同,一般将其分为颅盖组与颅底组两大类。颅盖组较颅底组相对常见,因颅盖位于体表,肿块膨出于出生时即已明显可见。颅盖组可进一步分为顶枕组、枕下组、鼻额组,其中以枕部最多见。颅底组很少见,有报道 3.5 万个活婴中方见 1 例,因大多不在体表,故临床多呈隐性经过,表现较为复杂,分类也十分困难。有人将颅底组大致分为鼻内组、眶内组及咽部组,更为具体的分类,通常分为 5 组:

(1) 经蝶骨组(transsphenoidal type):通过蝶骨的缺陷,颅内容物疝入鼻咽部、蝶窦等处。本组颅裂,绝大多数经过蝶骨体,临床常有颅咽管通道的永久存在,伴两眼间距过宽症(hypertelorism)以及复杂面部畸形如面裂、腭裂,有时有脑脊液鼻漏出现。少数颅裂发生在蝶骨大翼,Allen 和 Elster 等报道 2 例,临床表现与前述不同,表现为非定位性征象,如头痛、偏头痛,部分性癫痫发作,一般不伴发其他异常。

(2) 蝶眶组(spheno-orbital type)颅内容物经眶上裂或骨性缺陷进入眶内,常与神经纤维瘤病并存。可有眼眶扩大、眼球突出,并伴视力障碍等。

(3) 蝶筛组(spheno-ethmoidal type):颅内容物经蝶、筛骨疝入后鼻腔(鼻咽部)。

(4) 经筛组(transethmoidal type):颅内容物经过筛板的缺陷疝入前鼻腔。

(5) 蝶颌组(spheno-maxillary type):颅内容物经眶下裂疝入翼腭窝。

颅裂的命名,根据其病理及临床分类,进行综合命名可能更为恰当,如“轻度脑—脑膜膨出,颅底蝶筛组”。

【CT 表现】 CT 横断、冠状扫描,可准确、清楚地显示颅骨裂,尤其对颅底组颅裂的骨缺损情况的显示具有明显优越性。颅裂的骨质缺损多呈圆弧形,骨皮质并不像骨折那样突然中断,而具有完整的骨边缘。CT 的矢状及不同角度的重建,可灵活选择成象面,显示骨缺损长径和短径的垂直面;而 CT 三维成象则能具体地显示出骨缺损的立体概貌,可最佳显示骨缺损区、周围骨质结构发育情况,及其相互关系。颅底的颅骨缺损常形成一骨壁性囊性空间,与疝出颅骨的颅内容物相嵌合。

颅内容物膨出形成“疝”,包括“疝囊”和“疝颈”,疝颈是指经过颅骨缺损处的一段。疝囊的壁由疝出的脑膜组成,疝囊内包含脑组织、脑脊液等。通常疝颈较疝囊狭小,若疝囊肿块巨大,则常常合并存在巨脑症。CT 图象上,疝囊边界一般清楚、光整,周围的肌肉、血管等软组织可被推移开,增强扫描见疝囊边界更清楚,组成囊壁的脑膜明显强化,与颅内脑膜一致并相延续。疝囊内实质性组织与颅内脑组织相延续,多数可分辨出脑皮质、脑髓质及脑沟、脑室等,增强扫描显示更清,并与颅内脑组织强化一致;部分病人疝出的脑组织内有不强化的不规则斑片状、甚至大块的低密度区,有时可见疝出脑组织发育畸形,脑回、皮质厚度等与颅内脑组织不一致,可为巨脑回等。疝囊内液体与颅内蛛网膜下腔相通,但可显示不清。

较小的疝囊膨出(约1~2cm大小)与中线皮样囊肿较难区分,后者密度多与脑脊液不一致,CT值稍高于脑脊液,但较易受周围组织结构影响而不准确。单纯脑膜膨出,主要见于枕部,疝囊内仅见脑脊液,颅内脑实质结构正常,少数情况可只有颅骨缺损,而没有任何组织膨出,不形成疝囊。

【MRI表现】 颅裂疝囊的MRI较CT显示更为清楚,但对骨性缺损显示较差。横断、矢状、冠状面的T₁WI可完整显示出疝囊的全部,疝颈显示清楚,较CT为优。疝囊内脑组织多可正常,皮髓质结构清晰。部分可有坏死,T₁WI上为低信号,T₂WI上为高信号;少数可有发育异常,脑回增宽、皮质增厚、白质内见有与灰质信号同步的团块即异位灰质团块等。膨出的脑组织多可辨别出其来源,但部分因伴有脑发育畸形而难以辨认。

第四节 先天性皮毛窦

先天性皮毛窦(congenital dermal sinus),又名藏毛窦(pilonidal sinus),是发生于颅脊轴线的背侧,开口于中线皮肤的外胚层残留管道。可见于头颅至腰骶之间任一部位,以腰骶段最多见,其次为枕部和鼻部。本病发生与胚胎早期的发育变异有关,本质上也属于中枢神经系统闭合不全的范畴。可伴有颅骨发育不全、颅裂、脊柱裂和(或)脊髓裂,窦口局部有时可见丛状毛发、毛细血管扩张、血管瘤、皮下脂肪瘤等,合并感染时窦口可见分泌物和局部软组织肿胀。

【病理】 皮毛窦由外口、窦管和内口组成。外口为一小的皮肤凹陷,位于颅脊轴线上,很小而不易早期发现,常有不等量的皮肤分泌物,少数有脑脊液漏出,周围往往有异常的毛发、色素沉着或毛细血管瘤样改变。窦管始端多半在脑外、硬脑膜下,少数在脑内或硬脑膜外,窦道所经处可有颅骨、硬脑(脊)膜、棘突、椎板缺损,有时皮下可触及表皮样或皮样囊肿构成的肿块或纤维索条,在颅内或椎管内可伴发与窦道相连的表皮样或皮样囊肿,窦壁由皮肤组

织组成,长短不一,短的呈盲管状,长的在枕部可达四脑室,其他可深达脊髓。内口可扩张成为一个或多个皮样囊肿或胆脂瘤。外口无感染时易忽视,感染时则易导致脑膜炎。常因窦口处感染或反复脑膜炎或颅内、椎管内感染出现症状才发现,内外口可不处于同一平面。

【临床表现】 先天性皮毛窦是胚胎性畸形,其本身不会引起临床症状,导致病人就诊的原因往往是继发感染或合并皮样囊肿、表皮样囊肿压迫颅神经或脊髓引起神经功能缺失性表现。临床检查时发现局部皮肤改变及窦口。合并感染后可发展为:(1)窦口周围脓肿;(2)形成脓肿,产生压迫症状;(3)反复发作的化脓性感染,引起脑膜炎、硬脑(脊)膜下感染或积脓。合并的囊肿多数为皮样囊肿,少数为表皮样囊肿。

头颅 X 线片检查有时可见到小的颅骨缺损或颅裂,偶可见到皮样囊肿的钙化影;合并颅骨骨髓炎时,有时可见到死骨。脊柱 X 线片检查可见到隐性脊柱裂、棘突或椎板缺损、椎管扩大、一个或多个椎弓根受侵蚀等。

【CT 及 MRI 表现】 由于在矢状面成象上的缺陷及骨性伪影的影响,CT 扫描在诊断皮毛窦上有其局限性。CT 扫描可显示合并的囊肿,如低密度的表皮样囊肿、皮样囊肿(有时可见内含钙化影)、脂肪瘤,以及骨组织改变的大小和程度。窦道有时可较完整或部分地显示,尤以鼻部皮毛窦较易显示其骨组织中的窦道。窦道造影后 CT 扫描对显示窦道有帮助。

MRI 可多层面、三维成象,在诊断皮毛窦上具有独特的价值,是目前确诊该病并能直观显示病变的最佳影像学手段。薄层连续矢状位 T₁ WI,有利于显示窦管、外口、内口,正中矢状面和旁正中矢状面检查是成象的关键。皮毛窦的内口很小,MRI 显示的是由它扩张而形成的皮样囊肿或胆脂瘤,在 T₁ WI 上前者为低信号,后者为高信号,以此为依据由颅内向颅外往往可见一条较纤细而走行蜿蜒的窦管,窦管在 T₁ WI 上为低信号,如合并脂肪瘤则为高信号;外口见于窦管的终端,皮肤常内陷。腰骶部皮毛窦窦管有时在

皮肤表面与神经组织相连,可合并栓系脊髓,并可穿过硬膜与远端脊髓的背面、终丝或栓系脊髓附着部相连。

(李惠民 梁玉敏 施增儒)

第三章 枕骨大孔区畸形

本组先天性疾患系指颅底及枕骨大孔区及上段颈椎的畸形。在胚胎发生学上,神经管在此处闭合最晚,所以先天畸形易在此区发生。此区先天畸形包括:颅底陷入症(basilar invagination)、扁平颅底(platybasia)、环枕融合(assimilation of the atlas)、颈椎分节不全(Klippel-Feil 综合征)及小脑扁桃体下疝畸形(Arnold-Chiari 畸形)等。

第一节 环枕部畸形

环枕部畸形最初为解剖学家所发现,认为是骨质发育异常。1911年 Scholler 首先在活人身上用 X 线摄影显示出来,1938年 Chamberlain 曾有专著阐述。

环枕部发育异常包括枕骨基部(basilar portion)、外侧部(lateral portion)和髁部(condylar portion)三部分的发育不良,致使颅底向内凹陷,环椎和枕骨距离变窄,环枕关节融合,环椎枕化。有时也合并有环、枢椎畸形,椎板裂缝或缺如,颅颈移行处曲度异常等。1970年 Torklus 和 Gehle 曾将这些异常归于枕骨下部发育不良(suboccipital dysplasia)。骨骼异常可以造成对神经系统的机械损伤,但更重要的是骨骼异常同时合并的神经系统和其他软组织的发育异常。1941年 Lindgren 用气脑造影显示出脑室、脑池、脑沟等,可帮助了解颅内软组织异常。1957年 Spillane 用血管造影方法显示出环枕部异常的血管,1969年 Klaus 发现大多数这种病人的大血管无异常。总之,环枕部的发育异常不只是骨骼的发育异常,还包括了神经系统及其邻近的软组织结构的发育异常,畸形种类多种多样,名称也各不相同,统称为环枕部畸形。

【病因病理】 胚胎学研究证实,枕骨发源于脊椎而不是颅骨,在胚胎形成 40~42 体节时,前部 5 个体节形成枕骨。枕板和上两个颈椎形成转动关节,与其他脊椎关节的结构和功能均不同,故颅颈移行部为一特殊区域。颅颈区骨形成开始于胚胎 3 个月时,胚胎 4~5 个月时所有的骨化中心都已形成。齿状突含有两个骨化中心,出生时融合在一起。枕骨基底部和鳞部各有一个骨化中心,还有两个在枕骨外侧部。枕骨椎的前弓发育成枕骨基底部,并形成枕骨髁;后弓融合形成环椎,部分形成上关节面。枢椎椎弓在 2~3 岁时完成骨化,7 岁时枢椎椎弓和椎体融合在一起。齿状突在幼儿时期沉在枢椎体内,X 线不能显示,约至 2 岁才可显出,至 3~4 岁齿状突与枢椎椎体融合在一起。约有 25% 的儿童可见齿状突呈一单独骨化中心,与枢椎椎体不连合。

颅颈移行部作为一个特殊区域,功能与其他脊椎关节不同,发育过程也较复杂,当胎儿在发育过程中受到各种致畸因素作用的影响时,则可形成许多畸形。

枕骨大孔边缘与环椎距离变窄,甚至与环椎后弓融合,但在枕大孔前缘下方常可见到环椎前结节,这种情况称之为环椎枕化。另外有枕骨髁发育不良、不对称,枕骨基底部变短、变直、高低不平,颅底呈漏斗状,形成扁平颅底或颅底凹陷。

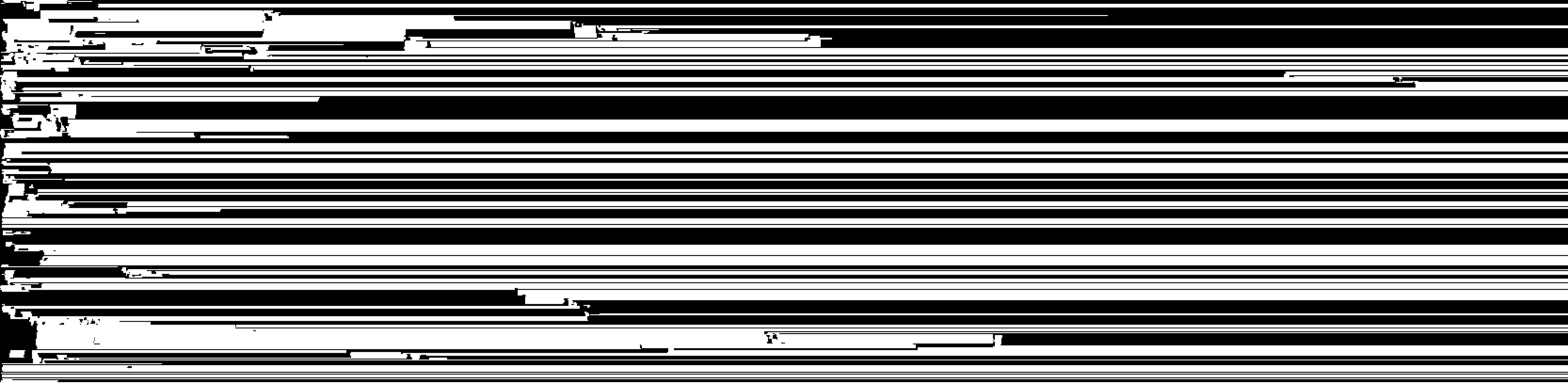
环椎有时椎板闭合不全或后弓缺如。

枢椎可有齿状突发育不良(比正常短小),齿状突与枢椎椎体不连接或者齿状突缺如,有时齿状突与环椎前结节分离呈后脱位状态。

有时颈椎数目缺少和颈椎不同程度融合,称颈椎分节不全(Klippel-Feil 综合征),可能是胎儿早期分节的缺陷造成的。

环枕部畸形不只是骨质发育异常,常常还有脑脊髓和其他软组织畸形如小脑扁桃体疝、脊髓空洞症及蛛网膜粘连等。

【临床表现】 颅底凹陷多起病于青壮年,儿童常于 10 岁以后发病,可迟至 60~70 岁。起病或急或缓,病程缓慢进展。常见短颈、发际低、颈活动受限。神经症状多样或无,依受累部位而定:(1)脊



伪影较多的缺点也影响了局部神经组织的显示,而冠状扫描检查技术对于这类畸形的病人来说难以忍受。这些均影响了 CT 对环枕部畸形的诊断价值,但其优良的密度分辨率使其能较好地显示环枕部畸形伴发的各种神经系统畸形。

MRI 对骨性结构的显示能力较 CT 差,但其多角度、多层面和无骨性伪影的优点,使其成为环枕部畸形的重要辅助检查手段之一。MRI 的正中矢状面图象上,可清晰显示扁平颅底或颅底凹陷畸形,其诊断方法和标准则完全沿用了颅骨平片的诊断方法和标准。例如,颅骨基底角(由鼻根部至蝶鞍中心和由枕大孔前缘至蝶鞍中心连线间夹角)增大即为扁平颅底,颅底凹陷也以髁枕线、基底线与齿状突顶点的相对位置为诊断依据。冠状面图象与矢状面图象相结合,亦可良好显示环枕融合、颈椎分节不全等骨质异常。而 MRI 对环枕部畸形伴发的各种神经系统畸形的显示能力,使其对临床诊断极具价值。

合并小脑扁桃体疝时 MRI 可清晰显示小脑扁桃体通过枕大孔疝入椎管的情形,对脑干、四脑室的移位表现也显示良好。合并脑积水时, MRI 可观察到脑室扩大等相应表现。对于伴发的其他神经系统畸形, MRI 均能予以清晰显示,尤其是对脊髓空洞的显示, MRI 可清楚显示病变的程度和病变的范围。

在胚胎发育过程中,环椎与枕骨分裂不全即呈环枕融合,常伴有环枢关节半脱位、颅底凹陷以及颈延髓交界处受压移位等改变。MRI 能很好地显示出这些异常改变。矢状面图象上往往看不见环椎后弓或仅见到枕大孔后缘与一小骨块相连。环椎两侧块与枕骨完全融合时, MRI 冠状面图象和矢状面图象均可显示两者为连成一片的骨块,部分融合时则显示其间隙变窄或部分消失。环椎前弓有时能辨认,有时则与枕骨完全融合。枕骨基底部包括斜坡下部和枕大孔前部,在 MRI 矢状面图象上多表现为一片不规则的骨结构。MRI 还可显示环枕融合畸形合并环枢椎半脱位时齿状突向后上方的移位,以及合并颅底凹陷、枕大孔变小和颈椎其他畸形的各种表现。对于合并的神经系统异常也能清晰显示,如颈延髓交界区

受压的移位和变细,以及变性软化的范围和程度等。

枢椎的齿状突有两个原发骨化中心,左右各一,约于胎儿 5 个月时出现,出生时多已联合。当未联合或部分联合时,MRI 冠状面图象可显示齿状突中央的纵行裂隙,或齿状突上端呈分叉状。齿状突与枢椎椎体不融合时,其间有一 5~7mm 宽的间隙,MRI 矢状面和冠状面图象显示该间隙于 T₁ 加权图象上为低信号带,T₂ 加权图象则表现为较高信号影,说明该间隙内可能含有纤维软骨成分。当齿状突发育障碍时,齿状突形态的异常在 MRI 上可清晰显示,如很小、甚至完全缺如等。齿状突的各种畸形,常可引起环枢关节的脱位或半脱位,MRI 显示齿状突或枢椎椎体向后上方移位,颈延髓相应部位受压变细并可向后上方移位。

齿状突的尖部有一继发骨化中心,约 2~4 岁时出现,12 岁时与齿状突联合,如不联合,则齿状突上方与枕大孔前缘之间有一小片游离的骨组织,即终末骨,可引起枕大孔变小和畸形,MRI 矢状面图象显示尤佳。

环枢关节半脱位时,MRI 可显示齿状突与环椎前结节距离增大,齿状突后移,颈延髓交界区受压、变细,甚至变性、软化。

第二节 小脑扁桃体下疝畸形

小脑扁桃体下疝畸形,也称小脑扁桃体畸形,小脑扁桃体延髓联合畸形或小脑异位。由 Chiari(1891 年)和 Arnold(1894 年)首报,故也称 Chiari 畸形,或 Arnold-Chiari 畸形。最早,Chiari 将菱脑畸形伴脑积水分分为三种类型,而后,伴有严重小脑发育不全的被补充为第四类型。Arnold 在 1894 年报道的畸形与 Chiari 的第二类型畸形相似,故而也有人以“Arnold-Chiari 畸形”特指 Chiari II 型畸形。

【病因病理】 本病为局部性发育畸形,基本特征为桥小脑发育不全,同时伴有脑部其他畸形。表现为脑桥曲形成不良以及小脑下部和后颅窝内结构(四脑室、延髓)通过枕大孔疝入上颈段椎管。

本病为局部原发性发育畸形,成人出现症状是因为异位小脑扁桃体与脑膜反复摩擦引起蛛网膜粘连所致。蛛网膜粘连和畸形本身堵塞四脑室流出孔引起脑积水。高位颈髓的血管畸形、蛛网膜粘连和炎症易致缺血,并导致脊髓空洞形成。

一般认为畸形发生于胚胎期 3~5 周,也有认为发生于妊娠 3 个月,严重程度不等,基本病因和发病机制仍不清楚,尚无单一的理论能够解释此病的所有畸形。神经管闭合不全所致的脊髓脊膜膨出是许多理论中的一个。脊髓脊膜膨出作为 II 型 Chiari 畸形的特征性表现,可很好地解释后颅窝结构的下移是脊髓脊膜膨出畸形牵拉的结果。如果这一理论是正确的,则经过脊髓脊膜膨出处的神经根应全部在此畸形处向头侧折曲,但事实上脊神经根在此仍沿正常路径走行了约 5 个椎体才向畸形处折曲的,说明该理论是错误的。第二种理论是 Chiari 在 1895 年自己提出的,认为胚胎时期四脑室顶发育障碍,脑脊液回流受阻,引起持续性脑脊髓积水,使胚胎中脑下部下疝。这一假说有一定的说服力。但一些病例并无脑积水,且大部分 Chiari 畸形的患者其四脑室正中孔在出生时是开放的,说明该理论也不适用于每一个病例。Patten(1952 年)提出自胚胎第四周开始的原始神经组织的过度生长,导致了后颅窝结构的下疝,而伴随的枕骨发育不全进一步加重了 Chiari 畸形时后颅窝结构的形态异常。大丘脑中间块、大尾状核、前联合突出以及偶而的巨脑症都支持神经组织过度增生的观点。在中枢神经系统正常发育的重要阶段,神经组织的过度生长可能表明了神经组织某些部分在形态学上的不全性退化。Kelch(1981 年)提出, I 型 Chiari 畸形可能是获得性损伤,是由于脑脊液沿脊髓吸收途径的过度吸收造成的,沿椎管脑脊液吸收率的增加,使颅底压力相对增高,导致小脑扁桃体受压下疝入枕大孔。

Cameron(1957 年)提出了一个简单而有趣的假说。他认为,由于伴随着脊髓或脊髓脊膜膨出而流入羊膜腔的脑脊液导致了羊膜腔与脑泡内压力的不平衡。羊膜腔体积不断增大,压力升高,使柔软的颅腔受压(颅盖自妊娠第 7 月才开始骨化)。导致颅内结构疝

出枕大孔。疝出的组织主要是邻近枕大孔的结构,如脑干、四脑室和小脑下部等。这种挤压作用也可用来解释丘脑的融合和中间块的增厚(由于三脑室壁的融合),以及大脑镰和半球间裂的发育异常(也是由于挤压引起的半球内侧面的接触、融合趋势),中脑受压引起了导水管的狭窄,而脑脊液受挤压而进入中央管又导致了脊髓积水空洞症的发生。畸形的发生时间大概在妊娠3个月左右。该假说较有效地解释了 Chiari 畸形的各种病变,但其本身有许多破绽,例如该假说要求脑脊液自脊髓或脊髓脊膜膨出处的流出应是单向和张力性的,这在目前尚无法证明。

Chiari 畸形伴发的病变中,中脑导水管的阻塞较常见,其他病变还包括脊髓空洞积水症、颅盖骨发育不良(颅骨残缺或颅盖缺损)、胼胝体发育不全、多微脑回、扁平颅底和颅底凹陷。

颅盖骨发育不良的特征是颅盖骨由于膜内成骨障碍所致的卵圆形或圆形透光区,边缘骨质结构正常。骨缝区的骨化不良表现与颅裂十分相似,而后者是脑脊髓神经管闭合不全的结果。颅盖骨发育不良的表现在出生6~9个月后消失。

Chiari 畸形所致脑积水的病因较多。如:(1)中脑导水管的阻塞(通常是梗阻);(2)枕大孔以及天幕切迹处蛛网膜下腔的受压;(3)四脑室流出孔的阻塞;(4)后颅凹静脉窦受压致静脉回流受阻,静脉内压力增高,引起脑脊液吸收障碍。脑室的扩大也可能部分由于大脑发育不全所致,尤其当侧脑室颞角不成比例地扩大时更是如此。Chiari 畸形的新生儿发病率约为0.1%~0.2%。男性多见,可能系多基因遗传,Ⅱ型畸形有家族遗传倾向。

【临床表现】 Chiari 在1896年的著作中将畸形分为四型:

I 型 多见。小脑扁桃体向上颈部椎管下移,无延髓下段移位。表现为:

(1) 小脑扁桃体与小脑下部向下方移位,进入椎管。致小脑扁桃体向下延伸,疝出枕大孔平面以下。一般认为小脑扁桃体下端低于枕大孔 $\geq 5\text{mm}$ 者可确认为下疝, $< 3\text{mm}$ 者属正常范围,3~5mm者临床意义不确定。有时小脑下蚓部也可疝出枕大孔平面以

下。

(2) 延髓与四脑室位置正常。有时可有延髓的轻度向前下移位。

(3) 不伴有脊髓脊膜膨出。

(4) 常伴有脊髓空洞积水症和轻、中度脑积水(20%~25%)。

(5) 常见颅颈交界畸形。

(6) 多见于大龄儿童和成人,临床可无症状,或有轻度运动感觉障碍和小脑症状。

Ⅱ型 最常见。小脑下蚓部、脑桥下部及延髓下移,四脑室延长。表现为:

(1) 小脑下移进入椎管。小脑蚓部和扁桃体同时疝出枕大孔平面以下。

(2) 桥脑、延髓下移,四脑室变长、下移,部分或全部进入颈椎管内。

(3) 几乎均伴有脊髓脊膜膨出。腰骶部多见(3/4),颈胸部少见(1/4)。

(4) 几乎均伴有脊髓积水空洞症和脑积水。

(5) 除颅颈交界区畸形外,还可见颅内结构的各种发育畸形。

(6) 多见于婴幼儿和新生儿,临床上常有下肢运动感觉障碍和小脑症状。

Ⅲ型 十分罕见。表现为 Chiari Ⅱ 伴有低枕部或高颈部的脑膜脑膨出。各种畸形及临床症状较Ⅱ型更严重。

Ⅳ型 非常罕见。伴有严重小脑发育不良。结构独特,可能不单独存在。似乎归类于小脑发育不良更为合适。

Chiari 畸形以Ⅰ、Ⅱ型最为多见。本畸形可无症状,直到成年才表现,晚至50~60岁也不罕见。神经损害症状主要是颅神经和颈神经受损、延髓和上颈髓受压、小脑症状、颅内高压及脊髓积水空洞症。表现有:复视、眼球震颤、面肌瘫痪、听力减退、说话鼻音重、吞咽困难、舌肌萎缩和纤颤、枕颈部痛、偏瘫、四肢瘫及感觉障碍、锥体束征、步态不稳、动作笨拙、辨距不良、协同失调、意向性震

颤、头痛、呕吐、肌萎缩、节段性分离性感觉障碍、括约肌功能障碍。晚期有视乳头水肿和呼吸功能障碍。

【CT 和 MRI 表现】 CT 扫描可显示 Chiari 畸形脑部病变的下述病理特征：(1)脑积水；(2)小脑扁桃体、小脑下蚓部及小脑、脑干和四脑室的下移；(3)大脑镰和天幕的发育不良；(4)部分脑组织的过度增生导致的脑室系统的畸形，以及脑室形态的改变引起的脑发育异常；(5)后颅窝内容物的挤压引起的继发性颅骨和蛛网膜下腔的改变。下面是 Chiari 畸形的各种常见 CT 表现。

Chiari 畸形 CT 表现

脑室和脑池

1. 下移的四脑室小且不易显示
2. 大中间块引起的三脑室切迹
3. 侧脑室的不对称性扩张
4. 透明隔发育异常
5. 后颅窝脑外空间减少，枕大池较小甚至不显示

颅骨及硬膜

1. 颅盖骨发育不良
2. 两侧岩锥后面变平或呈扇贝壳样改变
3. 大脑镰部分缺如和(或)贯通(常见于额顶部)
4. 天幕发育不良以及天幕切迹的增宽、延长
5. 小后颅窝和大枕大孔

中脑和小脑

1. 中脑顶盖呈鸟嘴形
2. 塔形小脑
3. 小脑前缘变锐
4. 小脑环绕脑干过度生长
5. 后颅窝假肿瘤征

一、脑室系统

1. 侧脑室 枕角常大于额角，且不成比例。这是由于胼胝体压部、丘脑、视放射和距状回的发育不全所致。这些结构的正常发育决定了枕角的大小。额角形态可正常，也可远端变尖或呈球形，

变尖的额角常指向内侧,这主要取决于尾状核的大小和形状。有时,端脑的发育异常可使额角呈盘状或杯状。两侧脑室的形态在行脑室分流术前常轻度不对称,但在分流术后,不对称现象更加明显,引流同侧的侧脑室小于对侧。侧脑室体部形态的不规则并不少见。在未分流的患者,这种不规则代表了灰质异位症的存在;在分流术后的患者,室管膜炎引起者应首先考虑。

2. 三脑室 三脑室的扩大并不明显,可能是由于大中间块的限制作用。大中间块的位置较靠近室间孔,三脑室的侧壁一般平行或呈双凹形。偶而地,三脑室的扩大可在其前后端形成憩室,使得鞍上池和四叠体池的脑脊液密度增加。

3. 四脑室 四脑室变小、延长并向下移位,以至在横断面CT上,四脑室显示困难。

二、硬膜及相关结构

大脑镰和天幕的发育不良是 Chiari 畸形的一个重要的病理特征。在增强CT扫描上,发育不全的大脑镰呈部分间断的和(或)细薄的线状增强影。大脑镰的发育不良多见于前部和(或)中部,后部一般发育正常。在大脑镰穿通或缺如处,相邻半球间的软脑膜融合,半球间裂消失。天幕的发育不良则表现为天幕切迹增宽、延长且靠近枕骨,较正常位置低下。两侧天幕叶彼此平行或凸向侧方,会合点较正常更加靠后。在增强CT扫描时,由于天幕硬膜的明显强化,天幕切迹显示得更为清楚。

有时,发育不良的天幕切迹非常地宽、长、低时,小脑半球与枕叶间的脑脊液腔沿着天幕切迹的边缘呈一宽弓状,容易误认为是肿块周围的环形水肿,而其包绕的小脑组织密度轻度增加,易被误认为肿块(小脑假瘤),在增强CT扫描检查中,这种征象更为明显。必须注意的是,正常情况下天幕切迹也会很宽,若无其他相应的 Chiari 畸形征象,单纯的天幕切迹增宽无临床意义。

三、中脑和小脑

1. 中脑顶盖鸟嘴样变 表现为中脑四叠体部分或全部融合。除了轻度 Chiari 畸形,丘间沟一般消失,中脑导水管显示不清或缺

如,中脑顶盖鸟嘴样变是由于某些神经核团受损消失所致的神经发育障碍,也部分由于过度生长的小脑半球上疝,从两侧挤压中脑顶盖的缘故。这是 Chiari 畸形的一个最常见征象。

2. 小脑半球的过度发育 常见于蚓部和小脑上部,过度增生的小脑通过天幕切迹向上生长,引起颞枕叶、侧脑室三角区和枕角的相应抬高,致小脑周围的脑脊液空间明显增大,此即所谓小脑周边池。在脑室分流术后,由于小脑通过天幕切迹的进一步抬高,小脑周边池的显示更加明显。小脑前下部的过度增生,使其前下缘变锐,包绕桥脑,并伸入桥小脑角池,在 CT 图象上与桥脑相重叠。

四、后颅窝的继发性改变

后颅凹的相对较小与小脑的肥大引起了后颅窝的一些继发性改变,包括:(1)岩骨及斜坡呈扇贝壳样变化;(2)内听道缩短和其内端的截断;(3)天幕下蛛网膜下腔受压,枕大池形成不良或不形成。

五、枕大孔

传统的气体造影或脊髓造影在横断面图象上较难判断小脑扁桃体和(或)四脑室是否疝出枕大孔。脑池造影 CT 可显示小脑扁桃体下移,但由于部分容积效应和射线的角度关系,无法确定下移的小脑扁桃体是生理性的还是病理性的,矢状面的扫描似乎更为理想。

六、半球间裂及其邻近的蛛网膜下腔

由于脑积水和小脑上疝的压迫作用,半球间裂及其邻近的蛛网膜下腔可显示不清,脑室分流术后,半球间裂显示较清,需注意与胼胝体发育不全相鉴别。

MRI 的多角度、多层面、无电离辐射、无骨性伪影的优点,使其在 Chiari 畸形的诊断中成为首选的检查手段之一。Chiari 畸形的 MRI 表现与 CT 表现相似,由于矢状面图象和冠状面图象的多角度成象,且脑内结构显示清晰,能提供较 CT 为多的诊断信息,但对颅颈区骨骼畸形的显示欠佳。Chiari 畸形的 MRI 表现有:

1. 小脑扁桃体下疝 下疝 3~4mm,其临床意义不确定,超

出 5mm,常具临床症状。

2. 脑积水和脊髓积水空洞症

3. 颅颈交界畸形 如扁平颅底、颈枕融合、颈椎分节不全、环椎骨化不全等。

4. 骨和硬膜畸形 (1)颅盖骨发育不良(颅盖缺裂):膜样成骨不全导致颅盖骨呈扇形变薄或圆形、椭圆形骨化不良区,MRI可显示局部的软骨信号影,常伴发于 Chiari 畸形,但并非由畸形所引起;(2)横窦及窦汇低位伴后颅窝浅小;(3)大枕大孔;(4)程度不同的大脑镰发育不全或开窗,和灰质交错,使半球间裂呈扇形或锯齿状;(5)岩骨和斜坡后部凹陷;(6)天幕发育不全伴天幕切迹增宽,蚓部和小脑半球通过天幕切迹向上膨出(小脑假瘤)。

5. 中脑和小脑异常 (1)菱脑发育不良致延髓小脑向下移位;(2)延髓扭曲;(3)顶盖鸟嘴样变;(4)小脑围绕脑干两侧向前内侧生长。

6. 脑室和脑池 (1)双侧脑室大小可由正常到显著扩大,且不对称(枕角扩大显著),额角凹陷,前、下指向;(2)三脑室扩大,前隐窝变形,中间块增大;(3)透明隔发育异常;(4)四脑室拉长、变小、向下移位;(5)半球间裂锯齿状扩大;(6)小枕大池或无枕大池;(7)可伴有导水管狭窄或闭塞。

7. 脑实质异常 (1)多微脑回、脑回狭小或脑回肥厚;(2)灰质异位。

8. 脊柱和脊髓 (1)脊髓脊膜膨出;(2)脊髓低位,常合并脂肪瘤;(3)可能伴有脊髓纵裂。

9. 合并畸形 胼胝体发育不全、脑膨出、小脑发育不良等。

(秦志宏 张庆 王冬)

第四章 脑先天发育畸形

第一节 胼胝体发育不全

胼胝体发育不全(dysgenesis of the corpus callosum, DCC),是胚胎期背部中线结构发育不良的一种形式。胼胝体作为一大块有髓神经纤维的集合体,连接着两侧的大脑半球,是从原始终板发生的前脑联合之一,占幕上神经组织的11%。胼胝体的畸形可表现为部分胼胝体缺如或全部胼胝体及周围结构的缺如。其症状与伴发的脑畸形有关,因为先天性胼胝体缺如的本身一般不产生症状。

Reil于1912年首先描述了胼胝体发育不全。但是,关于该病的最早一般报道是1899年由Bruce发表的。自那以后,大量文献对这种先天畸形的临床、病因病理和影像学方面作了深入研究,由于胼胝体的纤维束在几乎所有病例中均能发现,“不全”(dysgenesis)较“缺如”(agenesis)更加准确。

【病因病理】 本畸形偶然发病,也有报告以X性连锁方式发病者。病因一般不明。在实验室,用小鼠和大鼠为材料,当其母体妊娠时暴露于射线环境或食用缺乏VitB₂的食物,可在其子体复制出DCC模型。在人类,有报道为X染色体隐性基因遗传,或为13~15三倍体,偶为18三倍体。在某些病例中,血管性、外伤性、中毒性或感染性损伤均可成为致病因素。产期缺血缺氧性损害也可引起获得性胼胝体缺陷。

胼胝体的发育在胎儿期的第3、4月。妊娠74天可在胚胎上见到最早的胼胝体纤维。到115天胼胝体在形态上成熟。其发育顺序由前向后,但胼胝体嘴最后形成。因此,当胼胝体发育不全为部分性时,罕见胼胝体前部的发育不全,大都表现为膝部存在,而压

部或嘴部缺如,或两者均缺如。如有前部胼胝体发育不全,则常为继发性,与胼胝体脂肪瘤、胚胎性肿瘤及梗塞有关。

胼胝体发育不全发生在胚胎第12~14周,常与其他中枢神经系统畸形伴发(最高达50%),如前脑无裂畸形、多微脑回、脑回肥厚、灰质异位、Chiari畸形、Dandy-Walker综合征、脑膜脑膨出、脑小症、半球间蛛网膜囊肿、胼胝体脂肪瘤、视隔发育不全等。同时,由于胼胝体由发源于新皮层(大脑半球)的纤维构成,它的形成与皮层发育密切相关,可引起与胼胝体纤维有联系的大脑各叶的纤维束发育缺陷。有时也可见异常脑裂、颅神经缺如、脑穿通畸形和脑积水。

胼胝体发育不全时,可见前连合和海马连合缺如。两侧脑室内侧壁向外侧移位,在两侧大脑半球间形成一扩大的蛛网膜下腔。室间孔延长,三脑室扩大,其顶部向后延伸。侧脑室后角尤其向内侧方向扩大。

【临床表现】 胼胝体发育不全的临床症状各不相同,视其伴发的神经系统畸形而定。许多病人无症状或仅有轻度的视觉障碍,或有交叉触觉定位障碍而智力正常。全面的神经体格检查可发现大脑半球分离征象。严重者常有智能发育不全和癫痫。可发生脑积水,头颅增大并有颅内压增高的体征。婴儿常呈痉挛状态并有其他锥体束受累的体征。

X性连锁遗传的胼胝体发育不全,其特点是出生后数小时内有癫痫发作,而后有严重的发育迟滞。可有眼距过宽、耳畸形和下颌骨发育不全。

【CT和MRI表现】 胼胝体发育不全时,CT横断面图象可见双额角远离、小而狭窄,或额角和体部宽大,额角与体部角度明显锐利。两侧侧脑室分离平行,枕角常见扩大,呈不对称性(憩室样)。脑组织异位可引起侧脑室外缘不规则,如内侧纵束伸长,致侧脑室中部边缘凹陷。三脑室扩大且抬高,不同程度地延伸至双侧脑室中间,介于双侧脑室体部之间。由于胼胝体的部分或全部缺如,半球间裂(纵裂池)仿佛与三脑室相连续,有时尚可见半球间的蛛网膜囊肿。

冠状面 CT 图象上,也可见两侧脑室前角呈八字状分离,以及扩大、上移的三脑室。合并其他畸形时,如脑膨出、脂肪瘤等,CT 均见相应征象。

胼胝体发育不全的确诊一般不需要增强 CT 扫描检查,但增强 CT 检查可提供畸形时大脑内静脉的形态变化情况。正常情况下,两侧大脑内静脉互相靠近并位于三脑室顶,胼胝体发育不全的增强 CT 可显示其彼此分离、上移的征象,大脑大静脉变直,失去正常的“U”形结构。胼周动脉也失去正常的弧线形态,在矢状重建图象上呈波浪形。

增强 CT 扫描还可见到单大脑前动脉,这在胼胝体发育不全中十分常见。正常情况下两侧脑室的脉络丛常在室间孔间会聚,并形成 $45^{\circ}\sim 70^{\circ}$ 夹角,但在胼胝体发育不全时,两侧脑室脉络丛很少会聚,趋于平行,其间的夹角常小于 $35^{\circ}\sim 40^{\circ}$ 。

胼胝体发育不全的横断面 MRI 图象表现与 CT 相似,但其多角度、多层面和无骨性伪影,对血管结构显示清晰的优点,使 MRI 成为首选的影像学检查手段。胼胝体发育不全时,MRI 可观察到胼胝体全部或部分缺如;海马回、前连合或后连合全部或部分缺如;双额角分离,伴内侧凹陷,外侧角变尖;室间孔延长;三脑室增大并上抬;由于胼胝体压部缺如及发育不全,致侧脑室体部增大、变圆;两侧脑室内侧壁分离、平行,形成一个向前开放的角;半球间裂向下扩展置于双侧脑室之间、三脑室顶部,正常扣带回缺如,半球间脑沟(旁中央小叶)围绕三脑室呈放射状或辐辏状;顶枕裂与距状裂不会聚,内侧裂与狭窄的半球下缘垂直;半球间脑脊液囊肿位于双侧脑室之间并向上突,有时隐匿于畸形之下;异常的矢状方向走行的胼胝体带,形成侧脑室体部与额角的内侧壁;大脑皮层发育异常,可呈脑回肥厚、多微脑回及灰质异位症等;胼周动脉和大脑内静脉向两侧分离;海马发育不良,伴开放扩张形颞角,部分病例中还可见到海马连合增大,酷似胼胝体压部。正常人胼胝体与脑组织的前后径之比 ≥ 0.45 ,胼胝体发育不全者 < 0.3 。合并其他畸形时,MRI 可见相应征象。

第二节 颅内中线脂肪瘤

颅内中线脂肪瘤,1856年由 Rokitansky 首报。在胎儿神经管闭合过程中,如果夹入了异常的中胚层脂肪,即可引起颅内中线结构的脂肪瘤。

【病因病理】 病因不明,属神经管闭合畸形,与遗传、感染、中毒、药物等因素有一定关系。最常见于胼胝体膝部,且比较小。偶可较大,累及整个胼胝体。还可见于四叠体池、鞍上池、脚间池及桥小脑角池。

颅内中线脂肪瘤的 30% 为胼胝体脂肪瘤,而胼胝体脂肪瘤的 50% 与不同程度的胼胝体发育不全有关。实际上,胼胝体发育不全很少并有脂肪瘤。约 1/4 的胼胝体脂肪瘤患者在脉络丛可发现第二个脂肪瘤。

胼胝体脂肪瘤也称半球间裂脂肪瘤,可有周边钙化,常有重要血管穿过,11% 合并皮下脂肪瘤。

【临床表现】 主要为癫痫,痴呆,精神迟钝,头痛或偏瘫。癫痫是最常见的症状,是由于脂肪瘤周围的纤维结缔组织浸润了邻近的脑组织所致。

脂肪瘤占位效应不明显,有时可包绕邻近血管,或影响脑脊液通路而导致脑积水。

【CT 和 MRI 表现】 由于特殊的发病部位及很低的密度,CT 易于诊断脂肪瘤。

较大的脂肪瘤壁上可见致密的线形钙化影,这一征象仅见于胼胝体脂肪瘤,而不见于其他部位的脂肪瘤。

MRI 图象上,脂肪瘤具有特征性的信号强度,胼胝体以及其他部位的中线脂肪瘤有其特定的位置,MRI 诊断并不困难。包绕血管时可见血管扩张,唯在显示脂肪瘤边缘钙化方面较 CT 差,但 MRI 可显示伴发的其他中枢神经系统畸形,是中线脂肪瘤的首选影像学检查手段之一。

第三节 Dandy-Walker 综合征

Dandy-Walker 综合征 (Dandy-Walker Syndrome), 也称 Dandy-Walker 畸形, Dandy-Walker 囊肿, 或四脑室中、侧孔先天性闭塞。它是指一组先天性后脑发育畸形, 包括: (1) 脑积水; (2) 小脑蚓部发育不全或不发育; (3) 巨大后颅凹囊肿与扩大的四脑室相通。

一般认为, 本病是 Sutton 于 1887 年首报的。1973 年 Costa 等在回顾了关于这类畸形的有关文献后, 提出是 Virchow (1863 年) 和 Tusari (1891 年) 第一次报告了本病的各种畸形。1914 年 Dandy 和 Blackfan 以及 1921 年 Dandy 发表了关于该病的论著, 对畸形的临床和病理进行了全面的论述, 提出四脑室流出孔的闭塞引起了畸形。Taggart 和 Walker (1942 年) 进一步阐述了疾病的发病机制, 支持 Dandy 提出的发病假说。1954 年 Benda 提出论点反对 Dandy-Walker 综合征关于四脑室流出孔闭塞的发病假说, 认为这导致了发病机制解释的简单化和机械化。

【病因病理】 Dandy-Walker 综合征的病因不明, 与遗传、感染、化学性或多种因素有关。畸形的发生时间不清, 有认为系胚胎 6~7 周发育异常所致, 也有认为胚胎 5~12 周或 16~20 周。

Dandy-Walker 综合征的发病机理尚不清楚, 已提出的各种假说从理论上包括: 四脑室流出孔闭塞; 前髓帆发育不良 (胚胎期第四脑室顶部); 四脑室正中孔延迟开放; 小脑半球和四脑室发育受损等。

四脑室流出孔闭塞说过于简单, 不能全面地、正确地解释畸形的胚胎学基础。并不是所有病例都有流出孔的阻塞, 研究发现几乎全部病例都有不同程度的一个、两个或所有流出孔的开放, 气脑造影时, 经腰蛛网膜腔注射空气, 气体充满后颅凹囊肿的现象并不少见。

Dandy-Walker 综合征的发病机制假说应包括以下几种胚胎

瘤、畸胎瘤,以及脑回肥厚、灰质异位、多微脑回等,约 25%病例合并骨骼畸形。

【临床表现】 大多数患儿 2 岁以前出现症状,常因运动发育迟缓而就医。一些患儿表现为兴奋性增强、头痛、呕吐等颅内压增高症状。头颅扩大以枕部显著,前后径增宽。眼震,可有外展神经麻痹。步态蹒跚,严重者可出现痉挛状态,双侧 Babinski 征阳性。可因延髓呼吸中枢受干扰致呼吸衰竭而死亡。年长儿童可出现共济失调和宽基步态。

【CT 和 MRI 表现】 CT 可见小脑蚓部体积变小或缺如,小脑半球分离、体积明显缩小,四脑室向后囊状扩大并与扩大的枕大池相连,形成巨大的脑脊液密度样囊肿,脑干受压向前推移,桥池、延髓池、桥小脑角池和四脑室侧隐窝消失,后颅凹扩大,枕骨变薄,天幕上移。脑池造影 CT 可显示导水管狭窄,三脑室、侧脑室扩大,天幕、横窦和窦汇向上抬高移位。

MRI 所见与 CT 相符,可见后颅窝极度扩大伴横窦及窦汇抬高,超过人字缝。窦汇与人字缝的关系逆转有助于鉴别 Dandy-Walker 综合征与其他后颅凹囊肿,后者不引起这种关系逆转;天幕的上抬在冠状和矢状面上显示尤清;巨大囊肿占据了后颅凹中线的绝大部分,并与扩大的四脑室相通;程度不同的脑积水征象,如两侧脑室和三脑室的扩大;矢状面上还可见导水管扭结不通。在显示伴发的颅脑畸形方面 MRI 优于 CT。

Dandy-Walker 畸形的 MRI 表现还有:(1)巨脑症伴脑积水;(2)后颅凹扩大,伴舟状头及岩锥的压迫性侵蚀;(3)天幕超过人字缝,伴有天幕切迹加宽,近于垂直;(4)小脑下蚓部缺如;(5)由于四脑室扩大及后方的囊腔推挤,小脑上蚓部向前上方移位,进入天幕切迹;(6)小脑半球发育不良;(7)球状四脑室突入小脑后方,推压小脑半球前移,压迫岩锥;(8)小脑后部的中间隔缺如(典型 Dandy-Walker 囊肿);(9)小脑后部中间隔尚存(变异型 Dandy-Walker 囊肿)。

小脑后部的蛛网膜囊肿(蚓部存在、移位,但四脑室形成正常)

和大枕大池(蚓部和小脑半球正常)可能是 Dandy-Walker 综合征的轻度表现。所谓 Dandy-Walker 变异和大枕大池,可为一系列后颅凹囊性畸形的一部分,不必给予单独命名。

第四节 全前脑畸形

全前脑畸形(holoprosencephaly),也称前脑无裂畸形(prosencephaly),是胚胎发育过程中,前脑发育障碍引起的一组复杂的颅脑与面部畸形。本病由 Rudius 于 1588 年首报。1882 年, Kundrat 曾以无嗅脑畸形(arhinencephaly)命名这类疾病。而实际上,本病几乎累及幕上所有结构。

【病因病理】 病因不明,畸形发生于胚胎 4~8 周,部分病例为常染色体显性和隐性遗传,男女发病率相等。

妊娠 4~8 周,原始前脑经过分裂与憩室化,形成端脑(大脑半球)、间脑(丘脑和下丘脑)并分化出脑室系统。其过程发生障碍,即引起前脑无裂畸形。全前脑畸形根据脑分裂的程度分为三种形式:无脑叶型、半脑叶型、脑叶型。

1. 无脑叶型 (1)最严重的形式;(2)小圆球形脑,中央单脑室;(3)丘脑融合;(4)正常中线结构如大脑镰、胼胝体均缺失。(5)50%以上伴多处颅面畸形;(6)周围脑组织的数量少;(7)常伴有色觉染色体异常(三体,13 和 18 三体最常见);(8)结果总是死亡。

2. 半脑叶型 (1)单脑室,但枕、颞角存在;(2)残存的大脑镰和半球间裂;(3)丘脑融合,并凸入侧脑室腔内;(4)面部轻度畸形或正常。

3. 脑叶型 (1)前脑的分裂近乎完全,但前部半球间裂较浅;(2)脑室系统形态良好;(3)透明隔缺如;(4)大脑镰存在;(5)视泡和嗅球可能发育不全。

4. 视隔发育不全 (1)1956 年由 de Morsier 首报,也称 de Morsier 综合征;(2)是脑叶型前脑畸形的轻度形式;(3)透明隔缺如;(4)视神经和视交叉细小(在 MRI 上仅 50%的病人能看

到);(5)垂体柄可表现增粗(2/3 有下丘脑垂体功能障碍);(6)脑裂畸形占 50%。

前脑无裂畸形常伴发面部中线结构畸形,如独眼畸形、头颅发育不全畸形、猴头畸形、中线唇裂,以及眼距过窄等。但轻型者不一定伴发中线性面部畸形。其他伴发畸形还有三角头畸形、胼胝体发育不全、脑膜脑膨出以及 Dandy-Walker 畸形等。

【临床表现】 前脑无裂畸形是中枢神经系统最常见的畸形,临床之所以少见,是由于婴儿多数死于流产或出生后不久。无脑叶型和半脑叶型患者一般活不到婴儿期,而脑叶型和视隔发育不全者可活到成年期,常表现出各种神经精神症状,如运动发育迟缓、智力低下、精神迟钝等。视隔发育不全患者则表现为癫痫发作、视盲、尿崩症以及其他下丘脑功能障碍等,女性发病率为男性的 3 倍。

【CT 和 MRI 表现】 各型的 CT 和 MRI 表现依据畸形的轻重程度而各不相同。

1. 无脑叶型 是最重的一型前脑畸形,几乎均合并明显的中线性颅面畸形。原始前脑根本未分开或分裂甚少,仅有一个大的位于中线的脑室,代表未分开的侧脑室与三脑室。大脑前部的灰质较薄,后部可见脑脊液囊腔,但无大脑镰、胼胝体及透明隔,后颅凹结构正常。CT 和 MRI 能准确地显示单脑室、背方囊腔及胼胝体发育不全。单脑室在冠状面上显影最好,背方囊腔及胼胝体发育不全在矢状面上显示良好。MRI 还可显示半球间裂与大脑镰完全缺如,单侧无脑叶常呈盾形,胼胝体缺如,鞍上单脑室呈马靴形,三脑室缺如,上、下矢状窦和直窦缺如,伴大脑内静脉缺如,单大脑前动脉伴大脑中动脉发育不良等。

2. 半脑叶型 畸形程度较无脑叶型轻,但其基本病理改变相同。中央单脑室较小,已初步形成了额角和枕角。胼胝体、大脑镰、透明隔仍缺如。大脑半球和丘脑仍互相融合,但后部的半球间裂业已形成,已可见三脑室。面部畸形不严重,仍可见腭裂。嗅球与嗅束缺如或发育不良。

CT 和 MRI 可见大脑后部半球间裂,大脑镰及有关硬膜已部

分形成,胼胝体仅具雏形,或未发育。侧脑室颞角、枕角部分可辨,三脑室初步形成,脑深部静脉发育尚差,形态异常。

3. 脑叶型 CT 和 MRI 可见近乎完整的半球间裂及大脑镰。在浅的半球间裂以下,即额下回区,双额叶部分融合,灰、白质直接相连。侧脑室体部狭窄,枕角和颞角发育良好,双额角融合成方形,伴透明隔缺如。脑叶型的 CT 和 MRI 表现比无脑叶或半脑叶型要轻微得多,虽然可见轻度中线缺陷,但一般均无面部畸形。病人均有明确的侧脑室,丘脑被发育完好的三脑室分开。侧脑室常扩张。额角顶部扁平或呈方形,冠状面 CT 和 MRI 均显示良好。透明隔一般缺如,但大脑镰和胼胝体至少已部分形成。半球间裂形成,但仍有残存的脑叶融合现象,常发生于半球前部及扣带回处。

4. 视隔发育不全 CT 和 MRI 可见透明隔缺如,侧脑室及三脑室中度扩大,双额角上方呈方形,尖端向下。视神经和视交叉小,三脑室视隐窝扩大,视交叉位置异常,常呈垂直状而非正常的水平状。以矢状面和冠状面图象显示最清。

第五节 脑沟形成不良和神经元移行障碍

脑沟形成不良和神经元移行障碍畸形发生于 2~4 月的胎儿。在神经元移行过程中,局灶性紊乱可导致裂脑(脑裂畸形);移行障碍也可引起灰质异位,皮层肥厚、平坦或皱折过多,导致脑沟、回发育异常。

【病因病理】 病因不明,可能与遗传及多种致病因素有关。

1. 脑裂畸形(schizencephaly): 是最严重的神经元移行异常。衬有灰质的裂隙从脑室到蛛网膜下腔,贯穿大脑半球。可发生于大脑半球的任何部位,以位于中央前回和中央后回区多见。单侧性或双侧性病变,常分为两型。

1 型:融合型,也称闭唇型。不常见,多为单侧性病变,位于侧裂旁区。裂隙壁似“闭唇”状相互靠近、“融合”,从大脑半球表面延伸至脑室,有异位灰质内衬,邻近脑组织呈多微脑回改变。

Ⅱ型:非融合型、开放型,亦称开唇型。多见,多为双侧性病变,裂隙壁分开如“开唇”状未融合,双侧对称,内衬皮层,常位于侧裂,局部灰质发育异常(多微脑回、脑回肥厚等)。

脑裂畸形常合并其他中枢神经系统畸形,如80%~90%的病例有透明隔缺如。

2. 无脑回畸形(lissencephaly): 大脑皮层表面光滑无沟回,也称光滑脑。尽管不一定完全无脑回,常有脑回数目减少,脑实质少而脑室大,皮层神经元排列紊乱,常伴灰质异位、脑回肥厚和多微脑回。

3. 灰质异常

(1) 脑回肥厚(macrogymria): 也称巨脑回,脑回肥大。脑回异常增宽,皱折减少,表现为宽、平、厚的脑回。与正常脑回相比只是程度上的差异,一般无胶质增生,可为局灶性或弥漫性,多为一侧性。

(2) 多微脑回(polymicrogyria): 约发生于妊娠5月,为皮层分子层分离障碍所致,脑回小且数目增多,以皮层表面多数浅凹为特征。由于脑回很小,不易与无脑回或脑回肥厚相鉴别,但多微脑回常有白质内胶质增生,可作为与脑回肥厚的一个鉴别点。本病也称多发小脑回或多小脑回,因易于与小脑病变混淆,现称多微脑回。

(3) 灰质异位症(heterotopia): 理论上推测是神经增殖阶段晚期的结果,神经母细胞增殖分化后,从脑室周围区向周边移行障碍。板层异位是带状皮层下灰质,位于半卵圆中心。

【临床表现】 脑沟形成不良和神经元移行障碍的临床特征大致上与畸形的程度相符合。如脑小畸形,去皮层状态,对环境无感知力,运动发育迟缓,严重的智力障碍等。癫痫也是一个最常见的临床症状。根据病变部位的不同,可有局灶性神经缺失症状。

【CT和MRI表现】

1. 脑裂畸形 横跨大脑半球的脑裂为本病的特征。CT表现为大脑半球表面双侧或单侧的裂隙,从脑表面延伸到室管膜下区,

并可见脑皮质沿裂隙内折,分布于裂隙两侧。侧脑室外侧壁常见一局限性峰状突起,与裂隙相连。I型融合性脑裂CT可表现阴性,II型非融合性脑裂CT可显示或部分显示。

MRI显示本病更为清晰,可显示脑灰质内衬的脑裂直抵侧脑室,脑裂与侧脑室的连接、脑裂附近的脑回肥厚和多微脑回、室管膜下的异常灰质等。较大的脑裂畸形可根据具有灰质内衬而与脑室穿通畸形相区别。MRI在显示脑裂畸形伴发的其他中枢神经系统畸形方面也优于CT。

2. 无脑回畸形 CT和MRI均可显示大脑半球表面光滑,脑沟缺如,表面为数个宽阔、平坦、粗大的脑回。脑皮质厚,白质薄,灰白质分界面异常平滑,无白质向灰质内突出。岛盖部分或完全缺如。大脑侧裂明显增宽、变浅,致脑呈“8”字形。脑室常常扩大,蛛网膜下腔明显增宽。胼胝体可能发育不全,部分或全部缺如,也可出现Dandy-Walker畸形和不同程度的脑干、小脑萎缩。

3. 灰质异常 CT扫描可无阳性发现,MRI可清晰显示脑回肥厚,多微脑回和灰质异位的各种征象,与其病理特征相符合。异位灰质的信号强度与正常灰质相同,但部位及形态结构异常。

第六节 脑穿通畸形

脑穿通畸形(porencephaly),也称孔洞脑,有先天性和获得性之分。先天性者是胎儿期由于脑破坏所造成的脑组织局部丧失。获得性者是由于外伤、感染、缺氧、血管疾病引起正常脑组织坏死液化。

【病因病理】 病因不明,与胎儿血管闭塞或发育畸形有关。先天性者胚胎发育时大脑半球内部形成了异常空洞或囊肿,并与脑室或蛛网膜下腔相通。孔洞大小和形态不一,多个孔洞常对称,脑表面小孔洞有明显血管形成,软脑膜退缩,脑回小。大孔洞脑皮质上可见洞口,孔壁为胶质疤痕,不含神经细胞。呈AD遗传,不能排除AR可能。

【临床表现】 脑穿通畸形的临床表现主要依病变范围而定。婴幼儿起病,男女患病率相等。运动障碍从单瘫到严重偏瘫。病变为双侧性时可出现假性球麻痹。累及基底节可在出生后数周内出现张力减低,继之一年左右常有手足徐动。还可有双侧痉挛、生长和发育迟缓、癫痫发作和脑积水等。

【CT 和 MRI 表现】 CT 可清楚显示脑实质内巨大的畸形囊肿,密度与脑脊液相同,边界清楚,与脑室系统或蛛网膜下腔相通,可为单侧或双侧性,多位于额后、顶前。同侧脑室一般也相应扩大,呈负占位效应,静注造影剂后囊肿不强化。在 MRI 横断面、冠状面 T₁ 加权图象上,病变多位于额后顶前叶,可见信号强度与脑脊液一致的囊腔,呈楔形,外宽内窄,灰、白质均累及,中线结构偏向患侧,上述囊腔与脑室、脑沟交通,囊腔邻近脑组织信号无异常,但脑回较健侧相应部位薄。

第七节 透明隔发育异常

透明隔是两侧侧脑室间的间隔,如在胚胎期融合不全,即产生一个潜在的间隙(透明隔腔,即五脑室)。透明隔发育异常可单发,或伴发于其他中枢神经系统畸形。

【病因病理】 透明隔腔在 8 个半月以前的胎儿中全部存在,并存在于 82% 的新生儿中。透明隔间腔向后扩展即形成 Vergae 腔(韦氏腔),即六脑室,Vergae 腔是胼胝体和穹窿之间海马连合的闭合不全。研究发现,透明隔腔和韦氏腔在 1 周岁以下的发生率为 10%,随年龄增长,其发生率逐渐下降,2~5 周岁时为 5%~6%,5~9 周岁时为 2.7%,10~14 岁为 2.3%。目前尚未发现透明隔腔和韦氏腔与神经性功能损害之间有统计学的相关联系。国内沈天真认为透明隔发育异常包括透明隔腔、Vergae 腔、透明隔囊肿和透明隔缺如。

【临床表现】 临床可无异常表现,也可出现一些非特征性症状,如锥体束征阳性、癫痫等。透明隔缺如者,可伴智力发育异常。

【CT 和 MRI 表现】 CT 和 MRI 均可显示透明隔形态。透明隔腔形成,腔内含有脑脊液,腔壁平行或内凹,间距一般不超过 0.5cm。当透明隔腔由于侧脑室室间孔闭塞,脑内液体增多,压力增高时则成为透明隔囊肿,此时囊肿壁多向外凸,有学者认为其间距大于 0.5cm 时,应考虑透明隔囊肿。Vergae 腔紧接在透明隔腔之后,位于胼胝体以下,两侧为穹窿后板和海马连合,后方为胼胝体压部。透明隔缺如表现为两侧脑室间隔缺如,两侧脑室融合成单脑室畸形,常伴有其他中枢神经系统畸形。

第八节 脑小畸形

脑小畸形(microencephaly),也称小脑症(micrencephaly),小头畸形或脑小症。根据伴或不伴其他畸形分真性和假性两种。均包括遗传、环境和原因不明三类情况。由遗传决定者为原发性小头畸形。小头畸形指头围比同年龄同性别正常小儿平均值低 3 个标准差以上。成人脑重量小于 900 克也可认为异常。

【病因病理】 病因不明,发病率约 2.5/10 万,呈常染色体隐性遗传,也有报道为常显遗传的类型。

病理突出表现为脑小,重量为正常脑的 1/4~1/3,额回小且融合,枕叶不能遮盖小脑,岛盖发育不全而致脑岛裸露。脑回结构简单,可见脑回肥厚、多微脑回等,脑皮、髓质体积比尚属正常。

【临床表现】 出生时头小,头颅外形特殊,前额狭而后倾,顶尖,枕扁平,与发育完整的面骨形成强烈对比。鼻梁低,耳大,头围在同龄儿头围平均值的 3 个标准差以下。矮小,身高和体重也低于同龄儿正常值下限。偶见头皮变厚,有褶皱如同脑回,称回状头皮(cutis verticis gyrata)。85% 患儿发型异常,额发际后掠,顶部发螺状不明显。中、重度智能低下,情绪多不稳,口齿不清。神经体征常见运动性共济失调伴轻度痉挛,锥体束征阳性,偶有惊厥发作。部分患儿肌张力增高,手足徐动样多动。

【CT 和 MRI 表现】 由 CT 扫描来估测真实的头颅大小有一定困

难。首先应依据临床头径测量的结果,然后 CT 扫描可提示脑过小的潜在病因。

轻度脑小畸形 CT 可无阳性发现,病变较明显时 CT 可显示脑室系统扩大,蛛网膜下腔也可扩大,表现为脑池、脑沟的增宽。脑皮质光滑,缺乏脑沟、脑回。病变严重者可合并胼胝体发育不全、透明隔发育异常、脑穿通畸形等。脑小畸形时颅腔缩小,以前额较明显。颅板较厚,板障增宽,颅骨内板平坦光滑。

MRI 可见患儿头颅小于正常,有时可见前囟和骨缝提前闭合,脑容积明显缩小,但无异常信号,脑室和蛛网膜下腔扩大,对伴发的其他脑部畸形显示尤佳。MRI 对脑组织的灰、白质分辨优于 CT,对脑室和蛛网膜下腔的显示更为清晰,但对颅骨结构的显示却不如 CT。

第九节 脑大畸形

脑大畸形(macrocephaly),也称头大畸形,又称巨脑症(megalencephaly)。1900年由 Fletcher 首报,是指脑重 ≥ 1600 克,但体积正常或伴有轻度的侧脑室扩大。1972年,DeMyer 认为,巨脑症应包括脑体积过大和质量过重两种情形,并将之分为解剖型和代谢型巨脑症。解剖型指脑细胞体积或数目大于正常,但无颅压增高,可伴有软骨发育不全、神经纤维瘤病、结节性硬化和 Chiari 畸形等;代谢型是指由于异常代谢产物的积蓄,脑细胞体积增大,颅内压增高,部分患者可伴有白质发育不良、家族性黑矇性痴呆、神经节苷脂沉积症、粘多糖贮积病等。

【病因病理】 病因不明,为先天性大脑皮质增厚及神经胶质细胞增生,与遗传因素有关。

出生时脑重即可达 1600 克,或生后头颅迅速增大,头围超过正常同龄人平均值 2 个标准差以上。皮质和白质均肥厚,可有髓鞘发育不良,脑室系统一般不扩大,无脑积水。

【临床表现】 儿童期发病,临床常伴有癫痫和智能低下,头颅周径

增大,外形似先天性脑积水头颅,但无眼球下斜征象(落日征),常有视力和听力障碍,约半数病儿发生惊厥。体格瘦小,运动发育迟缓。

【CT 和 MRI 表现】 CT 和 MRI 可显示头颅较正常小儿明显增大,颅腔扩大,大脑皮层肥厚,脑室正常或轻度扩大,脑组织的 CT 密度和 MRI 信号强度无异常表现,有时 MRI 可见脑白质信号强度弥漫性轻度增高,但无局限性异常信号,中线结构居中,蛛网膜下腔不扩大,前囟较大,闭合延迟,颅板较薄。

(秦志宏 张伟国 龚学庆)

第五章 先天性脑肿瘤

第一节 概 述

脑肿瘤是中枢神经系统的常见疾病,可发生于任何年龄,以20~50岁最多见。成年人以大脑半球胶质瘤最常见,其次为脑膜瘤、垂体腺瘤及听神经瘤;儿童则以髓母细胞瘤最多见,其次为颅咽管瘤及室管膜瘤。颅内先天性肿瘤约占颅内肿瘤的1.01%~10.5%,主要有颅咽管瘤、表皮样囊肿及皮样囊肿、畸胎瘤、脊索瘤和脂肪瘤等。多为胚胎原始细胞在发育期间异位,遗有残余组织而后发展形成。

发生异常的肿瘤包括:原发性生殖细胞的肿瘤(生殖细胞瘤和畸胎瘤)、表皮样囊肿和皮样囊肿、脂肪瘤(最近有些学者认为脂肪瘤实际上是一种畸形,而非真正的肿瘤)、神经上皮的肿瘤(颅咽管瘤和 Rathke 囊肿)和错构瘤等。

一、生殖细胞肿瘤

(一) 发病率

(1) 占有原发性颅内肿瘤的1%~2%。

(2) 占儿童原发性脑瘤的2%~4%。

(二) 年龄和性别

(1) 男性明显多于女性(男女比可高达10:1)。

(2) 发病曲线高峰为10~20岁。

(三) 部位

1. 松果体占60%~80%

2. 其他(所谓异位生殖细胞瘤)

(1) 鞍上占20%~30%。

(2) 基底节或丘脑少于 5%。

(3) 多发(常为松果体区及鞍上)占 10%。

(四) 病理 原发性颅内生殖细胞肿瘤的两种主要类型:

1. 生殖细胞瘤

(1) 占生殖细胞肿瘤的 60%。

(2) 组织学上与睾丸精原细胞瘤及卵巢无性细胞瘤完全相同。

(3) 松果体为最常见的发生部位;在这个区域的肿瘤中,生殖细胞瘤占 50%以上。

2. 畸胎瘤组

(1) 占生殖细胞肿瘤的 20%。

(2) 三种亚型:①胚胎癌和内胚窦(卵黄囊)瘤。②畸胎瘤:含有 2 个或 3 个胚层组织,变化各异;可由原始的神宫外胚层、中胚层或外胚层衍生物组成;可能为组织(像软骨、骨、脂肪或头发)成熟过程的中间步骤;也可能是分化成熟或“器官样的”肿瘤,如神经的、呼吸的或胃肠道的,或是混合的。“恶性畸胎瘤”有各种含义,但通常认为是更原始的或不分化的畸胎瘤,而“良性”者则为分化成熟型。 α -胎蛋白和人绒毛膜促性腺激素(β 亚型)免疫化学试验常为阳性。③绒毛膜癌:罕见,由滋养层细胞组成,免疫化学试验示有人绒毛膜促性腺激素。

(3) 颅内畸胎瘤的部位:①最常见部位为松果体。②其他:鞍上或三脑室,偶见四脑室。

3. 混合型(生殖细胞瘤和畸胎瘤两者共存) 占生殖细胞肿瘤的 20%。

(五) 影像学

1. 生殖细胞瘤

(1) CT:①松果体或鞍上区的边界清楚团块,常累及漏斗(很少累及基底节)。②CT 平扫,80%为高密度。③钙化占 80%。④大多数病例能明显均匀一致地被增强。

(2) MRI:① T_1 WI 为等信号, T_2 WI 为等至稍高信号(相对灰

质);可见小囊或坏死灶。②明显增强,但常不均匀。③增强 MRI 能很好显示转移灶(直接局部蔓延或弥散的脑脊液种植)。

2. 畸胎瘤

(1) CT:①非均一的,常伴钙化、脂肪和囊变的实性团块。②通常不增强或轻微增强。

(2) MRI:①T₁ WI 为非均匀低信号(如有脂肪则为高信号灶),T₂ WI 多为非均匀高信号。②恶性畸胎瘤浸润较局限(如顶盖、丘脑)并常有脑脊液转移。

3. 内胚窦瘤、绒毛膜癌和混合型生殖细胞肿瘤 CT 和 MRI 表现均为多变的,没有特异性。

4. 松果体区肿瘤 影像学所见为非特异性的,仅凭 CT 或 MRI 既不能判定其组织学特征,也不能决定是否恶性。

二、表皮样囊肿,皮样囊肿

表皮样囊肿与皮样囊肿比较

表皮样囊肿	皮样囊肿
较常见	不常见
鳞状上皮	上皮及皮肤附属物
角质蛋白	角质蛋白、脂肪、钙化
偏中线倾向(CPA、中颅窝)	位于中线(小脑蚓部、四脑室)
影象上更像 CSF	更像脂肪
向邻近的 CSF 腔隙蔓延生长	可破裂,弥漫种植于蛛网膜下腔和脑室

(一) 表皮样囊肿

1. 发病率 表皮样囊肿约占原发性颅内肿瘤的 1%,但占桥小脑角肿瘤的 7%~9%。

2. 年龄 发病曲线高峰 30~60 岁。

3. 部位(通常不在中线) (1)桥小脑角(最常见)。(2)垂体旁。(3)中颅窝。(4)颅骨板障。(5)脊髓(所有水平,伴或不伴皮肤

缺损或皮毛窦)。

4. 病理 (1)不规则形,外表呈菜花样,脱落上皮碎屑充填囊腔,鳞状上皮及角化结缔组织构成囊壁。(2)向脑脊液腔隙蔓延生长,并包绕血管。

5. 影象学

(1) CT:①低密度(近 CSF 密度)分叶状团块。②可有钙化,但不常见。③增强少见。

(2) MRI:①一般类似 CSF 的信号; T_1 WI 为低信号, T_2 WI 为高信号。②偶尔为短 T_1 (CT 上也可表现为低密度,CT 值呈脂肪样改变)肿瘤。

(二) 皮样囊肿

1. 发病率 颅内皮样囊肿少于表皮样囊肿;脊髓则正相反。

2. 发病年龄 脊髓内的皮样囊肿发病在 20 岁以前,颅内的发病在 20~50 岁。

3. 部位(多在中线) (1)鞍旁区。(2)后颅窝(小脑蚓部,四脑室)。(3)腰骶部。

4. 病理 (1)平滑、分叶团块,鳞状上皮内膜及皮肤附属物。(2)常见脂肪或钙化。(3)脊柱和枕部病变可见皮毛窦。

5. 影象学

(1) CT:①中线部边界清楚团块。②脂肪密度。③不被增强。④蛛网膜下腔和脑室内可见脂肪(来自破裂处),有皮毛窦。

(2) MRI:①像脂肪的信号(短 T_1 、短 T_2)。②皮样囊肿本身不像表皮样囊肿那样蔓延生长(向 CSF 腔隙)。③可见破入蛛网膜下腔。可见颅底缺损,间接提示小皮毛窦通道的存在。④如无感染,不被增强。

三、脂肪瘤

(一) 发病率 占原发性颅内肿瘤的 1% 以下。

(二) 年龄 所有年龄均可发病。

(三) 病理 可能并非真正的肿瘤,而是一种原始的脑膜组织的畸形。由脂肪组织、不同含量的血管成分、胶原与肌纤维、神经胶

质细胞组成。常见钙化及骨化。50%以上合并其他脑畸形。

(四) 部位 颅内脂肪瘤多原发于中线。半球间占 45%(常伴有部分或完全的胼胝体发育不全),四叠体和小脑上池占 25%,鞍上和脚间池占 14%,桥小脑角占 9%,侧裂池占 5%。

(五) 影像学

1. CT (1)脂肪密度团块。(2)胼胝体脂肪瘤常合并胼胝体发育异常(部分或完全)。(3)弧形或结节样钙化。(4)不被增强。

2. MRI (1)脂肪信号(T_1 WI 呈高信号, T_2 WI 呈低信号)。(2)化学位移伪影。(3)1/3 以上的病变含有颅内血管及神经。

四、神经上皮肿瘤

(一) 颅咽管瘤

1. 发病率 (1)占原发性颅内肿瘤的 3%。(2)占儿童原发性颅内肿瘤的 9%(占幕上肿瘤的 15%,鞍上肿瘤的 50%)。

2. 年龄 (1)半数发病于 20 岁以前(曲线高峰 10~14 岁)。(2)第二个高峰在中年(30~60 岁)。

3. 部位 (1)鞍上和鞍内同时受累的占 70%。(2)鞍上的占 20%。(3)鞍内的占 10%。(4)三脑室的不到 1%。

4. 病理 (1)确切的原发部位不清,但可能为 Rathke 囊的残余。(2)上皮细胞构成囊腔,内含各种成分(如角蛋白、胆固醇、血液成分)。(3)常有钙化。(4)可形成分叶上皮,广泛浸润及包绕脑组织,25%伸展至前、中、后颅窝。

5. 影像学

(1) CT:①多叶状蝶鞍或鞍上占位,可为囊性或实性。②钙化占 90%。③囊变占 90%。④90%被增强(由结节至边缘增强类型各异)。

(2) MRI:依囊内容物不同,信号极多变(T_2 WI 为高信号, T_1 WI 信号多变,也常呈高信号)。

(二) Rathke 囊肿

1. 发病率 尸解中为 13%~33%(大多数为偶然发现)。

2. 年龄 任何年龄。

3. 部位 2/3 位于鞍内,1/3 位于鞍上或两者均累及。

4. 病理 可能发生于 Rathke 囊(远端部与中间部之间上皮残留的凹口)。囊内含各种成分,衬以柱状上皮。

5. 影像学:

(1) CT:鞍上或鞍内囊性占位,不被增强。

(2) MRI:多变,但 T₁ WI 常为等或低信号,T₂ WI 为高信号。

五、错构瘤

错构瘤是一种变异,为非新生的错构组织堆积。偶在异位时表现为神经元组织的聚集(如“鼻胶质瘤”,是一种非胶质瘤的肿瘤,是纤维胶原组织和血管结缔组织的错构混合物)。除了错构瘤合并结节性硬化和神经纤维瘤病外,最主要的颅内错构瘤位于下丘脑(灰结节错构瘤)。其特征为:

1. 发病率 罕见。

2. 年龄及性别 常为男孩(2 岁以下),有性早熟,抽搐较少见。

3. 部位 灰结节(前为视交叉与漏斗,后为乳头体)。

4. 病理 过度生长的错构神经元组织。

5. 影像学

(1) CT:①鞍上圆形占位。②与脑等密度。③不被造影剂增强。④囊变罕见。

(2) MRI:①漏斗与乳头体之间蝶鞍的或大脑脚的(“领扣”)团块。②所有脉冲序列上多为等(灰质)信号(在 T₂ WI 上可为稍高信号)。③不被增强。④通常直径小于 2cm,偶尔较大。

6. 斑痣性错构瘤 (见第十六章)

第二节 颅咽管瘤

颅咽管瘤(craniopharyngioma)是最常见的先天性颅内肿瘤,又称鞍上囊肿、垂体管瘤(hypophyseal duct tumor)及垂体区的牙釉质瘤(ameloblastoma)或牙釉质母细胞瘤等,也有人认为即是

Rathke 囊肿。1930 年 McLean 提出命名为颅咽管瘤, 逐渐获得承认而沿用至今。一般认为颅咽管瘤起源于胚胎期原始口腔外胚叶所形成的 Rathke 囊残余的上皮细胞, 发病率约占脑肿瘤的 5%~6%, 约占鞍区肿瘤的 30%。颅咽管瘤从新生儿到 60 岁以上老人均可发生, 但仍是儿童最常见的鞍区肿瘤之一, 50% 以上的颅咽管瘤发生于儿童, 发病的高峰年龄在 5~12 岁, 居儿童鞍区肿瘤的第一位, 在成人仅次于垂体瘤而居第二位。男女相比, 以男性略多 (1.4~1.5:1)。据统计, 在我国和日本, 颅咽管瘤的发病率高于欧美国家。

【病理】 颅咽管瘤界限明显, 可由蚕豆至鹅卵大小, 多为球形, 也可不规则形或结节状。根据组织学形态将其分成四型: (1) 鳞状上皮型; (2) 釉质细胞型; (3) 前两者的混合型; (4) 柱状细胞型。

肿瘤大多为囊性或部分囊性, 完全实质性者较少。囊壁表面光滑, 厚薄不等, 薄者可如蛋壳内膜, 厚者较坚韧。囊壁有多数散在的钙化小点, 为颅咽管瘤重要特点之一。囊肿可为单房或多房, 大小不一, 囊液呈黄褐色并有闪烁漂浮的胆固醇结晶, 或一般蛋白、角蛋白、散在的钙化和骨小梁等。关于肿瘤的起源, 至今尚无定论。目前认为颅咽管瘤很可能源于垂体或其邻近的鳞状细胞小巢。根据剩体学说, 认为它源于 Rathke 囊演变成的颅咽管所残留的鳞状细胞小巢 (正常发育过程中颅咽管应全部消失)。但一系列研究发现幼儿的垂体中不含鳞状细胞小巢, 而年龄大者反而发生率较高, 从而动摇了剩体学说, 并认为鳞状细胞小巢是由于垂体腺细胞的鳞状细胞化生。如是这样, 则本肿瘤被称为颅咽管瘤就不妥了。然而在问题未澄清之前, 我们尚运用传统的概念, 易被大家所熟悉。Pertuiset 将颅咽管瘤依其与鞍隔的关系分成鞍内型、鞍上型、脑室内型和鞍内鞍上型。病变大部分位于鞍上, 其中又多数突入三脑室, 极少数可局限于鞍内, 罕见的病例可见于后颅凹。肿瘤可与周围结构关系密切, 甚至可与颅底大血管粘连。鞍上颅咽管瘤的血供主要来源于大脑前动脉、前交通动脉、颈内动脉或后交通动脉。鞍内颅咽管瘤血液可由海绵窦包裹的颈内动脉小分枝供给。一般认

为大脑后动脉和基底动脉对颅咽管瘤无供血,但若肿瘤近三脑室底部时须注意可有来自大脑后动脉起始部的供血血管。偶而可见发生于鼻腔、蝶窦及蝶骨内的少见部位的颅咽管瘤。鞍上肿瘤多有囊性变,位于肿瘤实质部上方。囊内含有坏死、液化的上皮碎屑及胆固醇结晶。肿瘤实质部常位于肿瘤的后下方,多为结节状,内含钙化灶。

【临床表现】 因肿瘤部位、发展方向、生长速度和年龄大小而有所不同,主要临床表现有:

(一) 颅内压增高症状

临床病人中约 80% 的病人有颅内压增高症状,多见于儿童,可为首发症状。表现为头痛、呕吐、视力进行性减退和视乳头水肿,有时出现外展神经麻痹。儿童颅咽管瘤颅内压增高的症状及体征的发生率明显高于成人,除上述表现外,可有前囟张力增高、头颅增大、颅缝分离及头部叩诊破壶音等。头痛多因颅内压增高,个别可由于肿瘤直接压迫硬脑膜、血管及鞍隔所致。产生颅内压增高的原因主要是肿瘤向上生长侵入三脑室,阻塞室间孔,少数情况下肿瘤压迫还可造成导水管闭塞,从而引起梗阻性脑积水。巨大肿瘤本身的占位效应也是颅内压增高的原因之一。

(二) 内分泌功能紊乱

为肿瘤侵及垂体和(或)下丘脑所致,约 2/3 的病人有内分泌功能紊乱,为儿童颅咽管瘤的特点之一,主要由于肿瘤侵犯或压迫视丘下部及垂体所致。儿童颅咽管瘤的内分泌紊乱表现较成人多见,常表现为尿崩症、身材矮小、肥胖及甲状腺功能减退。成人常表现为垂体功能低下。颅咽管瘤病人内分泌紊乱差异较大,其紊乱程度与肿瘤的大小无肯定关系。常见的内分泌紊乱有:

1. 视丘下部损害的临床表现 常见的有尿崩症(表现为多饮多尿,小儿常有夜间尿床)、脂肪代谢障碍(多表现为向心性肥胖,少数患儿有极度消瘦及肥胖性生殖无能综合征)、嗜睡、体温调节障碍(体温常低于正常,多为 35℃ 左右,也可过高呈“中枢性高热”)。

2. 垂体功能损害的临床表现 主要为肿瘤压迫、侵犯垂体腺和(或)垂体柄导致多种垂体激素分泌不足。儿童多因生长激素(GH)分泌不足致生长发育迟滞,表现为垂体性侏儒症。病儿骨骼发育迟缓,骨骺不融合。患者易于乏力、怠倦、少动、食欲差、皮肤苍白和基础代谢率低下等,与促甲状腺素(TSH)、褪黑激素(MSH)及促肾上腺皮质激素分泌不足有关。

绝大多数患者并非表现出单纯视丘下部或垂体功能的损害,更多见的是视丘下部—垂体功能的联合损害,但以一种表现为主,特别是疾病的早期。儿童就诊时常以综合症状为主。

(三) 视力视野障碍

几乎所有的颅咽管瘤患者都有视力障碍。视力或视野障碍的原因有两种:(1)肿瘤位于鞍上,压迫视神经、视交叉甚至视束,引起视神经原发性萎缩。可有双颞侧偏盲或同向性偏盲。儿童颞侧偏盲常不如成人垂体腺瘤规则。(2)肿瘤梗阻室间孔时可造成颅内压增高,视乳头开始表现为水肿,随后可出现视神经继发性萎缩,视野向心性缩小,晚期可致失明。此外,肿瘤向一侧前颅凹生长时可表现为 Foster-Kennedy 综合征(瘤侧视神经原发性萎缩,伴对侧视乳头水肿)。

(四) 其他

肿瘤向邻近结构扩展,可侵及额叶、颞叶、大脑脚等部位,表现为复视、偏瘫、癫痫发作、眼外肌麻痹、共济失调及精神症状等,成人以视野缺损及垂体功能低下为主,而儿童以发育迟滞及颅内压增高多见。

头颅平片可见鞍区钙化、蝶鞍扩大及鞍背骨质吸收等。儿童颅内压增高时可造成脑回压迹增多而深,以及颅缝分离等改变。

【CT 和 MRI 表现】 CT 平扫时病灶内如无钙化,多数肿瘤呈较为均匀的低密度改变。颅咽管瘤 70%~95%为囊性,多数为单囊型呈圆形或类圆形,少数为分叶状,边界清楚,囊内的 CT 值,依其内容物及其含量不同可从-40~20Hu 不等,当蛋白含量高时 CT 值相对较高。囊壁为等密度或稍高密度,在鞍上池和囊内低密度阴影



病变内含角质蛋白、钙质或散在骨小梁,则在 T_1 和 T_2 加权图象上均呈现为低信号改变。囊性和实质性所构成的混合性病灶,则可兼有上述两种以上的信号特征,表现相当复杂。MRI 在显示病灶的形态、大小和侵及范围等方面优于 CT。

实体性颅咽管瘤偶可表现为长 T_1 和长 T_2 。囊性肿瘤因囊内成分不一而表现各异:(1)液化坏死和蛋白增高者为稍长 T_1 和 T_2 ;(2)液化胆固醇结晶为短 T_1 、长 T_2 ;(3)出血(亚急性或慢性出血)表现为短 T_1 和长 T_2 ,信号强度多低于脂肪。而钙化或骨化则为长 T_1 、短 T_2 。总的讲,MRI 显示钙化率低于 CT。因而儿童 MRI 扫描,表现有鞍区实性或囊性肿物,垂体正常或仅受压而无异常信号者应更多考虑颅咽管瘤的诊断。MRI 在判断肿瘤起源部位、肿瘤囊性成分及肿瘤与周围结构关系等方面优于 CT 扫描。

MRI 图象上囊性肿瘤似下垂的囊袋,囊内主要成分不同,可呈多种不同的信号强度。坏死结构呈长 T_1 及长 T_2 信号;胆固醇结晶呈短 T_1 信号;角蛋白脱屑呈中等 T_1 、长 T_2 信号;正铁血红蛋白呈短 T_1 、长 T_2 信号。为显示颅咽管瘤,多方向成象是关键。

实性者以等 T_1 、长 T_2 信号为主。如有钙化呈低信号;若有囊性部分,同样可以呈囊性肿瘤的多种不同信号。如作 Gd-DTPA 增强扫描,实性部分可有异常对比增强。

【鉴别诊断】

1. 垂体瘤 多见于 15 岁以后,以视力及视野改变起病多见。蝶鞍多有球形扩大,病灶很少钙化,MRI 上常呈等信号。

2. 鞍结节脑膜瘤 成人多见,常无内分泌症状,可有鞍结节或前床突骨质改变。病灶内无钙化,MRI 上可见瘤内流空信号,增强扫描后病灶均匀强化。

3. 三脑室前部胶质瘤 常无内分泌改变,病灶无钙化及囊变。

4. 鞍上生殖细胞瘤 多有视力障碍及内分泌改变,尿崩症及性早熟较明显,病灶多无钙化。

5. 视神经和视交叉胶质瘤 与囊性变的视交叉或下视丘胶

质瘤难以鉴别,Gd-DTPA 增强扫描有助于区别,胶质瘤增强较明显。

6. 脊索瘤 有多发性颅神经损害表现,病灶可有钙化,蝶鞍部及斜坡多有广泛的骨质破坏。

第三节 上皮样囊肿

颅内上皮样或表皮样囊肿(epidermoid cyst),又称胆脂瘤、珍珠瘤,1928年 Critchley 定名为上皮样囊肿,约占全部颅内肿瘤的0.2%~2.6%。在胚胎发育的3~5周神经管脱离外胚叶而闭合时,上皮母细胞遗留在神经管内,而后发展形成上皮样囊肿。可见于任何年龄,但以20~40岁多见。肿瘤发生于桥小脑角者约占50%以上,其次为鞍区、颅中窝、脑室内、大脑纵裂、侧裂、四叠体周围和颅骨板障。就诊年龄多为20~50岁,病史3~10年,男性多于女性。

【病理】 大体形态为色泽洁白带有光泽的块状肿瘤,表面呈不规则的小结节状。囊壁各部厚薄不一,深部囊壁常与较大动脉紧密粘连。囊内容为白色或灰白色干奶酪样物质,由脱屑表皮和胆固醇结晶组成,偶尔呈褐色或因感染而含黄绿色液体。与邻近脑组织的分界清楚,血供稀少。

【临床表现】 其临床表现因部位而异:

1. 位于桥小脑角者 主要表现为患侧阵发性三叉神经痛,大多限于第2、3支分布区内。部分病人首发症状为面肌抽搐。患者常有面部轻度感觉减退、角膜反射迟钝、听力下降,少数病人有小脑体征。临床上按其症状又分为两型:(1)单纯三叉神经痛型:多见于青壮年,儿童极少见;(2)桥小脑角肿瘤型:儿童多见。

2. 位于鞍区者 主要表现为视力减退,可有双颞侧或同向性视野缺损。视神经呈原发性萎缩。下丘脑—垂体功能常无影响。

3. 位于颅中窝者 主要表现为患侧嚼肌、颞肌无力及萎缩,伴有该侧三叉神经感觉障碍。可有部分眼运动神经麻痹,偶尔见同

侧耳部皮肤小凹陷或皮毛窦。

4. 位于大脑半球者 多位于大脑纵裂、外侧裂、半球表面,主要表现为局限性癫痫、对侧肢体锥体束征阳性、精神异常及颅内压增高等症状。

5. 位于脑室者 常以单纯性颅内压增高为主要表现。当囊肿继发感染或内容物外漏时可有脑膜炎发作。

6. 位于颅骨者 颅骨表皮样囊肿好发于额眶、颞鳞、枕鳞及人字缝处,近中线部位尤为多见,颞骨岩部也可见到。主要表现为头颅局部肿块。原发于板障者可侵犯颅骨内外板,近中线病灶易于向颅内伸延,内侵型有时可有颅内占位征象。侵入眶内可致单侧突眼。合并感染时局部可有红肿及波动感,张力也较高。严重的化脓性感染可合并脑膜炎甚至脑脓肿。皮肤表面可有炎性破溃形成的经久不愈的流脓窦道。极少数病例可在囊肿内发生鳞状上皮癌,部分病人可同时合并其他先天性畸形,如颅底凹陷等。肿瘤长大后可致颅内压增高。

【CT 和 MRI 表现】 上皮样囊肿的 CT 多呈脑脊液或低于脑脊液密度,少数病例的囊肿密度可稍高于脑脊液密度,CT 值为 2~20Hu,极少数者可有高密度钙化影。病灶形状不规则,周围无脑水肿。增强扫描病灶多无强化或囊壁有强化。脑室内上皮样囊肿常致梗阻性脑积水。

上皮样囊肿在解剖上为典型脑外肿瘤,沿脑池延伸的特点有助于诊断。

绝大多数上皮样囊肿的 MRI 在 T_1 加权图象上呈低信号,信号强度低于脑脊液的信号,在 T_2 加权图象上呈高信号,信号强度不均匀,周围脑组织无水肿,此为典型表现。特征性表现为匍行生长,常顺沿邻近蛛网膜下腔塑形发展,包绕其内血管,占位效应轻微,有的上皮样囊肿可在 T_1 加权图象呈高信号,随着 TR 尤其是 TE 的延长,信号不断升高,直到近乎于脑脊液信号。静注造影剂无异常对比增强。由于该病常发生于颅底或后颅凹,MRI 显示病灶范围及其与周围结构的关系较 CT 扫描为好。

【鉴别诊断】

1. 蛛网膜囊肿 圆形或椭圆形,信号强度与脑脊液同步,信号均匀;上皮样囊肿形状不规则,其信号强度随着扫描时间参数TE的延长而增强,信号不均匀。
2. 囊性畸胎瘤与皮样囊肿 多呈圆形,边缘锐利,含有短 T₁ 信号,壁厚以及可能有钙化,居中线。
3. 垂体瘤及颅咽管瘤 见本章第二节鉴别诊断。

第四节 皮样囊肿

皮样囊肿(dermoid cyst)较上皮样囊肿少见,约占颅内肿瘤的0.04%~0.7%。多见于年青患者,男女性别无差异。

【病理】 外观上与上皮样囊肿相似,但囊壁稍厚,内容物除皮脂样物外,并杂有毛发或其他的皮肤附件,如毛囊、皮脂腺及汗腺。好发于中线部位硬脑膜外、硬脑膜下或脑内,位于颅后窝者占2/3,以小脑蚓部、四脑室较多,位于幕上者较少。病变表面的皮肤上,常有异常毛发、色素沉着及窦道,后者呈条索状,通过颅骨上小孔与囊肿相通,该窦道有时发炎,可致颅内感染,甚至形成脓肿。有时可合并其他先天性畸形(如环枕畸形、内脏转位等)。

【临床表现】 以颅内压增高为多,部分病人有反复发作的脑膜炎史。位于后颅窝的囊肿,可有眼球震颤及共济失调等小脑功能损害体征。位于幕上者,可表现为与相应的上皮样囊肿一样的症状。如在头皮上发现皮毛窦,常有助于帮助诊断。

【CT和MRI表现】 皮样囊肿的脂类成分及钙化更多见,CT扫描上在低密度影象中可有高密度钙化斑。囊肿一般位于脑外,多有脑组织受压,有沿脑池生长的倾向。可经CT脑池造影勾勒囊肿之轮廓及范围。有时在脑室内可见脂肪液面或油滴,为囊肿破裂后内容物进入脑室所致。增强扫描,病灶密度多无改变或仅囊壁强化。皮样囊肿的MRI多呈圆形,边缘锐利,含有短 T₁ 信号,囊肿壁较厚,可有钙化灶的低或无信号影。增强扫描后囊肿壁可有强化。病灶

周围无脑水肿。若合并有皮毛窦时, MRI 可显示窦道的低信号线形影。

第五节 畸胎瘤

畸胎瘤约占颅内肿瘤的 0.3%~0.7%, 多见于青少年, 男性多见。

【病理】 畸胎瘤是由三个胚叶(包括外胚层的神经组织、复层上皮组织及牙齿, 中胚层的骨、软骨、脂肪及结缔组织, 内胚层的消化道腺体及甲状腺等)多种组织形成的肿瘤, 好发于中线附近, 尤以松果体区为多, 约占半数左右, 其次为鞍区、后颅窝、侧脑室和其他部位。多为单发, 少数多发。肿瘤呈结节状或分叶状, 有包膜, 表面光滑, 一般与周围组织粘连不多。一部分为囊性, 囊腔大小不一, 含淡黄色液体、油脂、毛发以及牙齿等结构, 出血区呈红色。肿瘤多为良性, 少数为恶性, 易引起远处播散及种植。

【临床表现】 随肿瘤所在部位不同表现各异。位于松果体区者可与一般松果体瘤相同。位于鞍区者则有视交叉压迫症状, 或并有下丘脑—垂体功能低下。位于脑室者, 除颅内压增高外, 可有邻近结构损害征。头颅 X 线片常有肿瘤钙化斑, 如发现有牙齿或骨骼成分, 则有助于诊断。

【CT 和 MRI 表现】 CT 为高密度或混杂密度影象, 有的可有钙化, 常见脑室系统扩大。注射造影剂后病灶不均一增强。

MRI 图象上, 病变多呈圆形, 因内含三种组织成分而呈低、等、高混杂信号影, 可有无信号的钙化影, 常有较厚之囊壁。

第六节 脊索瘤

脊索瘤是一种少见的先天性肿瘤, 1858 年 Muller 确认本病起源于胚胎脊索结构的残余组织, 从而定名为脊索瘤。约占全部颅内肿瘤的 0.1%~0.6%。男多于女(约 2:1), 任何年龄都可发病, 但

以青中年为多见。颅内脊索瘤约占中枢神经系统脊索瘤的 44%。

【病理】 颅内脊索瘤分布主要沿颅底中线从枕骨大孔至鞍结节,最常见部位为斜坡,其次为鞍旁和鞍区。肿瘤呈不规则的结节状,边界多较清楚,有不完整的包膜,切面为分叶状,色泽灰白或灰红,部分组织似胶冻样或半透明状,可有出血及囊性变,局部可有钙化。瘤组织质软者,含粘液较多,倾向于良性,常常偶然被发现。质硬者钙化较多,肿瘤呈破坏性生长,恶性倾向较大。瘤体多为单发,但偶可有两个肿瘤同时并发。肿瘤向底部广泛侵入所附着的颅骨,引起颅底骨质的明显破坏。个别可有非来自于骨源性的脊索瘤。

【临床表现】 基本特点为缓慢进行性发展的多发性颅神经损害,病程一般较长,可达数年甚至十多年。早期症状常为头痛,为肿瘤缓慢持续侵犯骨膜或硬脑膜所致。颅内压增高症状较少,程度也较轻。颅神经麻痹的表现中,以外展神经最多见,表现为单侧或双侧复视。外展神经麻痹可为病情早期征象。神经系统定位症状,因瘤体部位及发展方向而不同,常可分成三型:(1)鞍区型:向鞍区发展者常累及视交叉、视神经和垂体,而出现进行性视力减退、视野缺损、原发性视神经萎缩。少数病人可有脑垂体功能低下,个别尚有下丘脑受累而出现肥胖、多饮、多尿及嗜睡等。(2)中颅凹型:向鞍旁颅中窝发展者主要出现同侧第Ⅲ至第Ⅺ对颅神经损害症状,其中以外展神经麻痹最多见,视神经损害较鞍区型者少,少数有锥体束征。肿瘤向下发展可突入鼻腔。(3)斜坡后颅凹型:瘤体主要位于斜坡,向颅后窝发展者主要表现为双下肢锥体束征及眼球震颤、共济失调。肿瘤向外上方发展可产生小脑桥脑角综合征。向外下方发展则可出现后组颅神经损害或上颈髓受累症状。

【CT和MRI表现】 CT主要表现为颅底、鞍后斜坡部位圆形或不规则形病灶,平扫呈高、等或混杂密度,边界清楚,病灶内可有多发性散在钙化,颅底池狭窄或封闭,导水管和四脑室后移,病灶区域的骨质破坏。增强扫描后病灶不强化,极少数病灶可呈均匀一致的强化。

MRI特点为长 T_1 (介于脑脊液和脑实质之间)和长 T_2 信号,

但信号强度不均匀,可能与残存骨质或钙化有关。在矢状面成象时,病灶累及中线,侵及斜坡,有助于诊断。MRI 在显示骨破坏方面不如 CT,但有利于鼻咽腔软组织改变的显示。

MRI 可见鞍区、中颅凹底及斜坡处较大的不规则形实性肿瘤,没有明显的周围水肿。 T_1 加权图象呈低信号,其间夹杂多个斑点状的高信号,系出血或粘液变所致; T_2 加权图象上呈不均匀的高信号。邻近骨质有明显的破坏,这在斜坡脊索瘤颇为明显。斜坡皮质骨线状无信号区中断,髓质骨高信号区消失。肿瘤边界清楚,邻近蛛网膜下腔增宽。肿瘤常使脑干向后移位并累及脑干前部。基底动脉与椎动脉常被肿瘤包埋,但不失流空效应。肿瘤常常呈中等度异常对比增强,增强较均匀,但形态不规则。有时,脊索瘤的 MRI 表现与胶质瘤十分相像,增强扫描或许可以加以区分。此时胶质瘤往往显著增强。

尽管 CT 在显示骨质破坏、肿瘤钙化方面较 MRI 优越,但在显示与诊断颅内脊索瘤方面仍以 MRI 为好。MRI 判断斜坡骨髓质是否破坏比 CT 还敏感。由于 MRI 无骨性伪影,对于中、后颅凹脊索瘤的显示是 CT 所不能相比的。MRI 能多方向成象,使脊索瘤与脑干、视交叉、基底动脉等毗邻结构的病理解剖关系得以显示,有利于治疗方案的选择。MRI 的多参数成象特点,赋予脊索瘤更为具体的属脑外肿瘤的定位依据,如 T_2 加权图象上邻近脑池明显增宽等。

【鉴别诊断】 脊索瘤的一个显著特点是对骨组织呈浸润性生长,其生长部位的骨质呈明显破坏。少数病变需要与脑垂体腺瘤、颅咽管瘤、脑膜瘤和鼻咽癌等相鉴别。

1. 垂体肿瘤 见本章第二节。

2. 颅咽管瘤 颅咽管瘤的 T_1 加权图象与 T_2 加权图象信号强度变化幅度大。此外增强较多见,常不引起骨质改变,可与脊索瘤相鉴别。

3. 鼻咽癌 鼻咽癌信号强度较均匀,很少钙化,有显著异常对比增强。

4. 颅底脑膜瘤 很少引起邻近骨质的广泛破坏, T_2 加权图象呈等信号甚至低信号, 具有十分明显的异常对比增强, 与脊索瘤不一样。

5. 软骨瘤 很难鉴别, 唯一有帮助的方法是行 Gd-DTPA 增强 MRI 扫描, 脊索瘤有中度增强, 软骨瘤不增强。

第六节 脂 肪 瘤

颅内脂肪瘤很少见, 1856 年 Von Rokitansky 报道首例胼胝体脂肪瘤, 1975 年 New 和 Scott 首次描述胼胝体脂肪瘤的 CT 表现。临床报告中颅内脂肪瘤占颅内肿瘤的 0.34%~0.46%。多数学者认为颅内脂肪瘤系类似于错构瘤的先天性肿瘤, 胚胎发育过程中, 组织异位畸形, 随人体发育而生长形成的。可见于任何年龄, 以青少年多见, 无性别差异。

【病理】 颅内脂肪瘤好发于神经系统不同部位相连处、含有丰富蛛网膜的部位, 多见于中线部位或中线旁部位。其中以胼胝体部位最多见, 其次为四叠体区、环池、桥小脑角、鞍区视交叉池或漏斗部, 少见于大脑凸面的侧裂或岛叶。瘤体质地中等, 呈脂肪样, 内含较多细小血管网和纤维索, 边界清楚, 与周围组织粘连紧密。常伴有神经管闭合不全畸形, 如脊柱裂、脊膜膨出及骨缺损和胼胝体缺如或畸形等。

【临床表现】 颅内脂肪瘤生长缓慢, 病程较长, 临床上缺乏特征性症状和体征, 一些病人可无临床症状。非特异性症状和体征有: (1) 癫痫: 为该病的最常见的首发症状, 多为癫痫大发作, 50% 的胼胝体脂肪瘤有癫痫发作。(2) 病灶定位症状: 不同部位的颅内脂肪瘤可有相应的定位症状。胼胝体脂肪瘤压迫丘脑下部结构可出现间脑功能损害表现, 如有低钠血症、肥胖性生殖无能等。桥小脑角脂肪瘤可有耳鸣、听力丧失及眩晕等。鞍区脂肪瘤可有内分泌紊乱及视力、视野改变等。(3) 颅内压增高症状: 多由脂肪瘤的生长导致梗阻性脑积水所致, 颅内脂肪瘤本身常不会形成致命性颅内高压。

(4)其他:部分病人可有精神症状、头痛、轻偏瘫及智力发育迟滞等。

【CT 和 MRI 表现】 颅内脂肪瘤的典型 CT 表现为:边界清楚的低密度病灶,CT 值为 $-40\sim-100\text{Hu}$,病灶边缘或病灶内可有曲线状或点状钙化,增强扫描后病灶密度无改变。当脂肪瘤较小时,部分容积效应可使病灶 CT 值略高。病灶周围无水肿区。脂肪瘤的 T_1 弛豫时间短、 T_2 弛豫时间长,在 MRI 上形成其特征性表现: T_1 加权图象及 T_2 加权图象均为高信号。 T_2 加权图象上,随回波时间的延长,病灶的信号强度略下降,其信号变化与皮下脂肪同步。由于能三维成象,MRI 能更直观显示胼胝体发育不全等伴随病变,确定其范围及与周围结构的关系。

【鉴别诊断】

1. 蛛网膜囊肿 圆形脑外病灶,CT 扫描上为低密度,但 MRI 上 T_1 加权图象为低信号, T_2 加权图象为高信号。
2. 上皮样囊肿及皮样囊肿 见本章第三、四节。
3. 亚急性及慢性血肿 MRI 上表现类似于脂肪瘤, T_1 及 T_2 加权图象均为高信号,但前者的 T_2 弛豫时间更长,在 T_2 加权图象上随回波时间的延长,病灶的信号强度增高。血肿病人常有相应的病史,其 CT 值远高于脂肪瘤。

(梁玉敏 秦志宏 施增儒)

第六章 脑血管畸形

第一节 概 述

中枢神经系统的血管畸形是指脑和脊髓的血管先天性发育异常而形成的一类病变。即包括颅内血管畸形和椎管内血管畸形。

颅内血管畸形即脑血管畸形(cerebrovascular anomalies),又称脑血管瘤,是指颅内血管的先天性病变,致颅内某一区域形成异常的血管团,畸形血管团可以小至粟粒,大至 10cm 直径,甚至涉及整个脑部。大约有 72% 的血管畸形病灶直径大于 2cm,其好发部位为大脑中动脉分布区域,其次见于大脑后动脉分布区,其他区域也可见。据统计本病 93% 位于幕上,7% 位于幕下。两侧发病率相等。中线结构受侵者占 8%,双侧大脑半球同时受累者仅占 2%。

脑血管畸形的类型依其血管异常状况而定,即根据累及的是动脉、毛细血管还是静脉的不同,而分成不同的类型。组织病理学上一般将这一类疾患分成四种类型(见表 6.1)。动脉瘤因多数研究者认为不属于先天性血管畸形,故不列入本章范围。

表 6.1 脑血管畸形的病理类型及主要病理特点

类型	主要病理特点
动、静脉畸形	畸形的动、静脉纠结成团,血管管径大小不一,极度扩张、扭曲、管壁薄、内膜增厚并常有透明变性,畸形血管有搏动
毛细血管扩张症	镜下见扩张血管管壁极薄,由内皮细胞构成,无肌层或弹力层
海绵状血管瘤	由缺少肌层和弹力层的薄壁海绵状血管窦组成,血管腔衬以内皮,其间无间质,常有钙化
静脉性血管瘤	由单纯的薄壁静脉组成或大脑内大静脉的扩张组成

根据最近的影像学研究,包括血管造影(angiography),大多数脑血管畸形可分为下列四大类(见表 6.2),该分类法较科学地将影像学、临床、病理结合起来,对临床的诊治有重要意义。

表 6.2 脑血管畸形的影像学分类

1. 动、静脉畸形
2. 隐性脑血管畸形
(1) 血栓化动静脉畸形
(2) 海绵状血管瘤
(3) 毛细血管扩张症
(4) 静脉血管瘤
3. 静脉血管畸形
(1) 脑静脉曲张
(2) Galen 静脉瘤
4. 血管畸形综合征
(1) Sturge-Weber 综合征
(2) Hippel-Lindau 病
(3) Wyburn-Mason 综合征

尽管 Virchow 于 1867 年首先描述了脑血管畸形,但微小脑血管畸形作为一种特殊的临床类型,概念的提出至今只不过 40 余年历史。早在 1927 年,Olivercrona 就发现一种只在显微镜下才能看到的脑血管畸形;14 年后 Haukins(1946 年)报道了 2 例脑内血肿的病人,并从血肿壁上取脑组织活检,证实了有很小的血管畸形存在;Margolis(1954 年)也报道了 4 例这种血管畸形所致的脑内血肿;Crauford(1954 年)提出将最大径小于 2~3cm 的脑血管畸形称为脑微血管畸形。此后,这类疾病的报道命名混乱,Noran 等称之为“血管性脑膜瘤”,Courville 和 Krayenbuhl 称之为“脑微血管畸形”,还有研究者称之为“微型血管瘤”和“隐匿性脑血管畸形”。现在使用较多的名称有:脑微血管畸形、隐匿性脑血管畸形和隐性脑血管畸形。这三者概念间有重叠,但不完全一致。前者是指直径

小于 2~3cm 的脑血管畸形。脑血管造影一般显示困难,但有些病例是可以显示的;第二种是指直径小于 2~3cm,脑血管造影不能显示的脑血管畸形;第三种是统指脑血管造影不能显示的脑血管畸形,对畸形大小无明确规定。本文所述及的隐性脑血管畸形即是指第三种情况。

脑血管畸形的症状和体征取决于病变的大小、形状、部位以及是否破裂。除了高血压脑病外,它是引起颅内非外伤性颅内出血的最常见的原因。脑血管畸形破裂后常引起蛛网膜下腔出血,约占 40%~60%,可反复多次,其次为血管性头痛(50%)、癫痫发作(30%),以及进行性神经障碍和颅内压增高等临床症状。

脑血管畸形多位于皮层下白质,特别是颞叶与顶叶白质,距中线结构与内囊较远,破入脑室者极少见。破裂后可引起脑出血。脑血管畸形所致的脑出血与高血压性脑出血不同,具有下列特点:①意识障碍轻或无;②偏瘫程度轻;③常伴癫痫发作;④主要表现为突发性头痛、呕吐、颈项强直、布氏征及克氏征阳性,易误诊为蛛网膜下腔出血;⑤死亡率低。

临床上诊断脑血管畸形主要根据下列几点:①发生蛛网膜下腔出血的年龄较轻;②常有癫痫发作;③可伴有偏头痛样血管性头痛发作;④进行性神经功能障碍,如偏瘫与智力障碍;⑤眶上及颅骨可闻及血管杂音;⑥CT 可发现异常血管团及引流血管;⑦脑血管造影可发现脑血管畸形的部位及大小;⑧MRI 可显示血管畸形的异常血管团。

第二节 脑动、静脉畸形

动静脉畸形(arteriovenous malformation, AVM)是最常见的脑血管畸形,它可发生于任何年龄,约 72%患者于 40 岁以前起病,男性略多于女性,男、女发病比例为 1.1~1.2:1。大约 50%的 AVM 可并发脑内出血,引起脑内血肿;8.6%的 AVM 可发生蛛网膜下腔出血,一般只发生在位于脑表浅部的 AVM;而在脑中风

患者,发生蛛网膜下腔出血的只占1%。AVM合并颅内动脉瘤的发生比例为1:65。影像学检查对于发现颅内动静脉畸形具有重要作用,尤其是CT、MRI、血管造影可直接发现AVM的畸形血管,同时,CT及MRI还可发现AVM的一些继发改变,如脑内血肿、蛛网膜下腔出血、脑萎缩、脑软化、脑室积血、脑积水、脑疝等异常改变,为临床诊治提供了丰富的信息。

【病理】 AVM可发生于颅内任何部位,大脑、小脑、丘脑、脑干,甚至脑室内(如脉络丛AVM)、硬脑膜等均可发生。但其好发部位为大脑中动脉分布的脑皮层,其次为大脑后动脉分布区,一般幕上明显多于幕下,幕上病变占70%~93%,双侧大脑半球发病常无明显差异。有相当一部分AVM行脑血管造影为阴性,称为隐性AVM,其幕上、幕下的发生率相近。与其他类型脑血管畸形不同,多发性AVM较为罕见。约1.5%~10%的AVM可伴发动脉瘤,该动脉瘤常发生于AVM的供血动脉或与AVM有关的动脉上。

组织学上,AVM的形态各异,大小相差甚巨,小的仅数毫米,大的AVM可累及整个脑实质的一侧或双侧大脑半球。AVM的畸形血管扩张扭曲呈不规则的团块状,可为圆形、不规则形,血管扩张的程度不一,粗细不等。畸形血管管壁薄,搏动明显,可有动静脉短路、直接相通等异常方式。显微镜下可见:畸形血管极度扩张、扭曲、管壁极薄,部分血管壁透明样变性、淀粉样变性、钙化甚至骨化等。畸形血管内膜肥厚,并常有不规则内膜和平滑肌突入管腔。畸形血管周围脑组织变性,神经纤维脱髓鞘变,神经胶质增生。少数AVM畸形血管中可见血栓成分,即红细胞、白细胞、网状纤维等成分。局部脑组织因畸形血管造成局部脑组织供血不足,加之AVM的轻度挤压,引起局限性脑萎缩。AVM周围脑组织内可见含铁血黄素沉着,畸形血管破裂者,可见血肿成分。

【临床表现】 临床上常有癫痫、头痛、颅内血管杂音、突眼、精神症状、颅神经症状等。其癫痫的发作可以是局灶性或全身性,以额顶区AVM出现癫痫发作最多见。癫痫发作是AVM的常见症状之一。当AVM的畸形血管破裂时,可引起颅内出血,颅内出血也为

临床上最常见的症状,根据其出血量的多少,出血的程度、速度,其临床表现也不一样。一般可出现头痛、昏迷、偏瘫和失语,颅内压在出血量多时可增高,严重时,可出现喷射性呕吐、视神经乳头水肿、脑疝形成、死亡等严重并发症。

【CT 表现】 AVM 在 CT 检查时可有一些典型表现,平扫时,AVM 表现为一局限性混杂密度病灶,一般为高、低或少量等密度混杂在一起。多数病灶形态不规则,呈团块状,也可呈点、线条状,边界一般不清。也有一些位于脑皮层的 AVM,其形态有一定特征,呈楔形改变,尖端指向脑室表面,基底部位位于皮层边缘。

一般平扫时,AVM 病灶中的高密度常为局灶性胶质增生、含铁血黄素沉着、新近的出血、血管内血栓形成或钙化以及畸形血管内缓慢的血流所致,病灶中的低密度表示小的梗塞区、小的陈旧性出血灶、脱髓鞘变等,等密度为一些正常脑组织间隔和亚急性期小出血灶。病灶周围可出现局限性脑萎缩,一般没有占位效应或有轻度占位效应,但不出现周围脑水肿现象,有时可出现脑室扩大和交通性脑积水。

注射造影剂后,AVM 可明显强化,呈团块状、楔形或不规则形。有时可见强化灶四周迂曲增强的血管影,为供血动脉和引流静脉。

部分 AVM 在 CT 平扫时无异常发现,只有在注射造影剂后才能发现该病变。AVM 破裂时可发生出血,大约发生于 50% 的病人。出血常发生于脑实质而引起脑实质内血肿;或进入蛛网膜下腔及脑室系统,引起蛛网膜下腔出血,脑沟、脑池积血及脑室内积血。罕见于硬膜下腔。CT 平扫时,血肿、蛛网膜下腔积血等的表现较复杂。可呈高密度、等密度或低密度,这与血肿所处的时期关系密切。其主要 CT 表现简述如下:

(一) 颅内血肿

1. 急性期(血肿形成期) 发病后 1 周。血液溢出血管外形成血肿,其内含有大量血红蛋白,后者对 X 线吸收系数高于脑实质,故 CT 呈现高密度阴影,CT 值达 50~60Hu,继而血肿内血块回

缩,约在出血后 3~4 小时血肿密度达到高峰,其 CT 值可达 80~90Hu。出血量可用公式计算,即 $\pi/6 \times \text{长} \times \text{宽} \times \text{高}(\text{cm}) = \text{出血量}(\text{ml})$ 。大约于出血后第 2 天出现周围水肿带,呈均匀低密度区,环绕于血肿周围。起初范围较小,第 1 周范围最大,出现率达 100%,以后逐渐减轻,持续 1 个月左右消退。水肿带的发生机制可能与血肿块的回缩以及血肿压迫周围脑组织造成的缺血、坏死、水肿有关。血肿和周围水肿可表现出使邻近脑室受压移位、甚至完全闭塞、中线结构移位等占位表现。这种占位效应于 1~4 周出现率为 90%以上,第 2 周时最明显,出现率达 95%,2 个月后消失。血肿破入脑室,常蓄积于脑室后角,可见高密度液平。出血多时,可形成高密度脑室铸型。

2. 血肿吸收期 大约为出血 2 周~2 个月。自第 2 周开始血肿周围的血红蛋白逐渐破坏,纤维蛋白溶解,使周围的低密度带逐渐加宽,血肿高密度影呈向心性缩小,边缘模糊,一般第 4 周变为等密度或低密度区。增强检查:在 2 周~2 个月期间,90%的血肿周围可出现环状强化。一些研究者认为早期是由于血肿周围脑组织坏死,血脑屏障破坏所致,后期为不成熟的肉芽组织所致。

3. 囊腔形成期 发病 2 个月后血肿一般即完全吸收,周围水肿消失,不再有占位表现,呈低密度囊腔,其边缘清楚,不再出现强化环,CT 值近于脑脊液。邻近的脑室或脑沟代偿性扩大。

(二) 蛛网膜下腔出血

主要表现为血液聚积于病灶附近的脑沟、脑池,CT 平扫就可发现脑池、脑沟密度增高,出血量大者则形成高密度的脑池铸型。

(三) 其他继发改变

蛛网膜下腔或脑室内的血凝块可阻塞脑脊液通路而引起急性脑积水,血肿造成颅内压增高、脑血管痉挛可引起脑水肿、脑疝及脑梗塞等。

AVM 中约有 10%~15%来源于硬脑膜,称为“硬脑膜 AVM”,CT 扫描能很好地显示这类病灶。平扫可见由于静脉回流受阻和脑脊液循环障碍造成的脑水肿和脑室扩大,注射造影剂后

见蚓状或斑片状强化影。此外尚可见直窦、横窦扩张,以及伴发的蛛网膜下腔出血和(或)脑内出血。

发生于桥脑的 AVM,CT 平扫表现为桥脑的高密度灶,注射造影剂后轻度强化,与脑干肿瘤很难区别。

发生于脉络丛的 AVM 大多首先表现为原发性脑室内出血。常见于青春期少年或青年,脑血管造影多为阴性,CT 可显示脑室积血,但很少显示畸形血管。

【MRI 表现】 磁共振成像对颅内 AVM 的诊断具有独特的优越性,它可显示病灶本身畸形血管的形态、血栓以及畸形血管周围脑组织的状况。同时,还可极为清晰地显示 AVM 引起的颅内出血。具有以下优点:①MRI 能显示畸形血管管腔的大小。由于血管流空效应,使畸形扭曲的血管在 SE 序列中均呈低信号。②精确界定 AVM 的分布区域,定位较其他任何影象技术(血管造影、CT 等)都佳。③有时也能显示 AVM 的供血动脉。④能准确地显示 AVM 的继发表现,如 AVM 破裂引起的颅内血肿,AVM 病变周围脑组织的软化、萎缩,以及脑室、脑沟、脑池等改变。⑤有时还能显示血管造影不能显示的 AVM。⑥无创伤性。

AVM 的 MRI 表现可分为直接征象和继发改变,在 SE 序列检查时,其 T_1 加权、质子密度及 T_2 加权图象上,畸形血管均表现为杂乱无章的血管丛,呈低或无信号的暗区。是由于血管内血液快速流动所造成的流空现象。病灶由扩张、扭曲的畸形血管组成,呈团块状或楔形,有时形态不规则。楔形病灶的 MRI 图象可见病变尖端指向脑室,基底部靠近脑皮层表面。

AVM 的返流静脉由于血流缓慢,在 T_1 加权图象上可表现为低信号,而在 T_2 加权图象上则表现为高信号。供血动脉、匍行血管以及小的钙化均表现为低或无信号区。当 AVM 内有血栓形成时, T_1 加权图象和 T_2 加权图象表现为低信号病灶中夹杂着等或高信号区。

AVM 的继发改变包括脑出血引起的脑实质内血肿、蛛网膜下腔出血、脑室内积血和相应的占位效应等。

(1) 脑实质内血肿:急性早期血肿只能显示占位效应所致邻近脑组织和中线结构的受压和移位,以及水肿所致的信号强度变化,在 T_1 加权图象上血肿呈等信号强度,周围有低信号强度的水肿带,在 T_2 加权图象上血肿仍为等信号,周围水肿带为高信号。急性期血肿所见与急性早期相仿,唯在 T_2 加权图象上血肿信号强度有所降低,与周围水肿带形成明显的对比,后者信号强度甚高。亚急性期和慢性期在 T_1 加权图象上可见血肿信号强度增高,但亚急性期血肿的中心仍为等信号强度,慢性血肿 T_2 加权图象上可见一含铁血黄素沉积所形成的低信号边缘,血肿中心呈高信号强度。一般在慢性期时,血肿周围的水肿带消失。亚急性和慢性血肿,行 Gd-DTPA 等顺磁性造影剂增强后,其增强改变与 CT 所见相似。

AVM 所致的血肿,由于反复发生出血的机会较多,可在血肿周围见到较多的含铁血黄素沉着,表现为 T_2 加权图象的明显低信号。

(2) 蛛网膜下腔出血:其 MRI 表现也与出血的程度、时间有关,一般为 AVM 附近脑池、脑沟积血,信号变化与颅内血肿的变化规律相近。也可因脑脊液稀释血液而表现各异。

(3) 其他继发改变:如脑室的受压、中线移位、脑萎缩等。

少见部位的 AVM, MRI 较 CT 能更准确地进行诊断,如中脑、桥脑、丘脑部位的 AVM 等。位于脑深部的 AVM,除具有一般 AVM 的表现外,还可引起邻近脑室向同侧扩大。

【诊断及鉴别诊断】 AVM 的 CT 表现不具有特征性,其诊断依据主要是平扫时的局限性团块状混杂密度病灶,边缘不清,常伴有斑点钙化,轻度或无占位效应及无周围水肿征象,增强后病灶团块状强化以及周围出现的强化血管等,据此可做出诊断。故在 CT 图象上需要与 AVM 相鉴别的疾病主要有:脑梗塞、钙化明显的肿瘤(少枝胶质细胞瘤、脑膜瘤、错构瘤)、强化明显的肿瘤(脑膜瘤、恶性胶质瘤、转移瘤、听神经瘤等)以及寄生虫病等。这些病变因其水肿及占位效应明显和一些病变部位在脑外可与 AVM 相鉴别;而对于脑梗塞、结核瘤、寄生虫病,可使用增强检查,一般这些病灶强

化不明显,且无血管强化影,据此可鉴别之。对某些鉴别困难的病变,可使用动态扫描,甚至其他检查如 DSA、MRI 等。

AVM 在 MRI 图象上的表现具有相对的特征性,病变的检出率较高,诊断准确可靠,极少数诊断困难者可使用 DSA 检查或结合使用磁共振血管造影(MRA)。不但可准确地显示畸形血管丛的大小、范围,而且在一定程度上显示了 AVM 的血流状况及血栓形成情况,为临床治疗 AVM 提供了丰富的信息。但 MRI 显示 AVM 的钙化不如 CT 敏感,有时病灶甚小时,易遗漏,应结合其他影像学技术,仔细研究分析。

第三节 隐性脑血管畸形

隐性脑血管畸形(occult cerebral vascular malformation,简称 OCVM),这一术语日益为人们所重视。在 CT 上可见小的斑点状或较大出血,可有或没有钙化,但血管造影不能显示供血动脉或引流静脉,多数病例无明显的占位效应或可辨的毛细血管。组织病理学检查可见这些病变是由血管结构及血液代谢产物组成,其血液流动非常缓慢。病理检查可见局部区域的钙化、不同时期的出血、脑萎缩及胶质增生。OCVM 可发生于大脑皮层、皮层下白质及脑干等区域。

OCVM 包括血栓化动静脉畸形、海绵状血管瘤、毛细血管扩张症及静脉血管瘤。过去一些学者认为,上述分类仅为病理学上的分类,影像学上不能区分,但随着影像学的发展和对其认识的加深,该类疾病的一些特征在 CT 和 MRI 上也被反映出来,使得用 CT 及 MRI 来区分这类疾患成为可能。

OCVM 的临床症状因其类型及发生部位不同而各异。通常临床症状不明显,一般可有癫痫(多数为部分性小发作)、头痛,病史通常较长。出血较严重时,可引起颅内血肿的一系列临床表现,其症状轻重依赖于出血量的多少。部分病人可无任何临床症状而在体检时偶然发现。临床病因学上有下列一些情况时,可支持诊断:

(1)通常为年轻的个体;(2)缺乏高血压、出血体质或外伤等病史;(3)有些患者可有特殊的头痛;(4)病人常常有癫痫,但其发作不是急性大发作,部分病人可有迟发的知觉丧失。

OCVM 的典型 CT 表现为:(1)平扫为圆形高密度影,可为均匀或点状高密度;(2)注射造影剂后多数呈不同程度的增强,甚至可呈环形强化。后者可能系吸收期血肿表现;(3)一般无占位效应,即使有也很轻。CT 使隐性脑血管畸形的检出率有所增加,但 CT 征象并无特异性。某些合并钙化和出血的肿瘤也可有类似的表现。

MRI 诊断隐性脑血管畸形具有一定的特异性,尤其是高场强的 MRI,能显示小出血灶的时期。在 SE 序列中,MRI 可显示出血灶的 5 个阶段 12 个时期的影象。从某种意义上说,MRI 能显示血肿的氧合血红蛋白、脱氧血红蛋白、正铁血红蛋白、含铁血黄素等,以及血红蛋白处于细胞内和细胞外的状况。MRI 还可显示 DSA 不能显示的 OCVM 的畸形血管,如部分毛细血管扩张症,其扩张扭曲血管在 MRI 上因流空效应而呈无信号的蚯蚓状血管丛。

OCVM 的 MRI 有以下一些特点:(1)局限性病灶,其信号符合亚急性、慢性血肿的信号变化(正铁血红蛋白为主);(2)病灶周边呈清晰的低信号环,为含铁血黄素的沉积;(3)没有占位效应或水肿;(4)没有供血动脉或引流静脉。

OCVM 中血栓化 AVM 的病理改变和一般 AVM 唯一不同的是畸形的动脉、静脉中的血栓形成,以致在 CT、MRI 及 DSA 上不能显示畸形的血管。其基本表现,除可见血管内血栓外,仍同 AVM。而隐性静脉血管瘤,病理学组织仅为静脉成分,当病变较小,CT、MRI 及 DSA 均不能显示扩张畸形的静脉时,诊断十分困难。瘤体扩大后,可显示扩大的静脉,其表现可同一般静脉血管瘤,详见第四节。故本节主要介绍 OCVM 的海绵状血管瘤及毛细血管扩张症。

一、海绵状血管瘤

海绵状血管瘤(cavernous angioma)是由大量海绵状的血窦紧

密聚积在一起而成,由神经组织分隔。该疾患在临床上少见,是血管畸形中较少的一种。据报道,其发生率占脑血管畸形的7%,病变常见于大脑半球,约3/4位于幕上,主要在皮层下区,20%为多发性,11%~30%有钙化,部分重度钙化的变异型称为钙化型海绵状血管瘤。本病可发生于任何年龄组,包括新生儿期。男、女的发病率相等。另一种十分少见的为家族型海绵状血管瘤,病变可累及皮肤、视网膜及中枢神经系统。脑血管造影对海绵状血管瘤的显示率较低,有时延迟血管造影可显示毛细血管染色,但不见供血动脉和引流静脉。

【病理学】 海绵状血管瘤大小不一,大体观为一孤立、深红色、境界清楚的团块状病灶。显微镜下,由丛状、窦样薄壁海绵状血窦组成,其血管壁缺乏弹力层及肌肉组织,在血管结构之间并无正常脑组织,由非正常神经组织分隔,常伴有钙化、含铁血黄素沉着及胶质增生。部分病灶中可见慢性及亚急性血肿的血细胞成分,如正铁血红蛋白、脱氧血红蛋白等。

【临床表现】 海绵状血管瘤偶可无任何症状和体征,但多数患者伴有癫痫,也可发生颅内出血,随病程延长而症状逐渐加重。本病可合并下列几种综合征:

Riley 综合征:表现为皮肤与中枢神经系统血管瘤。

Kasabach-Merrit 综合征:表现为血管瘤伴发血小板减少症。

Burke 综合征:表现为皮肤与中枢神经系统血管瘤。

Dirru-Von Boaret 病:表现为脑与脑膜血管瘤病。

Cobb 综合征:表现为皮肤、脑膜与脊髓血管瘤病。

【CT表现】 海绵状血管瘤是隐性脑血管畸形中最常见的一种,脑血管造影可无异常发现,偶可显示瘤体染色及异常的引流静脉。CT是诊断海绵状血管瘤的一个较好的手段。平扫时,海绵状血管瘤表现为边界清楚的圆形、类圆形或不规则的高密度病灶。其密度不均匀者占多数,高密度部分为钙化或出血灶,等或略高密度为血窦及慢性期血肿,病灶周围一般无水肿,无占位效应或有轻度占位效应。当瘤体合并出血,尤其是急性出血时,病灶可短时间内增大,

出现明显占位效应。此时因急性出血,病灶呈均匀的高密度影,原发病灶可因急性血肿而掩盖。急性期后,CT 则较难显示血肿影。这种出血大多数发生于脑内海绵状血管瘤。新鲜出血除可占据肿瘤的大部和全部外,还可占据肿瘤周围的脑实质,也可破入蛛网膜下腔。破入脑室者少见。脑外海绵状血管瘤病灶通常较大,易引起蛛网膜下腔出血,但发现较困难。

海绵状血管瘤的钙化较常见,其钙化程度轻重不等,严重者可全部钙化成“脑石”。CT 显示钙化明显优于 MRI,能发现颅内病灶中细小的钙化灶。病灶中部有时可见囊性低密度病灶,为血肿转变为陈旧性血肿所致。

静脉内注射造影剂后,部分钙化或无钙化的瘤灶可呈均匀一致强化,强化程度取决于以前是否出血、瘤内血栓形成情况和钙化程度。少数病变可类似脑内肿瘤表现。

【MRI 表现】 MRI 诊断海绵状血管瘤具有许多优越性。以瘤体血窦里的血液、瘤内血栓、陈旧性血肿、钙化及邻近脑组织的胶质增生为病理基础,在 MRI 图象上形成的混杂信号的团块状影,构成了海绵状血管瘤磁共振检查的典型征象。在 MRI 的 SE 序列中, T_1 加权图象上瘤体的主体呈等信号或稍高信号,其高信号病灶中可见散在低、等信号,取决于瘤体以什么成分为主。钙化为黑色无信号影。增生胶质的 T_1 时间较长,在 T_1 加权图象上为低信号。病灶周围常因慢性血肿的含铁血黄素沉积带而呈“黑色铁环”征。在质子密度加权和 T_2 加权图象上,瘤体一般表现为不均匀或均匀一致的高信号区,其中也可见一些低信号区,如钙化等。高信号区为瘤体的血窦部或血肿的正铁血红蛋白, T_2 加权图象上瘤体周围呈清晰的黑色信号环。行 Gd-DTPA 增强后,其强化程度及强化形式同 CT 的强化。

【鉴别诊断】 需要与海绵状血管瘤相鉴别的主要有:

(1) 脑内肿瘤:脑内胶质瘤等, T_1 加权图象呈低信号或略低信号,病灶周围无含铁血黄素沉积的“黑色环”,周围可有水肿和一些占位效应,故鉴别一般不困难。

(2)多发性海绵状血管瘤和颅内结核、寄生虫病相鉴别:一般后两者钙化较明显,呈明显的弧形或结节状,且有明确的病史,周围无含铁血黄素黑环;增强后结核瘤呈环形强化,因结核瘤中心发生干酪样坏死不强化。

二、毛细血管扩张症

毛细血管扩张症(capillary telangiectasis)是一种少见的隐性脑血管畸形,一般无明显临床症状,影象诊断该种疾病一般较困难,尤其是血管造影极少能显示。此类疾病在尸检中偶可发现,极少数在出生前就发生破裂。

【病理及临床】 毛细血管扩张症可发生于身体许多部位,如脑、脊髓、皮肤、粘膜及眼等部位。脑部毛细血管扩张症由一些管壁极薄的毛细血管组成,呈不同程度扩张的毛细血管团,其管壁由内皮细胞构成,无肌层或弹力层,其间有正常的神经组织分隔,有时伴胶质增生。扩张毛细血管破裂者,可见病变处出血,出血明显者形成血肿,组织学上可见各个时期的血红蛋白、含铁血黄素沉着等。

病变多位于皮层下,也可位于基底节与脑干等处。

病变一般在出生前就存在,出生后可静止,也可随着身体的生长发育而发展,通常不表现临床症状,较为隐匿。当血管破裂引起颅内血肿时,方可引起一系列临床症状:头痛、癫痫发作,甚至颅内高压等。

临床上当颅内有毛细血管扩张症时,根据其并发的其他系统的一系列病理改变和临床表现,可大致分类为:

(1) 共济失调—毛细血管扩张症:又称为 Louis-Bar 综合征,是一种罕见的常染色体隐性遗传病,以眼、脑、皮肤毛细血管扩张及进行性小脑共济失调为特征。常见的临床征象是感染、淋巴细胞减少症及血液病。影象学检查难以显示毛细血管扩张,但可发现小脑萎缩。

(2) 遗传性出血性毛细血管扩张症:又称 Rendy-Osler-Weber 综合征,是一种常染色体显性遗传病,毛细血管扩张主要累及皮肤、粘膜及胃肠道,偶尔累及脑与脊髓。

【CT 和 MRI 表现】 CT 平扫检查,毛细血管扩张症在破裂之前无异常发现。增强后,病变较小时,也为阴性;病变稍大时,可显示病灶区强化。当毛细血管扩张症破裂后,平扫检查就可发现颅内病灶处呈斑片状高密度,可以均匀或不均匀。增强后,可见强化,病灶密度增高。一般无占位效应,无脑组织水肿等表现。

MRI 检查时,小病灶因扩张的毛细血管过于细小,MRI 也无异常表现。当病灶中毛细血管扩张到一定程度,MRI 可显示流空的血管呈蚯蚓状侵及脑皮层处,周围无脑水肿,无占位效应,无脑萎缩等。

扩张的毛细血管破裂时,MRI 不但可显示扩张流空的异常血管,还可显示颅内血肿。其血肿一般为反复多次少量出血,MRI 清晰地反映出血肿的各个阶段和血肿的成分,如脱氧血红蛋白、正铁血蛋白、含铁血黄素等,其信号特点前已介绍。

第四节 静脉畸形

一、静脉血管瘤

静脉血管瘤(venous angioma)是一个隐性血管畸形,特点是畸形的血管只有静脉成分,而无动脉成分。1968年由 Constans 首次报道。临床少见,但在尸检中占脑血管异常的 2.6%。随着 CT 及 MRI 在临床的广泛应用,静脉性血管瘤的发现率有明显提高。

【病理】 病变好发于脑表面,也可见于脑深部及脑干。组织学上大体可见由比较成熟的曲张静脉构成,其间夹有少量脑组织。曲张的静脉内含有弹力纤维。静脉血管瘤可为单支静脉扩张伴丛状分支或由一丛扩张的静脉组成。中间间隔脑组织为正常脑组织。一般不伴有胶质增生或钙化。

【临床表现】 本病多无临床表现,部分有症状者通常在 30 岁以后发病,临床上常引起蛛网膜下腔出血、脑出血或癫痫发作以及局灶体征。小脑静脉性血管瘤较易出血,引起自发性的急性出血。

【CT 和 MRI 表现】 静脉性血管瘤在 CT 平扫时可无异常发现,

有些可表现圆形高密度区。病变无占位效应或周围性脑水肿。偶尔,少数静脉性血管瘤,可呈线样高密度血管结构,邻近皮层表面或位于大脑及小脑深部。增强后可见病灶出现显著的线状强化。增粗的导出静脉在与静脉长轴垂直的断面上呈圆形,在与其平行的断面上呈线形。

MRI 诊断静脉血管瘤比 CT 优越,具有较高价值,且无需造影增强即可做出诊断。静脉血管瘤特征性地表现为低信号、流空的血管状结构,由于血流相对缓慢,可见偶数回波增强现象,即在第一回波中静脉瘤是低信号,在第二回波中信号增强。在 T_2 加权图象上静脉血管瘤呈较粗的“流空”信号,其偶数回波复相现象呈形状一致的高信号影,静脉性血管瘤在 T_2 加权图象上比在 T_1 加权图象显影清楚。当静脉性血管瘤位于脑表面引起蛛网膜下腔出血时可见蛛血的一系列征象;当引起颅内出血时,可有颅内血肿相应表现。少数陈旧出血者可见脑软化、钙化及含铁血黄素沉积,CT 与 MRI 均能显示。钙化在 CT 上比在 MRI 上显示清晰,含铁血黄素沉积在高场强 MRI 扫描时显示得较清楚。

【诊断及鉴别诊断】 静脉性血管瘤的 CT 表现无特异性,MRI 表现有一定特征性,即流空的引流静脉。CT 增强后出现圆形或线条状强化可提示此种病变,但不能据此作出诊断,最后确诊要靠脑血管造影。脑血管造影在动脉期与毛细血管期均正常,而静脉期可见畸形的静脉血管贯穿实质流入静脉窦、浅静脉或深静脉的导出静脉,许多髓静脉呈辐辏状集中,即所谓伞状或水母状,表现较具特征性。该病变无占位效应,周围无脑组织水肿,可和一些血管强化的脑肿瘤相鉴别。

二、Galen 静脉瘤

Galen 静脉瘤(Galen venous angioma)是由于动静脉短路,大量血液进入 Galen 静脉(大脑大静脉),造成该静脉瘤样扩张所致。可形成“动脉瘤”样血管畸形,是新生儿与婴儿脑积水的原因之一。临床上该病较少见,约占颅内血管畸形的 5%。病理上典型的 Galen 静脉瘤包括一明显扩张的囊状 Galen 静脉和引流入 Galen

静脉的短路血管,这些短路的血管多来源于颈内动脉系统或椎基底动脉系统,多异常扩大、迂曲。巨大的 Galen 静脉瘤可造成中脑压迫、中脑导水管闭塞,引起梗阻性脑积水。在幼儿中可伴心脏肥大、心力衰竭。X 线平片可显示颅内压增高征象,也可显示 Galen 静脉瘤壁的钙化。脑血管造影表现有特征性,可显示球形的静脉瘤体,以及扩张的颈动脉或椎动脉分枝直接与 Galen 静脉短路。

【CT 和 MRI 表现】 CT 对 Galen 静脉瘤的诊断具有特征性。平扫显示四叠体池内境界清楚的圆形或三角形高密度影,其 CT 值与血液相似,常见病灶边缘钙化。如果短路动脉粗大,也可在平扫时显示。CT 还可发现脑积水征象,如双侧侧脑室、三脑室扩大等,有时冠状扫描可显示中脑导水管的阻塞。注射造影剂后病灶呈边缘清楚的均一强化。有时可显示多根螺旋状增粗的供血动脉和引流静脉。

MRI 检查时,可发现四叠体池内边界清楚的圆形或三角形病灶,病灶的信号主要取决于瘤体内血流速度及是否有瘤内血栓等因素。由于血液的湍流和淤滞, T_1 和 T_2 加权图象均表现为信号不均匀的病灶。快速的涡流因“流空效应”而无信号,附壁血栓内游离的正铁血红蛋白在一切序列中均呈高信号。湍流和血液淤滞表现于 T_1 加权图象上为低信号或等信号,在 T_2 加权图象上为高信号,MRI 不仅能显示 Galen 静脉瘤的瘤体还可显示瘤内血栓。

【诊断及鉴别诊断】 CT 及 MRI 对于 Galen 静脉瘤特定的发生部位、形态、增强情况和脑积水表现十分敏感,有助于诊断。MRI 还可一定程度上反映瘤体内部血流及血栓状况。对于较难诊断的病例可行脑血管造影,以明确诊断。

第五节 血管畸形综合症

血管畸形综合症 (vascular malformation syndrome) 包括一系列疾患,如 Sturge-Weber 综合征、Hippel-Lindau 综合征、Wyburn-Mason 综合征等。可累及多个系统,如神经、皮肤、骨骼、血管等系

统,临床上也会出现相应的一系列症状。可以是非真性肿瘤或真性肿瘤,如 Sturge-Weber 综合征是非真性肿瘤,镜下无肿瘤细胞发现,而 Hippel-Lindau 综合征则镜下可发现肿瘤细胞,是真性肿瘤,以上两种综合征详见第十六章。

Wyburn-Mason 综合征:较为罕见,散发,其特征是视网膜及三叉神经分布区的面部皮肤血管瘤以及中脑的动静脉畸形(AVM),增强后 CT 可见脑内大小不一、密度不均的病灶,高分辨率 CT 薄层扫描可显示眶内视神经血管瘤。在 MRI 上,其流空的血管(畸形扩张扭曲的动脉和静脉)均可显示。如有出血,CT 及 MRI 均可发现,血肿影象依赖于血肿的时间。

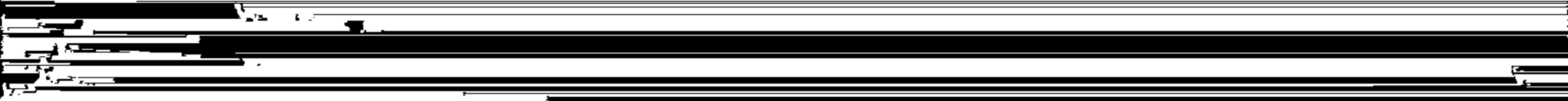
附: 大脑基底异常血管网病

大脑基底异常血管网病(moyamoya disease),也称脑底动脉环闭塞症,烟雾病等。以儿童病人多见,临床症状有瘫痪、感觉障碍、智能低下、头痛、蛛网膜下腔出血、卒中样发作、癫痫及不自主动作等。脑血管造影有双侧颈内动脉虹吸部的闭塞和双侧脑底部的血管母细胞瘤样血管网。moyamoya 是日文形容吸烟时吐出的烟雾,因该病的脑血管造影片上脑底部有模糊不清的血管网,似烟雾状,因而称之为 moyamoya 病,烟雾病即由此而得名。本病的病因不明,有先天、后天之分,先天性者与遗传有关。

【CT 和 MRI 表现】 烟雾病 CT 表现的最常见征象之一是脑萎缩。多见于两侧额叶,表现为外侧裂、纵裂、两侧额叶凸面脑沟增宽和侧脑室前角扩大,其次是颞顶叶。有时也可表现为一侧性脑萎缩。脑梗塞、脑出血及脑软化也是该病的常见 CT 征象。平扫一般不能显示脑底异常血管网,增强扫描可见脑底动脉环大脑前、中动脉近段变细、显影不良或不显影,壳核、尾状核头及丘脑室管膜下区有点状、弧线状迂曲而纤细的血管影或血管团影。

MRI 图象上,除了 CT 常见的脑萎缩、脑梗塞、软化、出血外,基底节区可出现点状流空现象,与异常血管网的出现和其血流速度加快有关。

(王中秋 施增儒 秦志宏)



的过程中,需要 Y、Z 蛋白参与。被摄入肝细胞后,间接胆红素在滑面内质网中受葡萄糖醛酰转移酶的作用,与葡萄糖醛酸结合变成直接胆红素,在这一系列代谢过程中无论任何一种反应受影响均可造成间接胆红素含量的升高,而许多遗传性疾病可在各种不同环节阻断间接胆红素的转化过程,使其血清浓度增高。

间接胆红素在血浆中与白蛋白紧密地附着在一起,仅有少量(约少于 1%)仍呈游离状态。胆红素附着于白蛋白之后,就不能进入脑细胞内,因而是无毒的。呈游离状态的间接胆红素才可以通过血脑屏障进入中枢神经系统而引起损害。1 摩尔分子的白蛋白可以附着 2 摩尔的间接胆红素,但血清中白蛋白分子能与间接胆红素附着的位置可能有一半为有机阴离子所占据,故在间接胆红素血清浓度 $427\mu\text{mol/L}$ 时,与白蛋白的附着即已达到饱和。

酸中毒时血浆 pH 降低,某些有机阴离子可与间接胆红素竞争白蛋白,而使间接胆红素与血浆白蛋白分离。这些有机阴离子有外源性的,如磺胺类药物、苯甲酸钠咖啡因等;和内源性的,如高铁血红蛋白、胆酸及脂肪酸等,均能替换间接胆红素,使其游离呈可超滤性。血浆 pH 值若低于 7.0,则间接胆红素可与血浆白蛋白完全分离。碱中毒时若 pH 值达 7.9,则 1 摩尔的白蛋白可以附着 3.3 摩尔的间接胆红素。核黄疸几乎仅发生于新生儿时期,主要由于下列因素:

(1) 新生儿时期较多见严重的高胆红素血症,如新生儿溶血、暂时性家族性高胆红素血症等遗传性疾病,以及药物中毒如过量维生素 K 等,均可于短期内使血清间接胆红素明显增高。其发生原因为:①溶血使胆红素量生成过多;②肝细胞中毒而失去功能;③药物可与胆红素竞争,争取转移酶。

(2) 新生儿期体内酶系统不成熟,肝细胞不能有效地将间接胆红素结合成直接胆红素,因而胆红素不能及时清除。例如遗传性 Crigler-Najar 综合征患儿常发生核黄疸。

(3) 新生儿血脑屏障功能较差,可能因血脑屏障尚不成熟,尤其是各种先天性脑发育不良的患儿,间接胆红素易于通过血脑屏

障而与脑组织结合。

(4) 血浆白蛋白较低。某些遗传病可导致血浆白蛋白水平较低,新生儿尤以未成熟儿血浆白蛋白水平有较低的倾向。

(5) 酸中毒。

(6) 其他,如窒息、缺氧、饥饿、低血糖等,也是促成核黄疸发生的重要因素。

总之由于上述种种原因,当间接胆红素的量超过白蛋白的运载能力或超过肝脏负荷时,脂溶性的间接胆红素便可通过结构和功能尚未成熟的血脑屏障,弥散入脑引起核黄疸。

尽管核黄疸发生原因尚有许多不清楚的地方,但有两点可以肯定:一是沉着在脑中并引起脑损伤的黄染物质是间接胆红素;二是以前一直认为的血清中间接胆红素的安全临界值—— $340\mu\text{mol/L}$ 并不可靠。有许多新生儿具有 $510\mu\text{mol/L}$ 或更高水平但并无脑的损害,而有的婴儿间接胆红素水平低于 $340\mu\text{mol/L}$ 却发生了核黄疸。1977年 Broderson 指出人体中存在一种不与白蛋白联接的胆红素——胆红素 $1X-\alpha(2)$,当胆红素 $1X-\alpha(2)$ 高于 $50\mu\text{mol/L}$ 时,即可引起核黄疸。并发现这一胆红素经蓝光照射后其外环上双链倒转,形成异构衍生物 $X-\alpha(E)$,这种物质无神经毒。这一理论已被用于临床以防止新生儿核黄疸的发生。

核黄疸的主要病变是神经细胞和胶质细胞的变性坏死及胆色素的沉着。脑内病变很弥散,可见神经细胞的变性、核固缩、细胞溶解消失。伴随神经细胞的变性坏死,胶质细胞则增生修复。当丘脑底核和海马有显著的神细胞脱失时,临床可表现为舞蹈性手足徐动症。病变的神经细胞内常可看到胆色素,在坏死的细胞里却很难找到。胆色素可存在于神经细胞的胞浆或细胞的突起中,由于神经细胞可受胆色素的刺激而收缩,因此也可出现胆色素的集中现象,有时胆色素可集中于细胞的表面。胶质细胞内也可看到胆色素,胆色素同样能引起胶质细胞的变性坏死。3~4周后则出现反应性胶质细胞的增生,晚期形成胶质瘢痕。

胆色素不仅沉着于脑,也出现在身体其他器官,如肾、胰、肝和

睾丸等。只是这些器官的胆红素沉着不引起永久性的损害。

【临床表现】 在严重黄疸病儿,要注意其血清间接胆红素的含量,当达到 $310\sim 340\mu\text{mol/L}$ 时,应警惕核黄疸的发生。一般可于重度黄疸发生后 $12\sim 48$ 小时出现症状,出生后 $1\sim 2$ 天即可出现神经症状。

轻症:可见精神萎靡、吸吮无力、呕吐及嗜睡等,有时肌张力低下。此时如经及时治疗,可以完全恢复。

重症:如黄疸持续加重,则神经症状也可加重(锥体外束受累),见哭声尖锐、阵发性眼球运动障碍(如两眼凝视或上翻)、四肢肌张力增高、两手握拳、双臂伸直与外展、或角弓反张,甚至发生呼吸衰竭而死亡。此时即使经治存活,往往留有中枢神经系统后遗症,如智能发育低下、癫痫、手足徐动、眼球运动受限、听力减退等。

【CT 和 MRI 表现】 CT 和 MRI 不是核黄疸的首选检查手段,其表现可无异常征象。有关核黄疸的 CT 或 MRI 影像学资料极少,因为只要新生儿血清胆红素升高伴有神经症状体征,临床就可诊断核黄疸,并不需要进行 CT 或 MRI 检查,而新生儿的生理特点也使 CT 和 MRI 检查受到了一定的限制。沉积在脑内的胆红素本身在 CT 和 MRI 上均无异常表现,核黄疸急性期 CT 和 MRI 所能观察到的异常表现,是由于胆红素沉积于脑内引起的继发性病变,如变性、坏死等。轻症核黄疸急性期,CT 和 MRI 一般均无异常表现。重症患儿偶可由于胆红素的毒性作用,引起白质变性,CT 图象上表现为脑室旁白质的斑片状或大片状低密度区,边界欠清;MRI 的 T_2 加权图象上可显示病变呈高信号改变。CT 图象上有时可观察到脑内出血所致的室周白质或皮层下白质区的斑片状高密度区,这些病变在 MRI 的 T_1 加权图象上也呈高信号改变。这些病变是否是伴发病变或是由于核黄疸改变了脑血管的通透性所致还不清楚。

核黄疸恢复期的 CT 和 MRI 可无异常表现。在有中枢神经系统后遗症的病人中,最常见的影像学表现是脑萎缩,CT 和 MRI 均可清晰显示。萎缩缺乏特征性表现,与其他类型的脑萎缩难以区

分,均可以是弥漫性或局限性,表现脑沟、脑池的增宽,以及脑室系统的扩大,以脑室系统的扩大更为突出。这类病人常有白质发育不良的影像学表现,CT 和 MRI 均可观察到灰白质比例增大,脑白质量较少。MRI 的 T₂ 加权图象上还可观察到白质区弥漫性的信号轻度增高,回波欠均匀。偶可在 T₂ 加权图象上见到白质内的斑片状高信号强度区,可能是胶质增生所致。

一般认为,核黄疸的 CT 和 MRI 无特异性的征象,对疾病的诊断和治疗亦无更大帮助,不是疾病的适应检查手段。

(秦志宏 郭献日 刘汉景)

第八章 癲 癇

癲癇(epilepsy)是一种慢性脑部疾患,系阵发性、暂时性脑功能失调,本身不是一种特异的疾病,而是多种病因引起的脑功能障碍综合征,具有突然性、暂时性和反复性三个特点。实质是脑灰质神经元群的过度异常放电。以脑部神经元过度放电所致的突然、反复和短暂的中枢神经系统功能失常为特征。根据所侵犯神经元的部位和放电扩散的范围,功能失常可表现为运动、感觉、意识、行为、自主神经等不同障碍,或兼而有之。古希腊时代已发现了癲癇病人,Avicenna(980~1037年)首先提出“epilepsy”,意为“突然袭来”,也称为发作(seizure)或惊厥性疾病(convulsive disorders),现倾向于将三者当成同义词,可以通用。

我国的癲癇发病率根据李世绰等(1986年)在全国六城市的调查为每年25/10万,调整发病率为每年35/10万。四川医学院(1981年)的资料为每年31~44(35)/10万。但黄列松等(1987年)和刘兴华等(1990年)的发病率仅分别为每年7.4/10万和每年7.6/10万。国外文献报道为每年17~70/10万。大多数在每年20~50/10万。根据我国主要的流行病学调查资料,癲癇的患病率为0.35%~0.48%。

【病因病理】 癲癇的病因繁多,通常将其归为原发性癲癇和继发性癲癇两类。

一、原发性癲癇

原发性癲癇(primary epilepsy)又称真性或特发性癲癇(genuine or idiopathic epilepsy),指无脑部器质性或代谢性疾病表现,其致病原因尚未明了的一类癲癇。随着医学科学的不断发展进步,引起癲癇的原因不断被查明、发现,原发性癲癇的比例将会日趋缩小,故有学者认为将此类癲癇称为隐原性癲癇(cryptogenic epilep-

sy)更为妥当。一部分癫痫患者有较明显的遗传性癫痫因素或有家族性发病倾向,故也有称此类癫痫为遗传性或家族性癫痫(hereditary or familial epilepsy)。其发作的形式多为全身性发作,如全身性强直一阵挛发作、失神发作和肌阵挛性发作等。

二、继发性癫痫

继发性癫痫(secondary epilepsy)又称症状性癫痫或获得性癫痫(symptomatic or acquired epilepsy)。指有明确的特殊病因的癫痫,癫痫发作只是许多脑部疾病的症状之一,约占全部癫痫的30%~40%。不同年龄其病因结构有所不同,常见病因如下。

不同年龄的癫痫病因(Penfield and Jasper)

	发病年龄	病 因
乳儿期	1~2岁	围产期损伤、变性、先天性
幼儿期	2~10岁	围产期损伤、高热性血栓、外伤、特发性
青春期	10~20岁	特发性、外伤、围产期损伤
青年成人期	20~35岁	外伤、肿瘤、围产期损伤
中年期	35~55岁	肿瘤、外伤、动脉硬化
老年期	55~70岁	动脉硬化、肿瘤

(一) 脑部先天性疾病

1. 脑发育异常 是癫痫常见的原因,也是构成智能发育不全的重要因素。常见的有无脑回、巨脑回、多微脑回、灰质异位症、脑穿通畸形、巨脑症和脑小症。此外,胼胝体发育不全、前脑无裂畸形、透明隔缺损或囊肿等中线结构异常,也可有癫痫发作,且多伴有精神发育障碍。但仅有这些异常很难说明有癫痫发作,还可能与脑发育过程中合并有大脑神经元异位有关。无脑回、巨脑回和多微脑回等之所以伴有癫痫发作,推测系由于神经元转移障碍,大脑皮质第六层构造形成障碍、神经元减少,致使神经元间联络不完全,神经元相互间异常兴奋传导的抑制机制不全等所致。至于伴有大脑发育受抑制的染色体异常的疾病,如先天愚型、Klinefelter 综合征、Turner 综合征等,伴有癫痫者较少,仅少数在乳儿期可伴有

点头痉挛。

2. 神经皮肤综合征 系一组遗传性先天性异常疾病,包括结节性硬化、神经纤维瘤病、脑颜面血管瘤病、进行性偏侧面萎缩症等。

(二) 脑部后天性疾病

1. 颅脑外伤 是常见的引起癲癇发作的原因之一。小儿期癲癇患者中,由于围产期脑损伤引起者并不少见。有人统计 7070 例癲癇,有产伤史者占 10.6%,这主要是由于胎儿或新生儿时对脑缺氧、缺血耐受性差之故。此外,核黄疸也可致脑损伤引起癲癇发作。分娩时脑损伤的病理改变主要有神经细胞病灶性或层状缺失和胶质增生。癲癇发作在乳儿期出现率较高,在较大儿童中出现率较低。发作类型多为全身性强直一阵挛发作、部分性发作和点头痉挛。继发于颞叶硬化所致复杂部分性发作则多在 10 岁以后,甚至 20~30 岁后方引起癲癇发作。颞叶硬化系由于生产时胎头顶部首当其冲,受到产道的压迫,将脑向下挤压,产生颞叶钩回疝,前脉络膜动脉被压在小脑幕切迹上,造成颞叶底面急性缺血所致。此种病理改变又称切迹硬化。Earle(1953 年)根据 157 例颞叶癲癇手术病例的病理检查分析,认为有 100 例(63%)系出生时受压引起的钩回疝所致。出现颞叶硬化者似有中颅窝比较小、岩骨嵴较高的倾向。切迹硬化可能是复杂部分性发作和伴有自主神经症状为先兆的发作的重要原因。

各种外伤可引起外伤性癲癇。在战时多由枪弹伤引起,在平时多由交通或工矿事故引起。其发生率各家报道不一,与多种因素有关。通常颅脑损伤程度越重,癲癇发生率越高;开放性颅脑损伤癲癇发生率较闭合性者为高。癲癇发生与外伤部位也有关系,以大脑额叶皮质运动区及颞叶尤其是颞叶内侧面(海马回)损伤发生率更高,这是因为其抽搐阈值较其他部位为低的缘故。一些致癲剂的实验研究提示,脑各部灰质的抽搐阈值以海马为最低,依次是运动区、扣带回、颞极、钩回、杏仁核、颞上回、顶区、额区、枕区,而人皮层下灰质中的丘脑、尾状核、壳核、苍白球阈值最高。外伤后伴有癲

痫发作,是否为外伤所致, Walker 提出如下判断标准:外伤前无既往癫痫史;无可引起癫痫发作的其他脑部和全身性疾病;外伤的程度有致脑损伤的可能;外伤后经过时间不太长而有癫痫发作;癫痫发作类型与脑损伤部位及脑电图所见一致。

外伤性癫痫多表现为与损伤部位一致的部分性发作或有先兆的全身性发作,其潜伏期长短不一。有三种类型:①即刻发作,伤后数小时之内发生癫痫,约占 3%,可能与脑震荡、颅内血肿、粉碎或凹陷骨折等的物理性刺激致瞬间脑细胞的异常兴奋有关,一次发作后多不再发作,不成为慢性者,预后良好。②早期发作,伤后数小时至 1 个月之内引起的癫痫发作,约占 13%。③晚期发作,伤后 1 个月乃至数年之内引起的癫痫发作,约占 84%。早期发作及晚期发作,主要与脑挫裂伤、颅内和(或)脑外血肿、脑膜脑瘢痕、脑囊肿、脑萎缩、颅内异物和(或)骨片、颅内感染,甚至外伤性颈内动脉闭塞等有关。在伤后由于大脑皮质锥体细胞轴突侧支破坏,造成其反馈抑制过程减弱,加之皮质锥体细胞顶树突损伤,导致神经元过度放电而引起癫痫发作。此外,外伤瘢痕引起神经元突触结构扭曲、胶质增生、血脑屏障及血液循环和生化改变等因素也可引起神经元兴奋性升高,膜电位平衡与稳定性紊乱而导致痫性放电的发生。

2. 颅脑肿瘤 是继发性癫痫中较常见的原因之一,尤其是晚发性癫痫所占比例更高。据国外统计,成人癫痫中由颅脑肿瘤引起者占 3.7%,并随年龄增长其发生率也逐渐增高。有时癫痫可作为颅脑肿瘤的首发症状,甚至为唯一症状。特别是进展缓慢的良性肿瘤,早期并无肿瘤占位性表现,而却有反复癫痫发作,此种情况可误诊为“原发性癫痫”。脑瘤的癫痫发生率约为 37%~44%,幕上者发生率较高,约占 50%,幕下发生率较低,占 5%~20%。幕上者以额、顶部发生率高,颞叶次之,枕叶及基底节者发生率低。小儿以脑胶质瘤,成人除脑胶质瘤外脑膜瘤发生癫痫者多。凡肿瘤性质为良性、生长缓慢且靠近大脑皮质者,癫痫发生率高。据宣武医院报道,少突胶质细胞瘤的癫痫发生率为 88%,星形细胞瘤为 58%,成

胶质细胞瘤为 28%。癲癇发作的类型主要与脑肿瘤的部位有关。额叶肿瘤多为全身性强直一阵挛发作,中央区者多为单纯性部分性发作和(或)继发性全身性强直一阵挛发作,颞叶者多为复杂性部分性发作。

脑肿瘤细胞本身不具有痫性放电,其引起癲癇发作系由于肿瘤膨胀性生长,压迫了其周围的脑组织及血管,产生脑水肿、肿胀、缺氧、缺血,脑组织硬化及萎缩。这些导致病理性神经元细胞代谢异常及膜电位的改变,在内源性或外源性因素刺激下,产生异常放电而引起癲癇发作。

脑肿瘤手术切除后,可使约 80%患者的癲癇发作缓解或改善,但原无癲癇发作的脑肿瘤在手术后引起癲癇发作者也较常见。Gautiersmith 和 Ramamurthi 分别对术前无癲癇发作的脑膜瘤患者进行了观察,术后癲癇发生率分别为 17%和 29%。Mahaley 等对各型脑胶质瘤术后癲癇发生率作了回顾性研究,其发生率为 36%。当前大多数学者认为脑肿瘤术后引起癲癇的主要因素可能是手术操作所造成的脑皮质损伤,如因术中结扎了附近脑回供血的血管、手术性瘢痕形成等。Ramamurthi 等将脑膜瘤手术后发生癲癇的诱因归纳为四个方面:①术后癲癇较易发生于大脑凸面与矢状窦旁的脑膜瘤患者;②术中钳夹皮层静脉;③术后有脑水肿、脑疝等并发症;④术前有癲癇病史者。若肿瘤切除后一度癲癇获缓解,而数月至 1 年后再度出现者,除考虑手术后瘢痕等因素外,还应注意是否为脑肿瘤复发。

3. 脑血管疾病 在癲癇的病因中,纯属脑血管疾病引起的发病率并不太高,各种不同脑血管病的癲癇发生率及发作类型也不相同。国内资料统计占继发性癲癇患者的 5.16%。日本工藤达之统计,脑血管病急性期(发病后 2 周内)癲癇发生率,脑出血 5%、蛛网膜下腔出血 6%、脑栓塞 9%、颈内动脉闭塞 3%。

脑梗塞中颈动脉闭塞所致的癲癇发生率为 10%~30%。Homltes 发现 10%为首发症状。其发作形式多为部分性或全身性发作。颈动脉狭窄者多为部分性发作。脑蛛网膜下腔出血者多为

全身性强直一阵挛发作及部分性发作。Lesser(1985年)发现卒中可引起脑电图上阵发性偏侧放电(PLEDS),如伴有发作则即使大剂量抗痫药物也无效,但可于发作的数天内好转。脑动静脉畸形常在成年期出现癫痫发作,据统计半数患者首发症状为癫痫。其癫痫发作形式视动静脉畸形的部位而定,可表现为部分性发作、失神发作和全身性强直一阵挛发作,以中央区附近及颞叶部位病变较易出现癫痫发作。颅内静脉或静脉窦血栓形成也可发生癫痫发作,发作类型多为全身性强直一阵挛发作。

脑血管病引起癫痫发作的机制,脑梗塞早期可能是由于局部脑组织缺血、缺氧等导致钠泵衰竭,钠进入神经细胞内,改变了细胞膜的稳定性,使之发生过度去极化所致;在晚期虽然局部循环改善,水肿消退,但可能与神经元的变性、胶质增生以及血红蛋白、铁、铁蛋白等作用有关。脑出血早期继发癫痫主要由于出血激发脑血管痉挛、局部脑水肿,使受累大脑皮层缺血、缺氧,代谢障碍而致大量神经元异常放电所致;晚期还可能与病变的机械刺激有关。脑蛛网膜下腔出血之早期发生癫痫,可能与急性期血管痉挛、血液成分的刺激等有关;晚期可能与局部血肿机化、压迫、破裂的动静脉畸形或动脉瘤等刺激有关。

4. 颅内感染 颅内细菌性、真菌性、病毒性、螺旋体性及寄生虫性感染,以及免疫接种等引起的脑炎、脑膜炎、脑膜脑炎、蛛网膜炎和脑脓肿等均可引起癫痫发作。

5. 脑变性疾病 各种脑变性疾病常可伴发癫痫发作,如阿尔茨海默病(Alzheimer病)、皮克病(Pick病)、家族性进行性肌阵挛以及肌阵挛性小脑协调障碍等。此外,脑白质营养不良疾病也可有癫痫发作。

(三) 中毒性疾病

乙醇中毒、药物中毒(如中枢兴奋剂士的宁、尼可刹米,抗抑郁剂阿米替林、丙米嗪,抗精神药物三氟拉嗪、泰尔登等)、金属中毒以及有机磷、河豚毒素、蜂毒等中毒均可导致癫痫发作。

(四) 全身或系统性疾病

如尿毒症、各种原因引起的酸碱和水电解质平衡紊乱、系统性红斑狼疮、风湿性脑病等。

某些原发性癲癇患者家族中出现两代或三代以上多人发病的事实,促使人们对癲癇进行遗传因素的研究。自1879年Grasset提出遗传是原发性癲癇的主要原因之后,这一观点经历了70余年肯定与否定的争论。直到1951年,Lennox为了澄清这一问题,对4231例癲癇患者的家系进行了深入调查,在约2万名亲属中,发现不仅原发性癲癇家族发病率高于普通人群,而且继发性癲癇的家族发病率也高于普通人群,原发性癲癇家族发病率远远高于继发性癲癇的家族发病率。又经过40余年的研究,现不仅从临床和流行病学方面证实了癲癇与遗传因素的关系,而且从电生理、生化、免疫学方面证实了癲癇与遗传有关。Lennox认为遗传因素往往在后天因素(感染、中毒、炎症、外伤等)和(或)促发因素(如情绪波动、月经影响等)的作用下引起临床发作。癲癇的遗传具有异质性,不同的发作类型或不同的家系可有不同的遗传方式。原发性癲癇多为多基因遗传,部分为不同形式的单基因遗传。继发性者可为单基因病、多基因病或染色体病所致。

癲癇并无一致的病理改变,一般原发性癲癇找不到组织学改变,部分原发性癲癇患者尸检可发现以下变化:海马角硬化,皮质出现异常细胞,胶质增生,小脑皮质和丘脑萎缩,胶质瘢痕等。须注意这些变化可能是引起癲癇的原因,也可能是癲癇发作的结果。Meencke等(1984年)研究了原发性癲癇的尸检资料,发现有神经细胞发育不良,包括紧靠软脑膜下成行排列的单极或双极神经细胞,分子层神经细胞的密度增加,伸入软脑膜的神经组织,白质中神经细胞数量增加,海马放射层卫星排列的神经细胞增加,小脑浦倾野细胞移位到分子层、颗粒层和小脑白质等。这些病理组织学改变不是脑的正常变异,而是在胚胎第七个月至出生期间出现的脑发育障碍,这些可能就是癲癇功能障碍的形态学基础。

继发性癲癇因病因不同,病理改变也不同,大致可分为两类:一类为急性改变,多见于全身性强直一阵挛发作的持续状态,表现

为大脑皮层细胞的分层坏死及严重的局部缺血性改变;另一类为慢性改变,多见于长期未控制的全身性发作,表现为脑萎缩、大脑皮层细胞局灶性脱失和胶质增生。在继发性癫痫的病灶中,各种病变通常造成邻近即中央部分的神经元坏死和缺失,而对较远(即周围部分)的神经元则引起结构紊乱和血供障碍,镜下可见到受损神经元树突的分支和棘突明显减少,提示输入突触的丢失。在神经系统内,输入信息的减少常引起自发活动增加,或使残余受体超敏。此外血脑屏障的破坏也可使局部神经元容易受到血液内兴奋性物质的影响。

30%~60%的癫痫病人药物治疗无效,称之为顽固性或难治性癫痫,其中大部分是颞叶癫痫(temporal lobe epilepsy, TLE),其病理特点为海马或颞叶内侧硬化(medial temporal sclerosis, MTS),或称之为 Ammon 角硬化。主要病理改变为神经元的丧失,胶质细胞尤其是纤维性星形细胞增生和脑萎缩,常累及颞叶内侧基底部的海马、齿状回和杏仁体等结构。镜下表现为胶质细胞增生和神经元缺失,并出现所谓的“活化星形细胞”。肉眼可见单侧海马结构萎缩,较少波及同侧颞叶前部。海马硬化是与难治性颞叶癫痫有关的最常见病变,约占难治性癫痫的 50%~70%。局部神经元缺失和胶质增生,导致海马内神经元环路的重新组织,结果引起癫痫发作。因手术切除治疗海马硬化疗效极好,故术前诊断极为重要。

【临床表现】 癫痫发作的表现非常复杂而多样,根据我国第一届全国癫痫学术会议(1985年)意见,结合 1981年国际防治癫痫联盟的发作分类标准,目前对癫痫发作有如下分类:

一、部分性发作(partial seizure)

1. 单纯部分性发作 无意识障碍,运动(局部性扩展性、转动性等)、感觉(躯体及特殊感觉)、自主神经发作。发作大都为脑部病损的症状,表现与病变部位的功能有关。发作大多短促,自数秒至数十秒,无意识障碍。其中部分性运动发作多表现为口角、眼睑、手指或足趾局部的阵挛性抽搐,扩展到整个肢体或同侧偏身的肌肉

抽搖(此称为 Jackson 发作)。部分性感觉发作表现为上述部位的阵发性感觉异常或视觉、味觉等特殊感觉发作。部分性自主神经发作表现为各种阵发性的内脏不适感,以胃气上升感、腹痛、肠鸣、腹泻等胃肠道症状以及心悸、面色潮红、心律不齐、血压波动等心血管症状为多见。单纯部分性发作有的可能转为大发作。

2. 复杂部分性发作 也称精神运动性发作或颞叶癲癇,表现以阵发性的精神症状、意识障碍和自动症为特征。往往先有某种局灶性感觉——内脏发作症状,事后可回忆而称先兆,继而意识模糊或是呈现精神错乱(感知、情感、记忆、错觉、幻觉等),然后发生自动症,病人无意识地重复一些动作,如吸吮、咀嚼、咂嘴、搓手、拍掌、转圈,甚至游走、奔跑等。发作一般持续数分钟至半小时,然后逐渐清醒。除先兆症状外,对其他行为毫无记忆。

3. 部分性发作扩展至全身性发作 即以上两型的某些发作可以连续发生以致转变为全身性强直一阵挛发作。

二、全身性发作(generalized seizure)

1. 全身性强直一阵挛发作 又称为大发作。以突然的昏迷和全身抽搖为主要表现。强直期意识丧失,突然跌倒,张口尖叫,四肢强直约 10~20 秒。阵挛期全身肌肉间歇性痉挛,持续约 30~50 秒后突然停止。发作中呼吸暂停,面唇青紫,瞳孔散大,两便失禁,常咬伤唇舌。发作后呼吸恢复,口喷泡沫,意识渐转清醒。整个发作历时约 5~15 分钟,除先兆外不复记忆。

2. 失神发作 又称小发作。主要为短暂的意识障碍。发作时患者静止,无语,双眼凝视,一般持续约 5~30 秒。发作后立即恢复原来的动作,事后毫无记忆,此为典型小发作。如发作过程甚短,不超过 5 秒,意识障碍较轻,开始和终止均很急骤,此称为非典型性小发作。

3. 其他

(1) 强直性发作: 多见于儿童和少年期,睡眠中发作较多,发作时肌肉呈现移动性的缓慢收缩。根据牵涉的肌群不同而分为躯干发作和肢体发作以及全身型发作。持续约数秒至数十秒,同时伴

有意识障碍和植物神经功能紊乱。

(2) 阵挛性发作：仅见于婴儿及幼童，表现为节律性肌痉挛，多在睡眠或发热时发生。开始时即昏迷，然后有持续数秒至数分钟的双侧肢体阵挛性抽搐。

(3) 失张力性发作：多见于儿童，一般为短促的意识障碍和全身肌张力松弛，导致倾跌，故又称之为痫性跌落发作。

(4) 肌阵挛性发作：不自主的肌阵挛，多在半夜或清晨出现，受累部位包括面部、躯干及四肢肌肉。肌阵挛前常有心悸。不同程度的神经系统症状，如肌张力增高、共济失调、讲话与吞咽困难等。

三、未能分类的发作

因资料不足或不能归入上述种类的发作。如新生儿错乱性发作，婴儿痉挛症，偏侧性发作，偏侧抽搐—偏瘫—癫痫综合征，良性中央回癫痫，间脑癫痫等。

四、附录

1. 癫痫持续状态 痫性发作连续发生。

(1) 全身性强直—阵挛发作持续状态；

(2) 失神发作持续状态；

(3) 复杂部分性发作持续状态；

(4) 部分性癫痫连续发作。

2. 在某些特定情况下发生的发作

(1) 反射性发作：如进食、电子游戏、电视、阅读、钟声、唱歌和朗诵等反射性引起的痫性发作；

(2) 各种诱发因素引起的发作：如饮酒、疲劳、情绪等引起的痫性发作；

(3) 周期性发作：如与月经、觉醒、睡眠周期等有关的发作。

各型癫痫的发生率不同，以全身性强直—阵挛发作最常见，失神发作和复杂部分性发作次之。流行病学资料显示癫痫总预后良好，最终 70% 的患者长期缓解，在诊断的初期缓解率迅速上升，以后随着观察期的延长持续上升。绝大多数患者缓解后复发少见。复杂部分性发作患者预后最差，失神发作及全身性强直—阵挛发作

患者预后较好。复发率随起病年龄的增大而增加。

【CT表现】 由于CT的应用,癲癇的病因确诊率大为提高,降低了原发性癲癇的诊断率。CT不但能显示出病变的部位、形态以及与周围脑组织的关系,并以此作出定性分析,而且还能发现仅有密度上的改变而无占位效应的病变,更能发现一些除癲癇外无其他症状的早期脑瘤和局灶性炎症病变。

目前公认大多数癲癇属继发性的症状性癲癇,头颅CT对探索病因有重要价值。Gastaut等(1976年)报道的6500例癲癇患者的CT检查结果表明,原发性癲癇大发作病人仅10%有CT异常;局限性癲癇5508例,CT异常占63%,其中局限性病变占78%,弥漫性者占22%。癲癇发作类型与CT检查异常率有密切关系,其中以单纯部分性发作及单纯部分性发作扩展为全身性强直一阵挛发作的CT异常率最高。McGahan报道单纯部分性发作的CT异常率为71%,认为该型发作是CT检查的首选适应证。而失神发作(典型小发作)与复杂部分性发作(精神运动性发作或颞叶癲癇)的CT异常率甚低,说明CT对这两种发作的诊断价值很小。前者属于中央脑系统发作,放电点位于间脑与中脑的中线结构,常难查出器质性病理改变;后者的放电点位于颞叶基底及额叶眶面近颅底处,最多见的病理改变为颞叶内侧切迹硬化,但因体积太小,又受颅底骨质伪影的干扰,目前的CT装置很难发现异常。最常见的全身性强直一阵挛发作(大发作)的CT异常率也较低,约为8%~34%,表面看来远不如脑电图,但却能发现脑瘤、脑脓肿、脑囊虫、结节性硬化等器质性病变。

近十余年来,国内外学者报告的癲癇患者的CT检查异常率差异极大,从25.7%~100%,多数在30%~50%之间。CT检查的阳性率与癲癇的发作类型和病例选择等因素有关。单纯部分性发作CT异常率介于52%~68%之间;复杂部分性发作介于40%~70%之间。Angeleri等(1980年)使用CT非选择性检查1200例癲癇患者,800例为部分性发作,其中具有癲癇基本症状的局限性发作222例,CT异常率为80%;具有复杂症状的局限性发作578

例,CT 检出阳性率为 87.9%。高富强(1990 年)检查 1157 例癫痫中,21.12%为部分性发作,CT 异常率占 55.51%;全身发作者为 64.65%,CT 阳性率为 44.79%;不能分类者占 14.17%,CT 阳性率为 37.20%。李宪章(1990 年)报道 1083 例癫痫 CT 检查,部分性发作的 CT 阳性率为 58.2%,全身发作的 CT 阳性率为 48.7%。Yang(1979 年)报告 256 例癫痫患儿 CT 检查结果,异常占 33%,有局限性神经体征或脑电图异常者的 CT 异常率更高(分别为 64%和 63%);脑电图正常、无神经体征者的 CT 异常率仅为 2.5%。婴儿痉挛的 CT 阳性率在 60%~100%之间,平均为 75%。Lennox 综合征 CT 阳性率在 60%左右。全身性强直一阵挛发作的 CT 异常率低,在 4%~20%之间,平均 8.9%。失神发作的 CT 异常率为 17%~62%。

CT 对癫痫病因的阳性检出率差异如此悬殊,可能与:①病例选择、观测条件不同,分类标准掌握不一致;②使用的 CT 型号、性能差异较大;③用或未用造影剂增强等因素有关。因此有人建议使用国际分类标准,应用高分辨率 CT 机,并有一定数量的配对病人作显著性分析比较,否则这些 CT 所见的异常率似乎没有多少实际意义。

癫痫患者的发病年龄与 CT 异常率和异常性质密切相关。1 岁以内发病的癫痫患者,CT 异常率可高达 68%,病因以先天性异常和围产期的脑损害有关。1~15 岁间发病的局限性癫痫 CT 阳性率低,常由代谢紊乱所致,而肿瘤少见。成年人发生癫痫,CT 异常率随年龄增长而增加。35 岁以前多由脑外伤和占位性病变为主;35~60 岁间以脑缺血和颅内新生物占优势,转移瘤比例增加;55 岁以后缺血性病变和变性疾病更多见。一般来讲,年龄越大,癫痫病史越短者 CT 异常的阳性率越高,继发性癫痫的可能性也就越大。

癫痫病人 CT 发现的主要改变有脑萎缩、脑新生物、脑梗塞、脑发育异常、脑积水、钙化和动静脉畸形等。CT 最常发现的异常病变各家报道不尽一致。有些报道发现最常见的病变是脑萎缩,其

次是颅脑肿瘤、血管性病变及其他病变。如 Gawler 的 70 例中,脑萎缩占 42.9%,脑瘤占 20%;McGahan 的 150 例中,脑萎缩占 24.7%,脑瘤、脑血管畸形及脑梗塞各占 4%。另有报道认为以颅脑肿瘤最多见,其次为脑萎缩、缺血性脑卒中、脑动静脉畸形、脑囊虫等。癲癇几种主要病因的 CT 异常表现如下:

1. 脑萎缩 多数文献均认为脑萎缩是癲癇患者 CT 扫描异常中最多见的一种,平均至少有 50%(8%~86%)。可分为弥散性、局限性和半侧性脑萎缩 3 种类型。弥散性脑萎缩主要表现皮质萎缩和脑室扩大。局限性脑萎缩可发生于脑的任何部位,或靠近脑室引起局部脑室扩大和脑萎缩,有的只表现为侧脑室前角和三角区扩大。半侧性脑萎缩较少,表现为两侧脑沟、脑池及脑裂不对称,患侧脑室明显扩大。

一组 787 例癲癇 CT 资料分析表明,弥散性脑萎缩占 41%,55%的患者发现皮质或皮质下呈不同程度的萎缩。宋遵武(1990 年)报道达 70%,而 Janz 等(1980 年)、李宪章(1990 年)、齐素朵(1990 年)、郁开朗(1990 年)等组脑萎缩比例较小,分别为 8%、19.6%、9%和 15.2%。一般认为发病年龄越大,病程越长,脑萎缩就越常见。郁开朗组 50 岁以上发生癲癇的患者 CT 显示脑萎缩的达 31.3%,发作 10 年以上者脑萎缩占 37%。宋遵武组 50 岁以上癲癇发作者 CT 示脑萎缩以弥散性居多,但 10 岁以下脑萎缩也高(23.3%),20~40 岁以局限性脑萎缩多见。Shorvon(1981 年)认为局限性脑萎缩病变及脑穿通畸形为癲癇病人的重要发现,可能是由于围产期脑损伤、遗传、先天性疾病、血管性或脑炎等病变的结果。

癲癇发作类型与脑萎缩明显有关。全身性强直一阵挛发作的最常见 CT 异常即为脑萎缩,这种脑萎缩改变与其说是癲癇发作的病因,不如说是长期癲癇引起的后果。一组资料表明:局限性发作者 75%有脑萎缩,局限型伴全身发作者占 79%,强直一阵挛发作为 50%,复杂部分性发作为 33%,失神发作为 19%。Yang 报告 34 例部分性发作儿童,50%有局限性脑萎缩。

癫痫病人中发现脑萎缩之比例如此之大,但脑萎缩是癫痫发作的因还是果,目前尚有争论。国内外一些研究 CT 和脑萎缩的论文虽设计和运用了一些测量的诊断标准,但目前还无一个大家公认的统一测量方法和诊断标准,甚至一些 CT 诊断医师仅凭经验诊断,因此目前对脑萎缩的诊断存在着很大的随意性和扩大化倾向。Shorvon 等(1984 年)对 74 例癫痫病人和 74 例年龄、性别配对的健康人进行 CT 检查,结果表明两组脑萎缩的发生率、类型和严重程度均相似,因此认为许多文献上报道的 CT 诊断的癫痫患者的脑萎缩并无实际意义。

2. 脑肿瘤 癫痫如由脑肿瘤引起,则 CT 检出率可达 95%,除 MRI 以外,CT 较任何其他非侵入性检查为优。在 CT 应用于临床的初期阶段,Gastaut(1976 年)报道 47 例继发于肿瘤的癫痫患者,仅 10 例有进行性神经系统损害的定位体征或颅内压增高,以 CT 检查全部明确了诊断。Angeleri 报道的 102 例颅内肿瘤中,临床检查和脑电图均正常的 23 例,CT 检出了肿瘤。近年来,随着 CT 技术的不断改进和完善,高分辨率的第三、四代 CT 可显示出直径仅数毫米的肿瘤,加上对比增强剂的应用和特殊的计算机图象处理技术,脑肿瘤的 CT 诊断率更高。

(1) 胶质瘤: 癫痫病人中 CT 证实最常见的原发性肿瘤是胶质瘤。分化好的良性胶质瘤有时因其组织密度高,图象发白,与周围组织有较清楚的界线,CT 上容易识别。但多数 I、II 级胶质瘤除钙化之外(在普通 X 光平片上常不易看见),主要表现低密度灶,CT 值约 12~32Hu,增强扫描时其周围可有对比剂浓集而成的环形高密度影,CT 值约 70Hu 左右。不显强化的胶质瘤恶性程度均低。恶性胶质瘤呈不均匀性、等密度或低密度影,周围有水肿带,增强后其检出率可达 90%以上。囊性变和组织坏死是恶性肿瘤的常见表现,如出现非增强性低密度影伴有液平时应高度怀疑。少突胶质细胞瘤确诊前很多年就可发作癫痫,其特点是瘤体钙化。

(2) 转移性肿瘤: 常见于晚发性癫痫,因肿瘤周围的脑白质存在的广泛血管源性脑水肿,CT 容易识别。CT 上常显示 1 个或

多个边界清楚的肿块影,其密度较正常组织低或高,常见不规则性中央坏死和邻近脑白质广泛水肿,增强扫描肿块均显强化。如发现孤立病变,增强扫描可明确病变,但不能绝对分清是转移瘤还是胶质瘤。

(3) 脑膜瘤: 癲癇是脑膜瘤最常见的表现。脑膜瘤的 CT 表现最有特征性,多呈周边清楚的高密度肿块影,但有时为等密度,常合并脑水肿。这类肿瘤含有沙砾样钙化斑,最易在 CT 图象上显示,其 CT 值在 40~320Hu,增强图象瘤体显示均匀的明显强化,边界清晰锐利,还可见局部骨质增生征象。

3. 脑血管病 脑血管病也是晚发性癲癇最常见的病因,文献报道脑血管病继发癲癇为 2%~17%,其中以脑梗塞最高。

典型脑梗塞累及灰白质,CT 为低密度影。皮质动脉闭塞所至梗塞呈楔形,邻近脑组织无占位效应。梗塞急性期因细胞肿胀,CT 图象可类似肿瘤表现,血脑屏障受损可出现增强征象,陈旧性梗塞最后形成囊腔或瘢痕伴局限性脑萎缩。小血管闭塞常引起腔隙性脑梗塞,CT 表现为半球白质深部的大小不等的多灶性不规则低密度灶。

脑出血在 CT 影象上呈高密度改变。新生儿痫样发作中脑出血为一重要原因。但在成人,脑出血后产生癲癇发作时其 CT 特征已消失。

动静脉畸形的常规 CT 平扫可见形状不规则的低密度区,并有局限性脑萎缩及钙化。增强扫描见密集的点状与弧线状血管团影,少数显示明显均一强化的圆形高密度影和引流血管强化影象。颞叶小的血管瘤是颞叶癲癇的主要病因之一,由于血管瘤体积小及骨性伪影,一般 CT 扫描不易见到,特殊角度的 CT 检查有助于发现病变。脑三叉神经血管瘤综合征 CT 表现有特征性,由于皮质钙化而见高密度影。

大的动脉瘤和血管瘤需静脉注射造影剂后动态 CT 扫描,配合脑血管造影可提高诊断准确率,并为手术提供依据。CT 对硬膜下和硬膜外血肿的诊断准确率可达 96%。

4. 脑发育异常 脑组织移位,如灰质细胞团移至侧脑室的外侧壁、在白质内弥散或使皮质增厚引起难治性癫痫。脑过小和无脑回畸形是脑退变现象,常由多种病因联合致病,这些均可在 CT 显示。结节性硬化、脑颜面血管瘤病等是癫痫的常见原因,CT 易检出。脑穿透畸形常伴有癫痫发作,CT 示局限性或半侧性脑萎缩伴穿透囊肿。

5. 脑外伤 急性脑外伤如脑挫裂伤伴脑内血肿,CT 可立即作出影象诊断,造影剂增强并无帮助。Gastaut 报道 27 例外伤性癫痫,由于持续昏迷、凹陷骨折或颅底骨折等而确诊,其中 23 例(85%)CT 异常,19 例显示局灶性病变,4 例为弥散性病变。局限性损害位于额、颞部,或两者均有,从单纯局限性皮质萎缩到整个脑叶实质性损害伴脑室扩大和皮质萎缩。萎缩可能由于皮质瘢痕和邻近区域脱髓鞘引起实质吸收,并形成蛛网膜囊肿或脑穿透畸形。

Moseley 等(1983 年)报道 100 例外伤后癫痫中 CT 异常为 69%,包括弥散性脑萎缩(18%)、脑室扩大(5%)、局限性异常(41%)和其他各种异常(5%)。这些变化与局限性脑电图异常很吻合,但作为器质性病变而言,脑电图的定位价值较小。最常见的局灶性异常为额叶白质的低密度影象,有时扩展到整个皮质,有时伴明显的局限性脑萎缩。外伤后意识丧失时间长和有进行性遗忘者局灶性损害更常见。

6. 颅内感染 脑部感染病灶在 CT 影象上的表现多为低密度。急性脑脓肿常为癫痫发作的病因,CT 所见多为不规则低密度区伴占位效应,一旦被膜形成,CT 上可见略高密度的环形囊壁。造影剂增强显示囊壁强化而囊腔不强化,囊腔内或有气体可见液平,周边还可见到水肿带。然而 1/3 的脓肿是不典型的,CT 上常出现不规则的周边参差不齐的环形或结节状增强,无水肿带,中央有少许或全无低密度改变。

硬膜下脓肿 CT 上表现为一新月形低密度区。病毒性脑炎可见斑片状低密度区,若有出血存在,可见条索状或小斑片状不规则

高密度影。有人报告疱疹性脑炎 CT 改变也类似脑梗塞,常在颞叶出现低密度影和脑水肿,第 1 周末 CT 才能检出。结核瘤和其他肉芽肿常为等密度,可有低密度,约 40%有钙化。病灶周围可有规则或不规则的线状增强,并有不同程度的水肿,但较急性炎症为轻。颅底部脑膜可见由于肉芽肿性脑膜炎引起的增强,慢性结核瘤可显示非特异性高密度小结,可以多发,见于大脑各部位。大脑结核常伴有脑积水。包虫病常表现缓慢进展的占位性病变,约 50%发生癲癇。CT 的典型表现是一个大的单房性、与水等密度的边界清楚的肿块,无强化。囊肿破裂时周围组织可有水肿。囊虫病常发生癲癇。当脑实质内的囊尾蚴死亡并形成肉芽肿时常出现突然的惊厥。尾蚴纤维化和钙化后,惊厥可持续到病程晚期。CT 常见大脑各处数十或数百个小的低密度小结,有的伴局部脑萎缩。产前感染、弓形体病、巨细胞病毒感染、风疹或单纯疱疹等均可引起脑组织坏死及钙化,继发癲癇发作,CT 可见脑内低密度影及钙化所致的高密度影象。

7. 颞叶癲癇及其他癲癇综合征的 CT 表现 顽固性颞叶癲癇具手术指征。CT 上常可发现小的错构瘤、胶质瘤、血管瘤、局灶性萎缩或颞角的扩大。儿童良性运动区癲癇的临床及脑电图虽可为局限性,但 CT 正常。真正的原发性全身性癲癇 CT 也可正常。3/4 的婴儿痉挛 CT 有异常,包括局灶萎缩、脑穿透畸形、异常钙化、弥散性萎缩、肿瘤、胼胝体发育不全及结节性硬化等发育不良病变。Lennox-Gastaut 综合征也有 50%病人 CT 见类似变化。

癲癇本身偶而可引起可逆性 CT 异常,主要为低密度病变,且可强化。其机制和病理基础尚不明确。

CT 扫描可发现癲癇患者的脑形态学变化,病因诊断阳性率明显升高,且无创伤,可显示病变部位、形态及其与周围的关系,可定性分析,为临床治疗提供依据。但 CT 扫描和其他设备一样具有某些局限性:①在颅腔内某些部位,如颅后凹、颅中凹(颞底)、颅腔高突面等处病变因骨性伪影的干扰不易显示。②某些颅内肿瘤、炎症及脱髓鞘病变等在 CT 图象上均为低密度改变,不易区分。CT

检出的某些病变也不一定就是癫痫病灶。③癫痫是脑功能异常性疾病,可由脑器质性病变引起,也可由代谢异常所致。CT 只能检出大部分器质性病变,而对器质性病变以外的病因则无法证实。④受层厚限制,很多 1cm 以下的小病灶不易发现,即使层厚 0.5cm 的高分辨率 CT 仍可能漏掉小于 0.5cm 的病灶。⑤受扫描角度的影响,脑表面尤其是靠近头顶部、脑底部以及小脑幕的较小肿瘤如脑膜瘤、少突神经胶质瘤不易为 CT 显示。诸如多微脑回等先天性畸形也难以被 CT 检出。⑥隐匿性血管畸形以及静脉血栓形成的 CT 显示也不甚理想。⑦致癫痫的瘢痕组织通常较小,不足以引起 CT 密度的明显改变,CT 不易检出。⑧尽管 CT 可显示颞角扩大,但即使是高分辨率 CT 也难以显示颞叶内侧硬化中十分局限的神经胶质增生。⑨检查时头部移动可引起运动伪影,影响图象清晰度。⑩设备复杂,价格昂贵,难以普及。

【MRI 表现】 与其他影像学检查方法相比较,MRI 在显示下述病变方面具有更高的检出率:①位于脑表面或天幕附近的较小病变;②致癫痫的瘢痕;③神经胶质增生。MRI 的应用在进一步探讨癫痫病因方面具有很大价值,为治疗和科研提供工具。MRI 在定位定性诊断上帮助很大,是显示颞叶内侧结构和肿瘤性病变的最好方法,明显优于 CT。现就发生癫痫的三类主要病变的 MRI 异常表现介绍如下:

(1) 占位性病变: 颅内肿瘤常合并癫痫。MRI 对低度星形胶质细胞瘤、神经节神经胶质瘤、动静脉畸形和血肿等的诊断确诊率极高,这些病变有异常的信号强度(特别是 T_2 加权图象)和破坏正常的脑结构。长期发生癫痫的肿瘤一般是惰性的,常无水肿和中线结构移位征象,顺磁性造影剂不能提高肿瘤的检出率。

(2) 组织容积变化: MRI 能清楚地显示癫痫病人的脑萎缩,对脑实质和脑脊液的显示度好,所以很容易看到局部的脑组织萎缩和脑脊液空间的增大。MRI 还可发现脑组织容积扩大,Conlon 和 Trimble(1988 年)发现几例全身癫痫发作病人胼胝体较对照组增厚,这个发现可能具有病理生理意义。

(3) 非占位性病变影象改变: 部分性发作的癲癇病人和一些老年癲癇病人, MRI 可见局灶性额顶区白质内的高信号强度影象 (T_2 加权图象), 推测其致病原因是血管性的。McLachlan (1988 年) 在动物实验中发现正常皮质和由青霉素过量致癲癇的皮质 T_2 弛豫时间相同, 而发作性病灶的 T_2 弛豫时间延长, 但在人类还未发现这些改变。

McLachlan (1985 年)、Kuzniecky (1987 年)、Franceschi (1989 年) 及以后的许多学者报道难治性癲癇病人颞叶内侧的 T_2 加权图象有非特异性信号增高现象, 这些改变表明可能是颞叶内侧硬化。然而 MRI 发现并非总是与脑电图改变或与病理变化的精确定位相吻合, 有时也有漏诊情况。

癲癇同侧海马变小或萎缩是颞叶内侧硬化最有意义的 MRI 表现, 常伴有 T_2 加权图象上受损海马的信号强度增加, 其信号异常与病理改变的严重程度有关。近来组织学证实的海马硬化病人 MRI 检查中, 62%~100% 见有异常。海马异常高信号 (T_2 加权图象) 是由于胶质增生、水肿或两者兼而有之。病变最常见的部位在海马体部。异常信号常限于海马, 而不超过其边界。其他表现对检查海马硬化不太可信, 包括同侧颞叶萎缩和同侧脑室颞角扩大等, 因为这些不对称可能是正常的表现, 故应视为继发性改变。对病理证实或疑为海马硬化的病例用定量 MRI 体积研究提高了检出率和可信性, 所报道的敏感性为 74%~96%, 特异性为 73%~100%。

在垂直于海马长轴的倾斜冠状 T_1 加权图象上颞叶内侧硬化表现最清楚, 常规 SE 序列即可。但通过三维梯度回波快速扫描技术得到的垂直扫描更可取, 因这些技术的灰白质分辨率更高, 选择层面更薄。薄层面提高了检查对称性的可信度。

为提高脑表面或小脑幕附近较小病变的 MRI 检出率, 先行冠状面 T_2 加权图象, 若显示病变再行 T_1 加权图象以利于定性诊断。为了显示瘢痕组织以及神经胶质增生, 通常可做冠状面 T_2 加权图象, 辅以横断面 T_2 加权图象, 不一定做 T_1 加权图象。瘢痕组织与

神经胶质增生的信号强度相似,在 MRI 的 T_2 加权图象上均呈较高的信号强度。

增强 MRI 并不一定能提高慢性癫痫病人的检出率,因此并不需要常规进行 Gd-DTPA 增强扫描检查。

(秦志宏 梁玉敏 施增儒)



性差、养育麻烦等问题。入学前后有情绪焦虑、抑郁和学习环境的适应困难。大量心理学研究发现,患儿的智力水平低于正常平均水平,且存在智力结构问题。许多学者认为,本症是一组异质性的障碍,以阅读障碍为例,就有:(1)语音性失读;(2)结构性失读;(3)感知觉通道转换障碍性失读等。

3. 环境因素 在一定程度上起促发作用。发育早期家庭心理环境、语言环境和教养方式不良,长期的文化剥夺,在一定程度上可导致语言能力发育迟滞,在此基础上发生学习技能的发育障碍。一般来说,这种障碍是内在的质的异常,不能期望在以后出现“追赶性发育”而弥补。

4. 围产期与发育异常 有研究发现,胎儿期体内雄激素水平过高,致皮质诱导分化和机能侧化不全,推测可能对异常基因表达起修饰作用,并说明了患病率在性别比例上的差异。患儿在围产期有可疑脑损伤史者较多。业已证实阅读障碍儿童学前大多有言语发育延迟或语音发育障碍。此外,也有调查认为与母孕期吸烟、吸毒、饮酒等有关。

患者的病理改变主要有轻度的脑结构异常,如灰质异位、对称性改变、多微脑回及皮质神经元发育不良等。

【临床表现】 按其表现不同可分为以下几型:

1. 特定性阅读障碍 主要特征是特定的阅读技能发育显著损害,并不能用智力、视力问题或教育不当来解释。常表现为阅读理解的困难,阅读中对单词的辨认困难,朗读困难,以及完成任何需要阅读参予的作业能力均可能受累。常常出现省略、替代、歪曲或添加单词或词组,不能回忆阅读的内容,当读完后不能讲出所读的大致内容。

这类患儿常伴有拼写困难和语言或言语障碍,语文成绩差,数学的应用题成绩也差。患儿除有学习困难外,还常常有社会适应困难。学龄期患儿有情绪和(或)行为紊乱,学龄早期情绪问题更常见,到年龄较长至青少年期,则较常出现品行障碍和多动综合征。自尊心低下,学校适应不良,以及与同学相处不好等问题也可合并

存在。

2. 特定性拼写障碍 主要表现为拼写技能的显著受损,但没有特定的阅读障碍病史和表现。患儿的拼写能力显著低于他的年龄、综合智力和所在年级应有的水平,且其症状不能用智力、视力问题、神经系统疾病或教育不当等来说明。其口头或书写单词的能力均受损;常常不能正确拼读单词,也可同时伴有不能正确书写单词。与上述的特定性阅读障碍不同,其拼写错误主要涉及语音的准确性。

3. 特定性计算技能障碍 患儿的计算能力显著低于其年龄、智力及所在年级应有的水平。缺陷涉及到基本计算技巧即加减乘除的掌握,如不能理解某种运算的基本概念,不能理解数学术语或符号,不能辨认数学符号,难以进行标准数学运算等。患儿的阅读能力及拼写技能在其相应智龄的正常范围内。其障碍也不是由于智力低下、视听障碍、神经系统疾病或教育不当所致。这类患儿的听知觉和语音技能多数正常,但空间视觉和视知觉技能受损。患儿也可有社会—情绪—行为问题及社交困难。

特殊学习技能发育障碍常在语言发育障碍与感知觉缺陷基础上延续而来,随着生理发育和教育进程,大多可自行缓解或减轻,但常遗留拼写障碍并持续终生。约 1/3 患儿继发品行障碍和反社会行为,可导致成年期社会适应不良,出现抑郁、自杀和精神障碍的风险高于一般人群。若早期干预,给予特殊教育,调整改善环境可望有较大进步。影响预后的因素主要有:(1)发病年龄早、损害重者预后差;(2)遗传、脑器质性因素明显者预后较差;(3)有语言发育迟滞者预后欠佳;(4)有明显环境、心理因素影响,又能尽早进行干预者预后较好。

【CT 和 MRI 表现】 特殊学习技能发育障碍的影像学资料国内外均极少。其 CT、MRI 均可表现正常,影像学检查阳性率较低。Dedman(1986 年)曾报道学习技能发育障碍的患者 CT 发现双侧顶叶萎缩,表现为顶叶局部脑沟增宽、加深,脑外空间明显增大,可有两侧脑室的轻度扩大。部分患者 MRI 的 T₂ 加权图象上可见两

侧半球白质的斑片状高信号影,考虑为髓鞘形成不良和胶质增生所致。

程度较轻的先天性脑积水患者可伴有特殊学习技能发育障碍,CT 和 MRI 均可见脑室系统的轻、中度扩大,以及间质性水肿的征象。先天性遗传性神经纤维瘤病 I 型的部分患者可并发学习技能发育障碍,CT 和 MRI 可观察到相应征象。此外,特殊学习技能发育障碍的患者中,CT、MRI 较常观察到的是轻度的脑结构异常,如多微脑回、多巨脑回、脑回肥厚、灰质异位以及半球对称性改变等。特殊学习技能发育障碍还可见于部分无明显智力损害的脆 X 综合征患者,CT 和 MRI 可见脑萎缩等相应征象。

第二节 言语发育延迟

言语(speech)是指人们说的话,也就是个体发出的声音。言语发育延迟(speech delay),是指儿童口头语言的发育明显落后于同龄儿童的正常发育水平,为一组由生物、心理、社会等多种因素引起的语言发育障碍。言语发育延迟是语言障碍中最常见的一种形式,临床表现除言语落后外,可伴有发音、语言质量以及交流等方面的异常,具体情况随不同原因而异。

【病因病理】 凡是出生以前到语言功能建立这段时间内,由各种原因引起与言语的感觉、中枢联系和处理以及言语的表达有关的结构损害或功能障碍,或者环境中语言刺激不够等都可引起言语发育延迟。

(1) 遗传因素:有研究表明,本病有家族遗传倾向,部分病人其家族发病率明显高于一般人群。

(2) 脑先天性异常:如脑瘫、智能发育不全及孤独症等,可引起言语发育延迟。这类病人可有较高遗传倾向。

(3) 构音器官的先天性异常:可导致言语发育延迟。

(4) 听力障碍:凡是在语言发育未完成以前发生听力损害均可引起语言或言语的发育异常。

(5) 心理社会剥夺可引起言语能力发育的严重障碍。

(6) 特殊性语言发育障碍

言语发育延迟的病因多种多样,言语障碍只是它们共同的临床表现,缺乏共同的病理基础,属异质性疾病。

【临床表现】 视病因不同而异。可表现为说话延迟,词汇量少而单调,句法结构简单,口吃,说话声音单调,缺乏抑扬顿挫变化,吐字不清,言语的节律、语调及发音异常,对语言的理解差,说话重音不对,言语节奏不能随意义及感情变化而变化。

【CT 和 MRI 表现】 智能发育不全是言语发育延迟的最常见病因,CT 和 MRI 均可观察到程度不同的脑萎缩表现。萎缩可以是弥漫性、半侧性或局灶性,表现为脑沟、裂的增宽加深,局部蛛网膜下腔的扩大等。这些影像学征象在因脑瘫而引起的言语发育延迟患者中也可出现。

许多学者认为言语发育延迟的发生多与所谓的“语言中枢”受损有关。

Takayama 等(1993 年)发现,优势半球的额下回后部(Broca 区)及中央前回受损,可引起言语障碍,CT 和 MRI 可观察到相应的影像学改变,如局限性萎缩,脑血管畸形所致的梗塞、出血及其后遗症表现,以及先天性发育不良(多微脑回、脑回肥厚、灰质异位等)的征象。

由于人群中的 97% 其优势半球为左侧大脑半球,CT、MRI 发现的言语发育延迟的脑部征象也多位于左大脑半球。Cranberg 等(1987 年)的研究即证实了这一点。但也有人发现,右顶叶病变也可引起言语发育延迟。

Williams 等还报道了一例 Angelman 综合征的女性患儿,临床表现为言语发育延迟,CT 显示枕大孔扩大,而 MRI 未见脑干的异常征象。

婴儿孤独症是言语发育延迟的一个少见而相当重要的病因,CT 和 MRI 可观察到相应的各种征象,如脑萎缩、半球结构不对称、小脑及小脑蚓叶的萎缩等。

第三节 特殊性语言发育障碍

特殊性语言发育障碍 (specific developmental language disorder) 是一组由中枢神经系统发育延迟引起的语言障碍。其智力相对正常,临床上表现为说话延迟及言语的理解和(或)表达困难。自 1825 年由 Gall 首先描述以来,先后被给予多种不同名称,如词聋 (word deafness)、先天性语言听觉失认 (congenital verbal auditory agnosia)、先天性语言知觉丧失 (congenital verbal imperception)、失语 (aphasia)、发育性言语困难 (developmental dysphasia)、以及语言无能 (language disabled) 等。ICD-10 称之为特殊性语言发育障碍,并将其分为感受性、表达性与混合性语言障碍 3 种形式。目前还没有较准确的发病率报告,文献报道的发病率为 0.8%~13%,差异如此之大与调查时使用的诊断概念、诊断标准及调查对象的年龄不同有关。低年龄阶段发病率较高,大约整个语言障碍病例中约 0.6% 的儿童属于这种障碍,男女之比约为 4:1。

【病因病理】 该症的病因还不清楚,一般认为是生物性的,由遗传和围产期损害引起。目前认为有以下两种假说:

1. 脑损害 根据该症儿童的表现类似于有局限性脑损害的获得性失语症,推测其发病可能为先天性或出生时发生了脑损伤所致,并发现有下列理由支持这种观点:(1)Waldo 等(1978 年)多个研究显示 40% 的患儿脑电图异常;(2)Caparulo 等(1981 年)发现 44% 的患儿 CT 检查异常;(3)患儿多有出生并发症、抽搐性疾病或原因不明的脑损害病史;(4)部分患儿有神经系统体征或视运动协调功能差;(5)Landau 等(1960 年)曾对一死者作尸解发现其中央膝状体初级听放射通路有退行性变。但是上述异常是非特异性的,在其他病例及正常儿童中同样可以出现相当高比例的异常率。上述证据也不足以解释患儿发病是由脑损害所引起。

2. 感觉及皮质功能失调 因为语言的获得依赖多种感觉功能,如视觉与听觉等特殊感觉以及与感知有关的注意与记忆过程,

因而许多学者认为该症与感觉功能失调有关。语言障碍儿童有较高的注意力缺陷发生率也支持这种观点。

【临床表现】 根据临床表现的不同,可分为表达性、感受性和混合性3种形式。

1. 表达性语言障碍 患儿言语发育延迟。说话简短,词汇量少,交谈中习惯以点头表示或作出极简短而直接的应答,不善于进行详细的描述。喜欢用少量的普通单词,表达困难时难于选择合适的单词,或不能用其他合适的单词替代。说出的话不被人理解时,往往重复原话,而不是采用新的表达加以修正和说明。语法现象和语法规则的发展明显落后而类似于年幼儿童,但发展顺序与正常儿童相似。言语常有语义及句法方面的错误,语句缺乏流畅性。许多儿童有音韵方面的问题,可以因发音困难而影响言语表达。手势、眼神、面部表情以及姿势等非言语性交流方式基本正常。患儿的智力一般正常,非言语性智力测验所得智商在正常范围,但若言语障碍持续发展至儿童晚期时,随着年龄增长,非言语智商也有下降趋势。

2. 感受性语言障碍 患儿语言理解能力障碍,继发性地影响语言的表达,因此很少表现为单纯的感受性语言障碍,往往伴有表达性语言障碍,语言损害更为广泛而严重。患儿言语发育延迟,语言能力明显低于一般儿童。说话时不能选择适当的词语表达自己的意思,自己命名物体比指出他人命名的物体更为困难。语义紊乱,常将功能上、意义上相关联或相近的词相互替代,如椅子与桌子、天空与蓝色等。言语的语法结构简单,句法结构与语法现象常不稳定,前后不一致,经常遗漏、忽略名词与动词部分以外的语法成分,语言表达难以被人听懂或出现一些毫无意义的单词。

进入学龄期后可以出现阅读困难,因为理解能力差而导致智力受影响,但非言语性智力可能正常。出现退缩、害羞、易激惹、攻击性以及注意障碍等情绪与行为问题相对多见,学龄期以后社会能力可变得明显缺陷而类似于孤独症样症状。

单纯轻度表达性语言障碍者预后较好,不给予特殊治疗也可

以随年龄增长而自愈,绝大部分最终能获得口头语言能力,但常伴有阅读、拼写困难而影响学习成绩。感受性语言障碍患儿预后较差,尤以智商偏低、伴有听觉判别能力差者预后差。入学后基本上都伴有学习困难,部分儿童要进入特殊学校接受特殊教育,受训后轻度损害者可以得到较好的恢复,重度患者恢复程度小,缺陷持续到成年期,且常常伴有社会适应能力损害。

【CT 和 MRI 表现】 特殊性语言发育障碍缺乏特异性的影像学征象,CT 和 MRI 常见的影像学表现为脑萎缩,以左半球局灶性病变多见,常位于左颞上回后部的 22、42 区(Wernicke 区)、角回(39 区)、额下回后部的 44、45 区(Broca 区)、颞叶后部 37、21 区等部位,表现为局限性脑沟增宽加深,皮质萎缩变薄。也可表现为弥漫性或半侧性脑萎缩。Plante(1991 年)认为,双侧大脑中动脉分布区形态不对称也是特殊性语言发育障碍的一个常见征象,但由于两侧大脑半球的功能定位差异,正常人也可是有不对称现象,只是程度相对较轻。Leckman(1993 年)的 MRI 研究证实了 Plante 的结论,发现双侧半球外侧裂周围结构不对称且两侧丘脑下部和扣带回的异常信号区,呈长 T_1 、长 T_2 改变。Adams(1993 年)发现原发性癫痫的患儿可并发特殊性语言发育障碍,CT 和 MRI 可观察到的影像学表现主要为各种脑萎缩的征象。部分特殊性语言发育障碍的患儿可有脑先天发育不良的征象,如半球发育不良、多微脑回、多巨脑回、脑回肥厚,灰质异位等。

根据特殊性语言发育障碍患儿语言能力发展落后于同龄儿童,但发展顺序与正常儿童相似且随年龄增长有自愈倾向的临床特点,有人推测其发病与髓鞘发育不良或髓鞘发育延迟有关,但迄今未有影像学资料证实。

第四节 发育性发音障碍

发育性发音障碍(developmental articulation disorder)是指儿童的发音能力明显低于同龄儿童的正常水平,而语言能力正常。其

发音异常不是由于发音器官和明显的神经系统损害引起。国外报道学龄早期与学龄前期儿童的发病率约为4%，国内湖南的调查4~16岁儿童患病率为0.78%，其中4~6岁组为2.14%，7~11岁组为0.55%，12~16岁组为0.31%。一般男孩发病率高于女孩，湖南资料显示男性患病率为1%，女性为0.52%，男女之比约为2:1。

【病因病理】 发病原因仍不清楚，目前有两种假说，一种认为可能是由于神经系统发育迟滞引起，导致发音器官的运动功能部分失调。遗传可能对这种发育迟滞有影响，因为该症往往有家族倾向性；另一种假说则认为是环境因素所致，因儿童在学习语言过程中经常与发音不清的人接触而形成发音异常。

【临床表现】 主要表现为发音的延迟和异常，发音的发展速度低于相应年龄水平，说话吐词不清或发音错误，最容易发错的音有z、c、s、zh、ch、sh、l、m、n、j、x等，上述一些相近的音互相替代，如把“老师”(lǎo shī)说成“老西”(lǎo xī)，把“奶奶”(nǎi nǎi)说成“买卖(mǎi mài)等。把单词起始或中间的音省略，固定性地把一些音发错，发音变调或不连贯，有时说话让人难以听懂，但因为损害只表现在言语水平上而无句法结构的错误，所以总让人感到说出的是一个潜在的句子，这是与发育性语言障碍的不同之处。

单纯发育性发音障碍预后较好，大部分病例不经治疗到7~8岁即可自愈，部分患儿在学龄期以后仍继续发病，对这部分患儿采取言语治疗仍可获得较好的治疗效果。

【CT和MRI表现】 发育性发音障碍CT、MRI可表现正常。其影像学资料极少，无特征性影像学表现。有人推测与髓鞘形成延迟有关，但未经研究证实。

第五节 婴儿孤独症

婴儿孤独症(infantile autism)最早由Kanner(1938年)首报。他在Johns Hopkins医院观察到一例5岁男孩Donald，表现一些奇

特的症状。患儿似乎生活在自己独有的世界里,旁若无人。尽管有惊人的词汇量,但不能维持与他人的正常对话。极少与人讲话,又常常把自己说成“你”,把对话人说成“我”。迷恋于旋转木棍、平锅和其他圆的东西,对周围物体的位置放法记忆清楚,一旦位置变动或生活规律的轻微改变均使其感到烦躁不安。到 1943 年 Kanner 又陆续看到 10 例与 Donald 类似的病例,同年他首次报道了这 11 名儿童,指出他们的共同表现为:(1)极端孤僻不能与他人发展人际关系;(2)言语发育迟滞,失去了用语言进行交往的能力;(3)重复简单的游戏活动,并渴望维持原样不变;(4)缺乏对物体的想象及灵巧运用它们的能力,如游戏缺乏想象性,特别喜欢刻板地摆放物体的活动。Kanner 将这类患儿命名为“早发性婴儿孤独症”。

继 Kanner 首次报道以后,美国、欧洲也有类似特点的病例报道。但当时诊断概念混乱,采用的诊断术语有边缘状态精神病、婴儿精神病、共生性精神病,儿童精神分裂症等。如 Creak 等人(1961 年)则用 9 个诊断要点,将儿童精神分裂症的所有形式,包括 Kanner 的婴儿孤独症概括在内,称之为儿童精神分裂性障碍。Rutter (1968 年)审慎地分析了当时积累的资料后,提出了婴儿孤独症的定义及其四个基本特点:(1)缺乏社会化的兴趣和反应;(2)言语损害(从缺乏言语到独特的语言方式);(3)怪异的行为,从刻板行为和局限的游戏方式到较复杂的仪式行为和强迫行为;(4)早发性,起病年龄在 30 个月之前。1978 年美国儿童及成人孤独症学会顾问委员会提出了孤独症定义为:起病年龄在 30 个月之前,并具有以下四点特征的行为综合征:(1)发育速度和顺序异常;(2)对任何一种感觉刺激的反应异常;(3)言语、语言认知及非语言性交流异常;(4)与人、物和事的联系异常。这一定义与 Rutter 的定义以及 Kanner 的定义为 ICD-9 和 DSM-Ⅲ 等诊断标准打下了基础。

近十多年来,欧美各国对孤独症的流行病学做了大量工作,患病率报告不甚一致,这可能与不同的调查者使用不同的定义和不同的诊断标准有关。自 70 年代晚期到目前,世界各国婴儿孤独症的患病率,Brask(1976 年)、Gillberg(1982 年)等报道,大致每万名

儿童 2~13 人。Bryson 和 Wing 诊断为婴儿孤独症加智能发育低下的每万名儿童高达 10~21 人。所有流行病学研究还显示男孩患者明显多于女孩患者,男:女约为 2.6~5.7:1(Steffenburg 1986 年,Gradella 1989 年,Gillberg 1989 年)。Steffenburg 还报道 5~7 岁组 12.4/万,为最高患病组,某些地区报告 4~14 岁组患病率为 11.6/万。

我国尚无孤独症流行病学调查资料,陶国泰(1982 年)首次报道儿童孤独症 4 例,在北京医科大学精神卫生研究所 1989~1992 年统计的 60 例孤独症儿童中,53 名为男孩,7 名为女孩,男:女为 7.5:1。中国精神病学分类第二版(1989 年)正式将儿童孤独症归属于儿童精神病并在其后注明为全面性发育障碍。

【病因病理】 婴儿孤独症的病因不明,考虑与以下几个因素有关:

一、遗传因素

在孤独症的发病中是一个不可忽视的因素。

(一) 同病率和高发家系研究

1. 双生子同病率 对 40 对双生子孤独症患者同病率研究报告,单卵双生同病率为 95.7%(22/23 对)。双卵双生同病率为 23.5%(4/17 对);另一研究报告单卵双生同病率仅为 40%,双卵双生为 10%,两者报告相差较大。单卵双生的非同病率说明遗传不是致病的唯一原因。

2. 同胞患病率 Smalley(1988 年)报告孤独症中同胞患病率为 2%~3%,超过一般群体 50 倍,另一报告则高达 5%~9%。

3. 高发家系的研究 Ritvo(1985 年)进行了一份较大样本的高发家系研究,在 46 个家庭中 41 个家庭有两名孤独症患者,其余 5 个家庭有 3 名孤独症患者。作分离分析其最大可能分离率估计为 0.19,与常染色体显性遗传预期值 0.50 不符,而与常染色体隐性遗传预期值 0.25 较接近。故推测孤独症有可能是常染色体隐性遗传。

4. 家族中认知功能缺陷者频率较一般群体高 80 年代初,Rutter 研究了孤独症认知功能活动,认为认知功能活动缺陷是孤

独症的基本缺陷。基于这一论点,他发现约 25% 的孤独症患者家庭内有言语发育延迟者。

(二) 染色体异常

1. 染色体 X 脆性位点 Siva Sankar(1970 年)报道孤独症儿童染色体脆断现象增多。数量较大的研究之一是 Brow 等(1986 年)报道的 7 个研究中心总结的 183 名男性孤独症,查出脆 X 阳性者 24 名(13.1%)。另一数量更大的报道是 614 名孤独症男性中脆 X 阳性者 47 名(7.7%)。Simda(1984 年)研究了 41 名轻度和重度智能发育不全的脆 X 阳性者,其中 5 名(12.2%)伴有孤独症。Bernereeh(1985 年)研究了 28 名脆 X 阳性的男性中 15 名为孤独症(53.5%)。Blomquist 对孤独症与脆 X 染色体之间关系的多年研究显示,在男性孤独症中脆 X 出现率为 16%,比脆 X 在单纯重度智能发育不全的出现率 7% 或单纯轻度智能发育不全的出现率 4.5% 要显著高得多,因此认为孤独症与脆性 X 位点的关系较智能发育不全与脆性 X 位点的关系更为密切。但 Payton 等报道,经按 DSM-Ⅲ 标准诊断的 85 名孤独症男孩,脆 X 阳性率仅为 2.4%,提示并不比单纯智能发育不全中的出现率高。

2. 其他染色体异常 星野仁彦曾报道 22 例男性孤独症中 9 例(41%)有大 Y 染色体, Y/F 指数在 1.00 以上。但健康人中也可见到大 Y,因此其与孤独症是否有关尚无足够的资料。

二、社会心理因素

孤独症儿童的社会心理学原因在 70 年代前已作了大量的研究,结果表明孤独症不是任何单独的社会学和心理学原因引起的。孤独症可以发生在任何阶层的家庭中,并且以后的研究也提示了孤独症的发病与许多重要的生物学、医学的因素有关。

迄今为止,尚未能阐明孤独症的病因和发病机制,但至少可把它看成是多种生物学原因引起的广泛发育障碍所致的异常行为综合征,这可以说是近半个世纪来对孤独症病因学研究的重大进展。

孤独症的病理改变主要为脑的萎缩性改变,尸检发现杏仁核、小脑、海马大多数细胞的结构变化,可伴数量的减少,大脑皮质也

可见类似的变化。正电子发射体层摄影(PET)发现患儿额、顶、新纹状体及丘脑功能受损。孤独症伴有脆 X、结节性硬化等综合征时,则表现出相应的病理改变。

【临床表现】 孤独症的基本临床症状为“Kanner”三联征,即下述前三大类症状,有诊断意义。其他症状,虽也较常见,但不及此三大症状有特征性。

1. 社会交往障碍 Kanner 认为,社会交往缺陷是孤独症的核心,有的患儿在婴儿期就表现出避免与他人目光接触,也缺少面部表情,当别人要抱他起来时,往往不会像正常儿童那样伸出双手表现出期待别人抱起的姿势。有的患儿甚至拒绝别人的拥抱,或当抱起他时表现僵硬或全身松软。当父母离开时没有明显的依恋,而当父母回来时也没有愉快的表示。当他们感到不愉快或受到伤害时,也不会去寻找母亲的安抚。和父母易于分离,有时跟随陌生人和跟他们的父母一样。亲人呼唤他们的名字,也时常不理睬、无反应,以致使人怀疑他们是否有听力问题。病情较轻并且功能水平较高的孤独症患儿社交障碍在 2 岁前不明显,5 岁以后则症状有所改善,患儿与家庭成员的接触可能得到较大的发展,变得对他们有些感情,但患儿仍极少主动进行接触,在与伙伴的活动中常充当被动角色,缺乏主动兴趣。有追踪研究报告他们青春期后仍缺乏社交技能,不能建立恋爱关系或结婚。

缺乏眼与眼的对视往往被看成是孤独症的特征表现,但杨晓玲(1990 年)观察的 30 例孤独症患儿中只有 5 例(16.7%)存在。

2. 言语发育障碍 孤独症患儿表现的言语、语言障碍十分常见也十分严重,是一种质的全面损害,具体表现有以下几种形式:

(1) 沉默不语或较少使用语言: 有的患儿在婴儿期就不咿呀学语,有的是在 2~3 岁以前曾经有表达性语言,以后才逐渐减少,有的则完全消失,有研究报告大约一半孤独症患者终生沉默。他们倾向以手势或其他形式来表达他们的愿望和要求,或极少情况下使用极有限的语言。

(2) 言语能力的损害: 表现在不会主动与人交谈,不会提出

话题或维持话题。他们常常是自顾自地说话,毫不在意对方听不听,也不顾及周围的环境或者别人正在谈话的主题。他们的眼光也不看着对方,也不在意对方回答或不回答。有的患儿还不会使用代词,或代词运用颠倒,以致他们的言语变得毫无意义或不知所云。为此有的患儿即使具有相当的词汇量,他们也不能运用词汇、语句来与人进行正常的语言交流。

(3) 刻板重复的言语或模仿言语:这一表现十分常见,模仿言语可以表现为即刻模仿和延迟模仿。别人刚说完患儿立刻重复别人刚说过的话,为即刻模仿。有时患儿模仿重复别人的话,可能是几小时、几天、甚至数十天前别人说过的或收音机、电视播过的话,为延迟模仿。刻板重复的语言有的是反复模仿别人说过的话,有的是患儿重复提类似的问题或要对方回答一样的话,或重复自己自造的话,这种刻板重复言语有时表现为患儿反复写一样的字,画一样的画,或讲一样的“小故事”。有的患儿则表现出无原因的反复的尖叫、喊叫。

(4) 言语音调、节奏的障碍:言语缺乏声调,存在速度、节律、韵律、重音等方面的问题,语言单调平淡,缺乏抑扬顿挫和情感表达。

(5) 出于自我刺激而使用言语:患儿有时尖叫,哼哼或发出别人不能听清或不可理解的“话”,或者是自顾自地说话,仿佛是他自我进行的一种游戏,也有称之为“自我中心语言”。

(6) 非语言性交流的损害:手势或姿势语言缺乏,患儿很少用点头、摇头或其他面部表情来表达某种需要和要求,即使他们完全懂得别人姿势的含义,也不常使用姿势。

3. 兴趣范围狭窄以及刻板、僵硬的行为方式

(1) 对环境倾向于要求固定不变或不正常反应:表现为对日常生活常规变化的拒绝,有的患儿每天要吃同样的饭或菜,数年不变,每天固定的排便时间、地点或便器,出门一定要走某条路线,若变动则表现烦躁不安、吵闹或拒绝。

(2) 不寻常的兴趣和非同一般的游戏方式:表现对某些物件

或活动的特殊迷恋,患儿常常对一般儿童所喜欢的玩具、游戏缺乏兴趣,相反对某些通常不是作为玩具的物品及游戏活动具有特别的兴趣和迷恋,尤其是圆的或可以旋转的物品。对喜欢的物件终日拿着,数日、数十日不让更换,若最后强迫更换,往往会选择另一件作为迷恋的新对象。

(3) 刻板、重复的行为和特殊的动作姿势:表现为来回踱步、自身旋转、转圈走、重复地蹦跳。最常见的姿势是将手置于胸前凝视,这种动作常在1~2岁时发生,随着年龄增长而减轻消失。有的是手部有些奇特的动作,这些手部动作最常见是置于其头、脸、额前或胸前,还有扑打、摇动、敲击、撞击、前后摇摆身体或头部等动作,有的甚至带自伤、自残的性质,这些行为往往在患儿无事可作时出现,有时则在其兴奋、烦躁时频繁出现。

(4) 对物体的非主要特性的兴趣以及特殊的接触方式:这是孤独症患儿常见的现象。如反复触摸光滑物体的表面,有的对光亮的家具、墙面,对光滑的杂志封面、地面反复触摸,似乎从中得到一种舒适愉快,有的则不论给他们食物或非食物,接过来都要先闻一闻。有的以体验动感为快等。

4. 感知觉的异常 表现为感知觉过弱、过强或不寻常,有的患儿对疼痛刺激反应迟钝,对注射或自残没有反应或反应迟钝。有的对声音、光线特别敏感或特别迟钝。有的特别能忍耐苦味、咸味或酸味。有的患儿自平衡能力特强,如登高、走窄木条从不跌倒。

5. 智力和认知缺陷 Kanner最初认为孤独症的患者智力是正常的,后来的研究表明,约3/4的患儿智力低下。如近年瑞典和加拿大的研究显示,在典型孤独症中,智能发育不全比率分别为80%~89%和76%,大约有40%~60%患儿的IQ不到50,20%~30%达70或更高。

由于大多数患儿不能合作,通常的智力测量难以进行。有的孤独症患儿在普遍智力低下的同时,可具有某些特殊的能力,如对路线、数字、地名、人名的不寻常记忆力和对日期推算、速算的能力。

孤独症是慢性病程,预后大多较差。预后的好坏与疾病的严重

程度、早年言语发育状况、智商高低、病因及训练教育状况等有关。

大约 2/3 的孤独症预后较差,他们没有独立社交能力,不能学会任何独立的生存本领,无法独立生活。重度病例中大约有半数在青春期症状恶化,表现为活动过度、攻击、自伤、伤人或行为刻板,行为不可预测性,继之是失去言语能力及缓慢的智力倒退,并且似乎女童较男童更易恶化。少数研究报告患儿在青春期心理和精神症状上存在戏剧性转变,症状开始改善,到成年期大约 1/10 的患者尽管还有些奇怪的行为,但社会化方面有较明显的进步。在青春前期症状表现往往有非常明显的周期性和波动性,应避免刺激患儿。在 5 岁以前已发展了有用的语言能力者,预后较好,但罕见有完全正常的适应者。到成年期他们的行为可能有以下 3 种类型:(1)仍然远离他人,与正常人不同。(2)积极友好,能长期与人在一起也无明显的焦虑不安。(3)虽被描述成活跃,但行为离奇有社会交往的不适应。孤独症中大约一半人属于第(1)种类型,在另一半人中(2)、(3)种类型各占 1/2。

孤独症预后还与病因有一定关系,大约 3%~5%起病涉及结节性硬化,它有进行性衰退的病程,同时伴有癫痫及心、肾损害,青春前期的死亡率较高。孤独症涉及的综合征还有脆性 X 综合征,其在儿童期的临床表现是活动过度、神经质、回避凝视、害羞等。若存在苯丙酮尿症,严格的饮食治疗可以改变病程和预后。曾有婴儿痉挛和胚胎期感染风疹病史的孤独症和孤独行为,预后相对良好。**【CT 和 MRI 表现】** 婴儿孤独症患者的 CT、MRI 可表现正常,也可有各种脑发育障碍的影像学表现,但与病情的严重程度无相关联系。

由于儿童孤独症主要表现为精神活动的异常,最早神经影像学检查的重点研究对象是大脑半球。曾有气脑造影报告有左侧脑室扩大,尤以左侧颞角明显,并解释为是左侧海马萎缩引起的,而 CT 从未证实儿童孤独症的这种征象。尽管 CT 检查有两侧脑室不对称的征象,但 CT 总的检查阳性率不足 50%。CT 可观察到的影像学表现主要为脑萎缩,可以是弥漫性,也可为一侧性或局灶性,

两侧脑室、三脑室扩大。约有 12% 的病人可有局灶性脑实质损伤。有时 CT 还可观察到脑皮质发育不良征象,如多微脑回、脑回肥厚及灰质异位等。儿童孤独症合并结节性硬化、脆性 X 综合征及苯丙酮尿症时,CT 还可表现出相应征象。由于 CT 检查后颅凹结构的局限性,骨性伪影多、脑部结构显示差等,CT 对儿童孤独症的小脑、脑干的病理改变研究相对较少,仅有少量报道观察到部分孤独症患者有小脑半球萎缩征象。

MRI 由于无骨性伪影,脑内结构显示清晰,后颅凹脑结构显示尤佳,故一经应用临床,即成为儿童孤独症的首选影像学检查手段。

孤独症的 MRI 影像学表现除了大脑半球的各种病理性改变外,还可观察到后颅凹脑结构的各种形态学改变征象。许多文献报道发现孤独症患者小脑半球萎缩,表现为弥漫性或局灶性,两侧小脑半球可不对称,小脑脑沟增宽加深。以原裂为界的上蚓部可分为 I ~ V 蚓叶,而原裂与水平裂之间的中蚓部可分为 VI ~ VII 蚓叶。许多研究者报道孤独症患者的 VI ~ VII 蚓叶萎缩,而 I ~ V 蚓叶无改变,但也有报道认为 VI ~ VII 蚓叶并无萎缩,甚至有肥大性表现(关于孤独症后颅凹形态特征的早期研究情况见 146 页表)。为此,一些学者进行了进一步研究。孤独症患者多有智能发育不全,Piven (1992 年)设置了两个对照组,一组是 IQ 配对的智力低下组,一组是智力正常组,结果发现,病例组的小脑 VI ~ VII 蚓叶及桥脑形态与智力正常组比较有减小,与智力低下对照组比较则无明显差异。Ciesielski(1994 年)以经过放疗和椎管内化疗的白血病儿童为对照组,指出孤独症患者小脑蚓部的大体改变是非特异性的。由于多数研究以横断面、矢状面图象为主,Gaffney 讨论了冠状面图象上孤独症患者的小脑、四脑室形态学变化,认为小脑的形态学改变在冠状面图象上显示最佳,而同类内容的一些文献报道发现即使在冠状面图象上,孤独症患者小脑的形态变化也可无显著性意义。鉴于各种文献报道结论的矛盾性,Courchesne(1994 年)提出以下假设,即孤独症的小脑发育存在着发育不良和发育过度两种类型,当以

发育不良为主时,表现为小脑半球、蚓叶及脑干的体积减小;如以发育过度为主时,小脑半球、蚓叶及脑干的体积增大(肥大);两种病理过程(不良与过度)平衡时,小脑半球、蚓叶及脑干的大小与正常无异。为此,他分析了已发表的4篇文献的78例孤独症患者的小脑蚓部形态学特征,认为确实存在着发育不良和过度两种亚型,4篇文献中发育不良者分别为87%、92%、89%和84%,发育过度者分别为13%、8%、11%和16%。Courchesne机械地以正常平均值为判断标准,将大于或小于正常平均值简单地判定为发育过度或发育不良,完全忽视了人体发育的正常生理差异,其假设和结论的科学性及对临床的实际指导意义值得商榷。

一般认为孤独症的小脑蚓部形态学变化不侵及下蚓部,而桥本(1993年)则发现,小脑下蚓部的Ⅷ~X蚓叶也有缩小,且与脑干的大小呈正相关性,这在以往的文献中未见报道。

孤独症患者的MRI还可观察到脑皮质发育不全的征象,如多微脑回、多巨脑回、脑回肥厚、孔洞脑畸形以及灰质异位等。

孤独症的早期MRI研究

作者	病例组		对照组		蚓叶			小脑半球	桥脑	脑干	四脑室
	例数	平均年龄	例数	平均年龄	I~V	Ⅵ~Ⅶ	Ⅷ/I~V				
Courchesne(1988)	18	21(6~30)	12	25(9~37)	=	↓	↓	—	—	—	—
Murakami(1989)	9	26(14~39)	8	28(19~37)	—	↓	—	↓	—	—	—
Rumsey(1988)	15	28(18~39)	20	30(21~40)	—	—	—	—	—	—	=
Gaffney(1987)	13	11(5~22)	35	12(4~19)	—	—	—	—	—	—	↑
Gaffney(1988)	13	11(5~22)	35	12(4~19)	—	—	—	—	↓	↓	—
Barber(1989)	15	12(5~19)	15	12(5~19)	=	=	=	—	—	—	—
Kleiman(1992)	13	7.4(2~17)	43	6(1/12~12)	=	=	=	—	=	—	=

注: = 病例组与对照组比较形态改变无显著性

↑ 病例组与对照组比较形态改变显著性增大

↓ 病例组与对照组比较形态改变显著性减小

— 未研究

部分结节性硬化的患者可合并孤独症,CT和MRI可看到相应征象。

孤独症伴有脆性X综合征时,CT和MRI的征象有脑萎缩

等。

孤独症患者青春期癫痫发病率大于 30%。CT 和 MRI 图象还可观察到癫痫的相关影象。

第六节 Asperger 综合征

Asperger 综合征最早由维也纳儿童精神病专家 Asperger (1944 年) 提出。称之为孤独样精神变态综合征, 目前国内的同义名称有: 孤独样精神病、童年分裂性精神病等。Asperger 所描述的儿童均为男孩, 2 岁以后表现持久的社交能力和情感活动的异常, 对视障碍, 表情和姿势的缺乏, 对人缺少感情, 严重的“自恋”, 有不一般的兴趣, 怪癖的对物体接触方式, 往往在亲属中有一个或多个表现出类似的人格特点。

一些学者先后提出它与婴儿孤独症的异同问题。Asperger 提出两点与孤独症有区别: 一是与其说该征是精神病过程, 勿宁说是一种个性特点; 二是无器质性脑功能障碍。Gillberg (1989 年) 报道了 23 名 Asperger 综合征病例, 与年龄、性别、智商相类似的 23 名孤独症病例相比较, 发现两者之间的相同点多于相异点。Wing 建议, Asperger 综合征应被看作是“孤独症的延续”部分, 认为 Asperger 综合征在相当聪明的儿童中可以看成是孤独症的轻度变异。Rutter 认为有充分合理的资料支持 Asperger 综合征作为孤独症的亚型。DSM-Ⅲ 和 DSM-Ⅲ R 都认为 Asperger 综合征是孤独症的轻度变异。ICD-10 则认为是广泛发育障碍的亚型, 并将之定义为全部兴趣和活动具有孤独症的典型特点, 同样以相互社会交往的实质性损害和限制性、刻板性、重复性为特点的一种障碍, 在语言或认知发展方面没有全面迟滞。

Wing 和 Gould (1979 年) 报道 0.6% 儿童为 Asperger 综合征合并轻度智能发育不全。还有 1.1% 的儿童早期表现为“孤独”, 以后表现为 Asperger 综合征。Gillberg (1989 年) 在瑞典的流行病学研究报告为 2.6%~3%, 至少 3~5 倍于严格定义的孤独症儿童,

并认为在正常智力儿童中有 10%~26% 被认为有最轻的症状。男孩明显多于女孩,但报告颇不一致,从 2~2.9:1 至 7~10:1。

【病因病理】 本病的病因研究资料尚少,无足够证据来阐明某方面的病因学联系,仅有初步迹象提示可能与神经生物学及遗传学因素有关。

【临床表现】 Asperger 综合征与孤独症儿童一样有社交能力损害,但其表现可以不回避,不退缩,甚至喜欢与人交往,但显得笨拙、愚蠢,热衷单方面交往,不能建立自然、轻松融洽的关系。患儿有言语问题,但表面上可以显得喜欢谈话,好夸张,讲话内容往往异常迂腐,对特别喜欢的问题讲个不停,经常在一个字、一句话上一次又一次的重复,不顾环境的要求,具有单一的兴趣,喜欢重复刻板的游戏。非言语交流也存在缺陷,面部表情和姿势性语言有限。有研究报告,随着逐渐成熟,Asperger 综合征的预后可能比较好,但也有相反的意见认为这种异常可能持续到青少年和成年时期。

【CT 和 MRI 表现】 Asperger 综合征缺乏特异性影像学征象,CT 和 MRI 检查均可表现正常。偶可见到各种脑萎缩征象,但其与 Asperger 综合征的病理联系尚未证实。Bertjoer(1993 年)发现 Asperger 综合征患儿可有脑皮质发育不良的影像学征象,表现为脑回肥厚、多微脑回和灰质异位等,并认为额叶皮层和(或)皮层下发育不良,如多微脑回、多巨脑回、脑回肥厚以及灰质异位等所致额叶皮层下功能不良,在 Asperger 综合征的发病中起重要作用。

第七节 Rett 综合征

Rett 综合征是迄今为止只见之于女童的一种渐进性脑病,以运动技能及智力进行性衰退为其临床特征。Rett(1966 年)在法国首先报道,但直到 1983 年以后才得到广泛的注意。1984 年维也纳国际专题学术会议上才制订了本病的诊断标准。

据估计本症的患病率为 1/1~1.5 万,可见于任何民族和国家

的任何阶层。

【病因病理】 由于男女患病比例的悬殊差别,因此最易涉及到的是遗传因素。

Hagberg(1989年)报道8例单卵双生儿同病率100%,而6例双卵双生儿同病率为0%。有些关于男婴早期自发流产的资料似乎提示 Rett 综合征是由 X 连锁突变所致。

Jellinger 等(1988年)报道9例尸检结果,发现中度皮质萎缩。

Trevathan 和 Naidce(1988年)报道大多数患儿脑电图异常,多呈非特异性。

Nomura 等(1987年)认为是一种发育中的苯胺缺陷病。

Chatter 等(1990年)进行对照研究,一组为 Rett 综合征,一组为其他发育障碍,一组为正常组。结果发现 Rett 综合征患者70%有不正常的血浆糖鞘脂,其他发育障碍组大约10%,而正常组无一例有糖鞘脂血症,推测神经髓鞘的代谢异常在本病的发生中起一定作用。

目前尚无确切的证据证明 Rett 综合征是由任何一种生化异常所引起。

总之,经过遗传学、神经生物学等诸方面研究,虽有一些阳性发现,Rett 综合征的病因仍不清楚。本征是同质的疾病,还是异质的临床综合征也不完全肯定。然而单卵双生与双卵双生同病率的显著差异提示 Rett 综合征可能是某种与遗传因素有关的神经变性病。

【临床表现】 Rett 综合征的典型表现是早期发育正常,但在7~24月时便丧失原来获得的语言能力和手部精细运动操作技能。手部活动变得没有目的,刻板扭动如同“洗手”、“搓手”样动作,语言的表达、感受及运用能力明显受损,表现为严重的智力障碍。患儿常有过度换气发作,面部表情特别,常表露一种“社交性微笑”,注视或凝视他人。躯干活动常有共济失调,站立和行走时步基很宽,肌张力增高,常见脊柱侧凸或后凸。约半数病例到青少年或成年时出现脊髓萎缩并伴有严重运动不能。上肢肌张力增高的患儿,上肢

弯曲放置胸前或额前呈现一种特别的姿势。重症患儿可呈一种强直状态。多数病例伴有癫痫发作。有的病例在迅速的发育倒退时发生“孤独样症状”，失去对人和对周围环境的兴趣，产生对环境的刻板的反应形式，到新环境感到非常焦虑和恐惧，社会退缩以及有限的社交范围。大多数患儿预后不良，个别患者可活至中年，但处于残废状态。

Hagberg 和 Witt-Engerstrom(1986 年)建议 Rett 综合征临床分为四种形式：(1)6~18 月早期发育停滞状态；(2)1~2 岁发育迅速倒退状态；(3)3~4 岁为假性停滞状态，也可能晚一些直到 10 岁；(4)晚期运动衰退状态，往往发生于学龄或青春早期。

【CT 和 MRI 表现】 Rett 综合征的 CT、MRI 检查可表现正常。常见征象主要为非特异性的脑萎缩。以弥漫性脑萎缩为主，表现为脑沟、裂的增宽，皮质变薄，脑室系统增大等，这些在 CT、MRI 图象中均可清晰显示。Nihei 和 Naitoh(1990 年)均报道 MRI 发现 Rett 综合征患者双侧额叶萎缩，表现为额上沟明显增宽加深、脑外空间扩大、以及双侧脑室额角扩大、尾状核间距增宽等。部分患儿可有胼胝体发育不全的征象，个别 Rett 综合征患儿的 CT 和 MRI 还可发现有小脑、脑干萎缩的征象。

Krageloh 等(1989 年)的研究表明，尽管 Rett 综合征的患儿脑 MRI 检查可无明确的异常信号改变，而 T_1 和 T_2 弛豫时间的测定则提示有髓鞘代谢紊乱的可能，但无进一步的研究证实。

第八节 婴儿痴呆

婴儿痴呆(dementia infantiles)又名瓦解性精神病，是一种发生在幼儿，以智力和行为迅速倒退为特点的儿童精神障碍。Heller(1930 年)首报 28 例幼年起病的痴呆儿童，他们病前有一段确切的正常发育期，在病后数月内，原来获得的技能、言语和行为全面迅速倒退，呈严重的痴呆状态，故称其为 Heller 病，即婴儿痴呆，也有称为整合不良障碍(disintegrative disorders)。在 ICD-10 中，使用

“其他儿童期瓦解性障碍”的名称作为其诊断分类,并与孤独症、Rett 综合征、不典型孤独症以及 Asperger 综合征统归为全面发育障碍一类。强调患儿是在几个领域多种技能的广泛衰退,包括认识功能、社会化过程及人际交流等方面。

【病因病理】 本症的发病和经过提示很有可能存在神经生物学方面的异常原因,有报道尸检发现脑神经细胞变性、类脂质样改变。但多数病例仍然未能得到阳性发现。

【临床表现】 起病前常有 3~4 年正常的发育阶段,发病数月内其既往所获得的多种功能迅速丧失。最突出的是语言能力的迅速倒退,无论表达性语言能力或是感受性语言能力均遭到损害,患儿开始表现为主动言语减少,对问话也很少产生反应,需多次提问才回答,但句子变短,词汇变少。严重病例在几个月内完全丧失语言功能。行为方面表现为活动多,刻板重复的动作,单调的游戏内容,对周围环境兴趣的丧失,也失去与人交往的要求,独自活动,生活自理能力受到严重破坏,大小便不能自理,情绪变化无常,无原因地烦躁、不安、发脾气、冲动。过了退化阶段,病情可以稳定多年,但行为仍然异常,孤独离群。语言功能恢复相当有限,甚至不能有任何恢复。活动过度,运动不止,有相当好的运动能力(这是与 Rett 综合征的主要鉴别点,后者出现严重的下运动神经元和基底神经节功能障碍)。所有患儿均有严重的智能发育不全。

大多数病例起病前未能发现患有明显的躯体病,少数病例患过麻疹、脑炎或其他有明确损害的中枢神经系统脑病。一般说本症预后恶劣。在伴有神经脂沉积症和脑白质营养不良的病例,存在可导致死亡的进行性衰退。一般在迅速渐进性能力丧失期后通常是一个停滞期(静止期)。然后是缓慢恢复期,但仍然后遗严重的智能发育不全,终生需人照料。

【CT 和 MRI 表现】 婴儿痴呆的 CT、MRI 图象缺乏特异性表现。检查正常不能排除婴儿痴呆的诊断。大多数婴儿痴呆患儿的 CT、MRI 表现正常。婴儿痴呆较常见的 CT、MRI 征象是脑萎缩,多呈弥漫性,以两侧额叶及颞叶为主,顶叶少有波及。影象学检查可见

脑沟的增宽加深,脑外空间的增大,侧脑室扩大尤以两侧额角、颞角明显。严重病例,CT、MRI 还可观察到小脑、脑干萎缩的征象。部分病例的 CT、MRI 可表现出髓鞘发育不良、延迟或脱髓鞘征象。

伴有神经脂沉积症和脑白质营养不良的病例可见各种相应征象。

第九节 神经性厌食

神经性厌食(anorexia nervosa)是指主动拒食,导致体重明显减轻,伴体象障碍的一种进食障碍。常引起营养不良、代谢和内分泌障碍,可伴有间歇性发作性多食。

早在1690年,英国医师Morton描述了几例典型的病例,患者没有食欲、慢性消耗性病容、拒绝进食、闭经等。Morton称之为“神经性消瘦”(nervous consumption),但一直未引起人们的重视。约200年后的1868年,Gull对本症进行了描述,首次提出“神经性厌食”这一病名,强调是由精神因素所致,并归于癯症的一个亚型,20世纪30年代,有些学者对患者的心理特征进行了分析,发现病人怕胖、对体重及体形极为关注、极度消瘦是疾病的主要特征。40年代以后,神经性厌食逐渐从癯症中分离出来,成为独立的疾病单元。

本症常于青春期起病,呈慢性病程,可以持续到成年。一般起病年龄为8~30岁,起病高峰在13~14岁和17~18岁。女性通常在16~17岁起病,很少30岁以后起病;男性起病年龄在12岁左右。本症以女性多见,有报告90%~95%患者为女性,男女性别之比为1:7。

由于对本症的诊断标准不一,样本中年龄组不同,患病率报道差异很大。Bunnell等(1990年)认为DSM-ⅢR诊断神经性厌食标准会低估许多具有进食障碍症状的个体。Hendren等(1986年)研究了年龄12~18岁的学校女孩,进食障碍症状的发生率为

18.35%，但没有一例完全符合 DSM-Ⅲ R 诊断标准。Kendell 等(1973 年)估计英国人群中，年发生率为 0.6~1.6/10 万人。King(1989 年)对 720 名 16~35 岁的人群和 Ledoux 等(1991 年)对 3288 名 12~19 岁学校人群的调查均未发现神经性厌食患者。Whitaker 等(1990 年)报告 5596 名中学生，神经性厌食的终身患病率为 0.2%。在国内，湖南(1990 年)对 8644 名 4~16 岁男女儿童的调查，采用 DSM-Ⅲ R 诊断标准，未发现神经性厌食的病例，但近年来，神经性厌食的发病率有增高趋势。

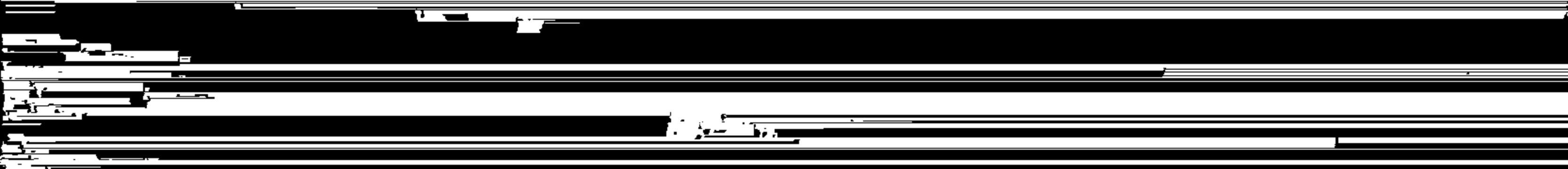
【病因病理】 本症病因未明，可能与遗传因素、生物因素、易感个性、家庭环境等因素有关。

1. 生物学因素

(1) 遗传因素：许多研究者认为本症与遗传因素有关，但作用不清楚。Halland 等(1984 年)对 30 例女性双生子的研究发现，单卵双生子同病率为 56%，双卵双生子的同病率为 7%；Strober 等(1990 年)研究发现，神经性厌食具有家族聚集性，在女性第一级亲属的先证者中，其患病率比一般人群高 8 倍。Rastam 等(1991 年)研究了 47 例诊断为神经性厌食的青少年，未发现明显的染色体异常，但双生子及家系的研究显示，遗传因素起一定的作用。目前一般认为该病属多基因遗传，是遗传因素与环境因素相互作用所致。

(2) 营养障碍：在神经性厌食中，营养不良很明显是继发于食物摄入不足，也可由于呕吐、服用泻药而加重。营养不良可以导致疲乏、虚弱、抑郁和其他精神症状，因此说营养不良既是神经性厌食的果，也是神经性厌食的一个因，在病因方面起了很重要的作用。

(3) 下丘脑功能障碍：神经性厌食的主要内分泌异常表现在下丘脑—垂体—性腺轴，下丘脑功能紊乱在进食行为的异常和体温调节障碍方面起重要作用。青春期以后起病的女性神经性厌食患者，停经是一个早期症状，并可作为神经性厌食的主要临床特征，发生于体重下降之前。但在经治疗月经恢复正常的患者中，其



饿以后,才会出现食欲的消失(即神经性食欲缺如)。

由于拒食、少食、呕吐及腹泻等原因,加上从事过多的躯体运动和体力劳动,体重减轻很快,有时病人体重减轻达 $1/3$ 以上。而患者对自己的体形消瘦毫不在意,还常常认为瘦得不够,虽已骨瘦如柴,但仍觉很胖,总希望自己更加苗条。因此,许多学者认为这类患者有体象障碍,即过高地估计自己体形及体态大小。

青春期以后起病的女孩,可出现闭经。闭经可以作为起病后出现的第一个症状,是诊断神经性厌食的重要依据,可出现在体重减轻之前、同时或之后,故闭经不是长期饥饿所致,而是疾病本身所引起的神经内分泌改变所致。男性可表现为性欲减退。如果起病在青春期前,则表现为第二性征发育延迟。此时生长停滞,女性乳房不发育,呈幼稚型及原发性闭经,男性生殖器呈幼稚状态。

由于长期拒食、消瘦、呕吐等可导致水电解质平衡的紊乱如低血钾、碱中毒。可有癫痫发作。另外,抵抗力差可导致感染等严重并发症。随着营养不良的加重,患者可出现精神症状,如焦虑不安、抑郁、失眠、注意力不集中、易激惹、强迫性思维和仪式性动作。

$1/2$ 的患者可出现周期性贪吃发作,随年龄增大,贪吃的发生率越高,患者贪吃后又感觉自己发胖,而诱发呕吐。

本症常为慢性迁延病程,有周期性缓解和复发,部分患儿可自发性或经治疗后恢复。

随访研究显示,约半数以上的患儿可完全恢复,体重增加和月经周期正常。 $1/4$ 以上的患儿病情有明显改善,但仍有轻微的进食问题和月经不调, $20\% \sim 25\%$ 患儿呈慢性病程,有明显的体重减轻,月经不调,严重的心理和社会功能缺陷。约 5% 的患儿发展为贪食症。

本症的死亡率为 5% 左右,其中自杀是最常见的原因。还有其他并发症,如低体温、不能逆转的低血糖和继发性感染等。影响预后的因素有:起病年龄在 8 岁以下,抑郁症状,单亲家庭和家庭矛盾冲突多等。

【CT和MRI表现】 神经性厌食患者的CT、MRI缺乏特征性表

现。早期可表现正常。后期多为脑形态学改变征象,少有脑实质损害征象。尽管 MRI 多层面、多角度且无骨性伪影的优点使其在脑部结构的显示方面优于 CT,但在神经性厌食症的检查方面并不能提供比 CT 更多的影像学信息。

神经性厌食的常见影像学表现是脑萎缩,CT、MRI 均可清晰显示。萎缩以弥漫性为主,少有半侧性和局限性。CT、MRI 图象可见脑沟增宽、加深,脑沟数增多,两侧外侧裂池增宽,脑室系统扩大等。Palazidou(1990 年)认为神经性厌食的患者脑萎缩以灰质性萎缩为主,白质基本正常,故 CT 可观察到脑沟的增宽加深以及脑外空间的扩大,脑室系统的大小形态一般无明显改变。但大多数学者的研究表明,神经性厌食的脑萎缩,既有皮质性萎缩,也有白质性萎缩,脑室系统的扩大也是神经性厌食的常见征象。早期认为,神经性厌食的脑萎缩是由于营养不良性消瘦引起的,后来发现,神经性厌食患者虽无营养不良性消瘦,但也有脑萎缩性影像学表现。目前较为一致的观点认为,神经性厌食的脑部形态学改变不是由于消瘦所致,而是由于主动拒食引起的内分泌和代谢障碍所致。

许多研究者注意到,神经性厌食所致脑萎缩表现是可逆的。随着病情的好转、体重的恢复,脑萎缩的程度也逐渐减轻,CT、MRI 的动态随访观察可见脑沟变浅、脑外空间减小以及脑室系统的缩小等征象,故有称神经性厌食引起的脑萎缩为“假性脑萎缩”(pseudatrophy)。

Sato(1993 年)研究了神经性厌食患者垂体后叶的 MRI 信号变化情况,发现垂体后叶失去正常的 T_1 加权图象上的高信号特征,且动态 MRI 增强扫描示垂体后叶信号早期有强化现象,当经过治疗后,随着病情的好转,垂体后叶 T_1 加权图象再度出现正常的高信号影。他认为这种现象与垂体后叶抗利尿激素(ADH)聚积情况的变化有关。Doraiswamy(1990 年)还报道,在 MRI 图象上,垂体的横断面面积及垂体高度均显著小于正常组,并认为垂体的这种萎缩性改变是继发于营养不良或内分泌改变,不是原发性改变。



行催吐。开始时多用手指挖喉咙引起呕吐,或服用泻药;病情严重时,患儿可根据自己的意愿吐出食物。长期呕吐或服用泻药可导致一系列并发症,如低血钾所致软弱无力、心律紊乱和肾功能损害,偶见手足抽搐和癫痫。与神经性厌食不同,体重波动范围大,常在轻度的低于或高于正常体重间波动。女性患者中约不到半数有闭经情况。在暴食时,患者自知有病,且意识到这种进食行为不正常,但无法加以控制,能主动就诊。多数患儿经治疗后,症状可以缓解,但也有反复发作,不易自愈者。

【CT 和 MRI 表现】 神经性贪食的 CT、MRI 表现可正常。较常见的影像学征象是脑萎缩,表现为脑沟、脑裂的增宽、加深以及脑室系统的扩大等。其 CT、MRI 影像学表现与神经性厌食相似,但脑萎缩的程度及异常发现率均低于神经性厌食患者。另外,与神经性厌食患者一样,神经性贪食患者的脑萎缩性改变也具有可逆性特点,当病情好转、痊愈时,脑萎缩程度也减轻以至恢复。

第十一节 睡 行 症

睡行症(sleep walking)指儿童在睡眠中起床行走。原称梦游(somnambulism),但现代研究发现睡行发生在 NREM 深睡期,当时并未做梦,故改称睡行症。5~12 岁儿童中大约 15% 有过至少 1 次睡行体验,持续的睡行症患病率为 1%~6%。湖南省 4~16 岁儿童精神卫生流行病学调查(1990 年)患病率为 0.21%。本症常发生在 10 岁以前,男孩较多见。可伴夜惊及遗尿。

【病因病理】 本症可能与以下因素有关:

1. 遗传因素 不少儿童有阳性家族史,有研究报道单卵双生子的同病率较双卵双生子高 6 倍。
2. 大脑皮质发育延迟 睡行症随年龄增长而逐渐停止,表明其发作与大脑皮质的发育延迟有关。
3. 心理因素 部分儿童发生睡行,与环境压力及情绪焦虑有一定关系。

4. 睡眠过深 由于睡行是深睡阶段发生的现象,故各种使睡眠加深的因素均有诱发睡行的可能。

【临床表现】 患儿在熟睡中起床,双目凝视,在室内或室外走动,还可做一些较为复杂的活动,似乎带有一定目的性。口中可念念有词,甚至回答他人的问题,但口齿欠清,常答非所问。经历数分钟,个别可达半小时,然后自行上床或随地躺下,恢复正常睡眠。次日对发作经过不能回忆。也有的儿童并不下床行走,只是迷迷糊糊地坐起来,做一些刻板、无目的的动作,如做手势、捏被子等,1~2分钟后又入睡。睡行常发生在入睡后第一个NREM的Ⅲ、Ⅳ期,故常在入睡后1.5~3小时发作,一周可发作数次。

【CT和MRI表现】 睡行症的CT、MRI可表现正常。关于睡行症的影像学资料极少,有人推测与髓鞘发育延迟、不良有关,但未获有力证据的支持。

第十二节 强 迫 症

儿童强迫症(obsessive compulsive neurosis)最早由法国的Janet(1903年)报道,他发现一个5岁儿童表现为“刻苦地反复思考显而易见的事情”,并认为强迫症儿童是长在“父母过于尽善尽美”的环境下。Berman(1942年)报道了几例儿童强迫症,并指出其与成人强迫症有相似性。

儿童强迫症在儿童期不很多见,患病率占精神障碍住院儿童的1%,门诊就诊人数的0.2%。Flament等(1988年)报道青少年群体流行病学调查时点患病率0.8%,终生患病率1.9%,与Karno等(1988年)报道在一般人群中患病率2%相接近,并且发现至少1/3~1/2的成年患者是在儿童时期发病。男女性别患病率方面有些差异,通常男多于女。

【病因病理】 该病的病因及发病机制至今未能阐明。

关于本病的遗传易感性,Sworth等(1980年)研究发现17名强迫症患者家庭中,有7个母亲,4个父亲及一个姐姐也患有强迫

性神经症。美国精神卫生研究所(NIMH)最近研究发现强迫症先证者二级亲属中有 20%符合强迫症诊断(Lenane 等,1990 年),但受影响的家庭成员的强迫症首发症状常与家庭中最早发病者症状不同,这一情况提示与其说是家庭成员互相影响,不如说是遗传在起作用。

经典的操作性条件反射学说提出,强迫症的形成是在强烈的体验影响下,大脑皮质兴奋或抑制过程过度紧张或相互冲突,形成了孤立的病理惰性兴奋灶,认为强迫性对立思维和意向产生的机制与超反常相有关。并根据此理论成功地建立了动物实验模型。

精神分析学派认为强迫症起源于性心理发育的肛门期,是威胁性冲动的外在表现,这类冲动是由于早年的内心冲突重新活化的结果。

行为学派对于强迫症的病因,趋向于认为这些行为有减轻焦虑情绪的功能,尽管发生机制不清楚,但强迫行为的保持似乎是由于可使焦虑减轻而得到强化的缘故。

Wise 和 Rapoport(1989 年)的研究提示,5-羟色胺神经递质的代谢异常引起的额叶—边缘系统—基底节功能紊乱,是强迫症的可能生物化学基础,但仍有待进一步证实。

【临床表现】

1. 强迫观念 是不由自主地反复出现的观念、思想、表象或冲动,常见的有:

(1) 强迫怀疑:对刚经历过的事产生怀疑或怀疑自己沾上脏东西等。

(2) 强迫回忆。

(3) 强迫对立观念:患者脑子里经常出现与现实相对立的观念,这种观念常违反一般道德规范准则的内容,为此患者感到非常紧张,但又偏偏不能排除。

(4) 强迫性穷思竭虑:患儿的思维常纠缠在一些缺乏实际意义的问题上不能摆脱。

2. 强迫意向及动作

(1) 强迫洗涤：是强迫症中最为常见的症状之一。

(2) 强迫意向：患儿常出现一种克制不住的与意愿相反的意向冲动，如走到高处往下跳的冲动，以至患儿十分紧张，怕万一哪一次控制不住就会发生意外。这种意向往往与自己的意愿相反。

(3) 强迫仪式动作。

强迫症患儿智力水平正常或一般比较好，平时较安静，好思考。家庭要求严厉、管束较多的儿童，可能在某些突然事件下急性发病，有的在长期过分紧张疲劳下缓慢起病。大约 2/3 起病缓慢，病程相对较长，症状时轻时重。

【CT 和 MRI 表现】 强迫症患儿的 CT 和 MRI 影像学表现均可正常。如有异常表现，也属非特异性征象。

有研究使用 Wanberg 等的方法测量侧脑室比率(VBR)，结果发现强迫症患儿的侧脑室比率高于正常对照组，并有迹象表明，仅有强迫性仪式而无相应强迫观念的患儿脑室扩大似乎更明显，故而推测强迫症患儿可能有白质发育不良或萎缩，但无进一步研究证实，与其他原因所致的脑白质发育不良或萎缩比较，在影像学表现方面也无法区别。

(秦志宏)

第十章 智能发育不全

智能发育不全(mental retardation)指开始于发育期(18 周岁以内)的各种原因引起的智能水平低于普通水平,伴有各种智能缺陷和运动发育障碍的表现,属神经遗传性疾病诊断分类中的一类疾病。曾沿用“精神幼稚症”、“精神薄弱”、“精神低能”、“精神发育不全”、“智力薄弱”等名称。智能发育不全与智能发育迟滞、智能发育障碍同义。有时将由明确的器质性病因引起者称为智能发育缺陷,而无明确的器质性病因者则称为智能发育不全。

严格地讲,智能发育不全并不是单一的疾病,而是很多先天或后天的原因所造成的精神发育受阻或不完全。由于原因很多,表现不同,故迄今无满意定义。Doll(1941 年)提出标准:(1)智能低下;(2)社会适应能力不足;(3)不是由于精神衰退而是精神发育受阻;(4)在发育成熟过程中发生;(5)是遗传、外伤、疾病或受教育条件不足所造成的本质性缺陷,不可能恢复正常。五个条件缺一不可。此标准为英国学者所认同。美国精神病学会编撰的《精神疾病诊断统计手册》(第三版)(DSM-Ⅲ)对本病的诊断标准是:(1)一般智力显著低于平均水平,即智商(intelligence quotient, IQ)低于 70;(2)按年龄来说有行为适应不良;(3)起病于 18 周岁以前。美国智力缺陷协会建议将智能发育不全定义为“在发育期间显现出一般智力显著低于平均水平,同时伴有适应行为的缺陷”。概言之,智能发育不全是由于遗传的、先天的或后天获得的种种有害因素,在胎儿期、围产期或出生后直至 18 周岁前损害了大脑的结构和(或)功能,造成智能发育受阻或不完全。智能发育不全是一种症状复合体,其临床特征是显著智力低下伴有儿童学习困难及社会适应能力缺陷,一般是非进行性的。

智能发育不全较常见,在美国及西欧国家约占人口的 3%,据

我国不同地区流行病学调查结果,本病的中重症患病率为0.11%~0.5%,湖南省4~16岁儿童精神卫生流行病学调查(1990年)包括轻症的患病率高达2.22%。由于调查方法不尽相同,诊断标准也不一致,不少轻症患者可能漏诊,故确切情况尚待进一步研究。就城乡人口而言,农村人口患病率较城市为高,可能是由于农村卫生保健条件一般不如城市,造成脑损害的因素较城市为多。此外在偏僻地区,近亲婚配情况较多,不良的遗传因素的有害作用机会较大也为原因之一。就男女性别患病情况而言,则男性患者略多于女性患者。由于近数十年的医疗及社会生活水平的提高,智能发育不全患者的平均寿命明显延长,以致本病患病率似有增高,而实际发病率则有所下降。

引起智能发育不全的病因很多,现将较常见者列举如下:

1. 出生前

(1) 遗传性异常:①常染色体显性遗传:如神经皮肤综合症一类疾病,又如萎缩性肌强直症。②常染色体隐性遗传:如遗传性代谢病中的苯丙酮尿症、脂质沉积症、粘多糖病、脑白质营养不良症等。

(2) 染色体异常:如21三体(Down综合征、先天愚型)、18三体、13~15三体,染色体缺失、易位、构造畸形,脆性X综合征等。

(3) 先天性颅脑畸形:如家族性小头畸形、巨脑症、先天性脑积水、胼胝体缺如、神经管闭合不全、脑膜脑膨出等。

(4) 母体在妊娠期中受有害因素影响:①感染:巨细胞病毒、风疹病毒、单纯疱疹病毒、流感病毒等感染;弓形体感染;先天性梅毒或其他细菌感染等,尤其在妊娠7~15周时受感染对胎儿脑发育为害更大。②药物、毒物、化学毒素或放射线。③胎盘功能不足、先兆流产、多胎妊娠等。④母体健康情况:如营养不良、内分泌异常、缺氧状况、妊娠中毒症、严重躯体疾病、年龄过大等。

2. 围产期 早产、未成熟儿、产程过长、宫内或出生时窒息、产伤、新生儿颅内出血等。

3. 出生后 (1)中枢神经系统感染,如脑炎、脑膜炎。(2)核黄

痘。(3)颅脑外伤。(4)脑缺氧。(5)甲状腺功能低下。(6)重金属或化学药品中毒。(7)代谢性或中毒性脑病。(8)颅内出血。(9)幼年重度营养不良。(10)儿童早年缺乏文化教育机会等。

以上各种因素有时混合存在。此外,即使目前检查方法已有很大进步,仍有半数左右的智能发育不全未能明确其病因。

智能发育不全的各种病因中,遗传因素是重要的病因,但更多的是遗传与环境因素的共同作用。智能发育不全的遗传学分类包括染色体病、单基因病和多基因病。多基因病最多见,约占半数,且多为轻度智能发育不全。染色体病占 15%~20%,单基因病约占 5%。各种遗传性疾病的 10%有智能发育不全表现。近 150 种单基因病以智能发育不全为最主要的表现,其中隐性遗传病占 80%,显性遗传病占 20%。有些显性遗传病可以完全不显或外显不全。隐性遗传病由于遗传异质性作用可致各类疾病和综合征的表现型相互重叠。

智能发育不全的主要临床症状是智力低下及社会适应能力欠缺,其程度可以轻重不一,按其严重程度可分为:白痴(idiot)、痴愚(imbecile)及愚鲁(moron),现在已较少使用此组名称,当前倾向于利用智商(IQ)高低进行分类,根据世界卫生组织(WHO)1989年出版的《国际疾病分类》第十版(ICD-10)标准,智能发育不全可分为五级:

临界水平: IQ 70~85;

轻度智能发育不全: IQ 50~69,愚鲁;

中度智能发育不全: IQ 35~49,痴愚;

重度智能发育不全: IQ 20~34,痴愚;

极重度智能发育不全: IQ < 20,白痴。

1. 临界水平 IQ 低于正常,但 > 70,比常人略显迟钝,无明显异常。

2. 轻度智能发育不全 大多数智能发育不全(75%~80%)属于此型,学龄前期不易被发现,比常儿在学步、自喂和语言方面发育慢,但仍有一定的表达能力,往往在幼儿园后期或上学后,才

被发觉有学习困难,领悟力低,分析综合能力欠缺,思维较简单。学龄期可获得应用性技能,经特别教育后阅读和计算能力可达相当水平,经过努力勉强可达小学毕业水平,有一定社交能力,可遵从社会习惯。成人期具有低水平的适应职业及社会能力,常表现温顺,缺乏主见,对环境变化缺乏应付能力,有时仍需指导。

3. 中度智能发育不全 占智能发育不全的12%左右。学龄前期有较明显的运动发育迟缓,特别是语言发育迟滞。词汇贫乏,不能完整表达意思,对自理生活的训练有反应。学龄期可简单交往,有基本的卫生和安全习惯,可学会简单的手工操作,学习能力低下,不能进行阅读和计算。成人期在保护条件下可从事简单非技术性工作,有基本的反应,不能自重。

4. 重度智能发育不全 约占本病的7%~8%。常合并于某种脑部较重损害,可同时有脑瘫、癫痫等神经系统症状。学龄前期严重的运动发育迟缓,不能或很少能交往,训练后生活可部分自理。学龄期行走困难,对语言和刺激有一定的理解,专门训练有一定效果。不能接受学校教育,不能接受训练以学会简单技能。成年期可顺应日常生活和重复性活动,无社会行为能力,需指导和看护。

5. 极重度智能发育不全 约占1%~2%。学龄前期明显迟滞,感觉、运动功能低下,需要特别护理。学龄期多方面发育明显迟缓,有基本的情感反应,对用眼、手和嘴的锻炼有反应,须严密看护。成年期可独自行走,有基本语言,对周围环境及亲人不能认识,不能趋避危险,全部生活需人照料。

以智商高低进行分类的方法也是比较粗略的。IQ常受感觉和身体障碍的影响,不能全面反映智能状态,而这些恰又易与智能发育不全相伴发。因诊断标准和调查方法不同,还有治愈、死亡等因素的影响,智能发育不全的患病率难以估计。

智能发育不全与痴呆(dementia)不同。痴呆指由各种因素引起的慢性脑病,致不可逆的大脑半球高级皮层功能的损害。以记忆和识别功能受累出现最早,为其最显著的特征。痴呆是一种临床症

状,而不是诊断,须通过行为病史、体检和神经精神测验才能被发现,不依赖于实验检查,当有意识障碍时也不能发现。

需要指出的是,许多神经遗传性疾病均有智能发育不全表现,如各种神经皮肤综合征、遗传性代谢疾病及一些先天畸形等。幸春和在其遗传性神经肌肉疾病分类中仅介绍了以智能发育不全为主要表现的单基因病(见第一章),本章节我们将根据实际工作需要,着重介绍几种临床常见的智能发育不全疾病。

第一节 先天愚型

先天愚型又称 21 三体综合征或伸舌样痴呆。是由于异常增多了一条 21 号染色体所致。1846 年 Sequin 首先报道此症,称之为“糠状白痴”。1866 年 Down 以“蒙古白痴”为名将本综合征作了全面描述后而被称为 Down 综合征。1959 年由 Lejeune 等证实本病是由 21 号染色体三体引起。1960 年、1961 年 Lejeune 和 Clarke 又分别发现该病存在罗伯逊移位及嵌合体,因而将该病分为三型:21 三体型、嵌合型和易位型。本综合征是第一个被认识的人类染色体疾病,也是最常见的染色体疾病。在活产新生儿的普查中,国外报道发生率为 0.032%~0.3%,国内为 0.056%~0.064%,男:女约为 3:2。

【病因病理】 本病的产生机制尚不清楚。一般认为是近端着丝染色体不分离的结果。影响染色体不分离的因素较为复杂,可能为病毒感染、母体接触放射线、孕前或妊娠时服用某些药物(如避孕药、解热镇痛药、某些抗癫痫药、抗癌药、抗甲状腺功能药、黄体酮、异烟肼、肾上腺皮质激素等)、化学毒物以及遗传倾向、高龄孕妇等。国外报道 20~29 岁的母亲生育先天愚型的发生率为 0.062%~0.088%,30~39 岁时上升到 0.106%~0.374%,40~49 岁则高达 0.993%~6.25%;国内上海调查发现小于 30 岁组为 0.01%,30~39 岁组为 0.145%,大于 40 岁组为 1.28%。母龄作用机制可能是“卵子老化”。患者体内 21 号染色体编码的超氧化物歧化酶活

性高于常人 50%，致氧衍生物代谢障碍，破坏细胞膜结构和功能，特别是胆碱能系统。最近也有研究表明父亲接触某些诱变剂，如铍、聚氯二苯、环磷酰胺等也可以影响胎儿而导致先天愚型的产生。

约 3/4 的先天愚型流产和死产，1/4 为活产。90% 为纯合型，其中 60% 由母源性不分离所致。极少数为易位，家族性易位占 4.8%。嵌合型占 1%~3%，多由新发突变引起，主要是 48,XXX+21 和 48,XYY+21，表型差异很大。

本病的病理改变主要有大脑、小脑、脑干的发育异常，表现为体积变小、重量减轻、皮质变薄、脑回变窄等，尤以小脑为著，认为和患者肌张力低下有关。脑回呈胚胎型，后颞及颞上回明显缩小。镜下见大脑皮层神经细胞生长和分化不良，皮层分层不规则，第三层细胞减少，排列不整。髓鞘发育不良，髓鞘中央形成延迟等。众多的研究表明，所有 35 岁以上的先天愚型患者都出现与 Alzheimer 病类似的病理变化：脑具有颗粒状空泡细胞质病变、老年斑、神经元纤维纠结紊乱、脑血管淀粉样病变，以及神经元细胞大量消失、胶质增生等。提示两种疾病之间可能存在一定的联系。

【临床表现】 先天愚型的常见症状如下：

1. 智力低下 最常见，可为轻—重度，多数是中度。其智力随年龄增长而逐渐降低。Melyn 和 White 发现在家中抚养的先天愚型患儿中，年龄从 1 岁增长至 10 岁，其平均 IQ 则从 58 下降至 40 以下。但也有报道在青少年期 IQ 相对稳定，以后才降低。大多数研究表明环境因素是影响 IQ 的重要因素，在良好的环境中抚养的患者 IQ 相对较高。不同类型的患者智力低下的程度可不相同，一般说来三体型者最严重，易位型者次之。易位型中以平衡易位者智力受累程度较小。嵌合型者则取决于异常细胞株的比例。女性嵌合型者 IQ 评分稍高于男性。

2. 语言发育障碍 患者开始学说话的平均年龄为 4~6 岁，95% 有发音缺陷，口齿含糊不清、口吃、声音低哑，词汇少，少数无语言发育。女性言语能力较男性强。1/3 以上患者语音节律不正

常,甚至呈爆发音。

3. 行为障碍 大多数患者性情温和、愉快,重感情,常傻笑,有时顽皮固执,喜欢模仿和重复一些简单的动作,可进行简单的劳动。某些患者易激怒,任性,多动,甚至有破坏攻击行为。某些则显示畏缩倾向,伴有紧张症的姿势。少数有说谎和偷窃行为。

4. 运动发育迟缓 患者在出生后的一段时期其运动功能与正常同龄儿的差别可能不大,但随年龄增长其差别增大。在不同的患者,运动发育的情况也相差很大。先天愚型患者可进行简单的运动,如穿衣、吃饭等,但动作笨拙、不协调,步态不稳。

5. 生长发育障碍 先天愚型患者母体的妊娠期较短,平均为262~272天。出生体重平均为2900克。出生身高较正常新生儿短1~3cm,头围基本正常,双顶径在正常范围,前后径相对较短。枕部平坦。大多数呈短头畸形。前后囟及前额缝宽,闭合迟,常出现第三囟(后囟上方的矢状缝增宽)。国内有报道本病患者身高、体重、胸围、坐高、指距和指距/身高指数均明显小于正常对照组,而胸围/身高、坐高/身高指数大于正常对照组,提示本病患者在体型上以矮胖型为多。

本病患者出生后几天内睡眠较深,吸吮、吞咽十分缓慢,甚至完全不能,故弄醒和喂养十分困难。80%患儿肌张力普遍低下,韧带过度松弛,Moro反射(-)。

6. 躯体畸形 可见头型短小;眼裂向外上方倾斜;内眦赘皮,造成眼距增宽假象,国内研究发现患者眼距正常;斜视,多种先天性晶状体缺陷;鼻小,鼻梁塌陷,鼻根低平;嘴小唇厚,喜张口伸舌,舌表面有裂缝,流涎,腭弓高,齿小且排列不齐;下颌小;耳发育不良且位低;手(足)短宽,以小指为甚,小指末端内弯,可有多指(趾)和指节缺如;颈短,可有颈蹼,发际低;腹直肌分离,脐疝甚多见,并可有胃肠道畸形;半数有先天性心脏病;小骨盆;少数有外生殖器发育不良,隐睾,第二性征发育迟缓;双侧通贯掌(30%),三叉点t上移至t',atd角达70°(82%),拇趾球区多见胫侧弓形纹(72%),第4、5指为桡侧箕形纹(13%)。

7. 其他 好发髓性增殖性疾病、自身免疫性疾病和精神病,可伴有白血病(3.4%)或白血病样反应,部分可伴甲状腺功能异常及自身免疫功能紊乱,少数可并有抽搐(10%)。女性月经初潮迟,一般可生育,男性无生育能力。成年期均有白内障和老年性痴呆。

本病预后不良。产前70%发生流产。平均寿命短,出生后第一年死亡率最高,以后随年龄增长而降低,约30%死于1岁内,50%死于5岁前,10岁前约2/3患儿死亡,约10%可存活至40岁。寿命长短取决于是否有合并症,先天性心脏病是致死的主要原因,其次为消化道畸形、感染。手术矫正畸形可延长寿命。

【CT和MRI表现】 先天愚型的CT和MRI表现缺乏特征性。主要表现为弥漫性脑萎缩,即弥漫性脑实质减少,脑室和蛛网膜下腔扩大。脑萎缩以脑组织丰富区域较为明显,脑组织薄弱处则不明显,如额叶、颞叶相对较大,脑萎缩表现最明显,表现为两侧脑室的额角、颞角扩大,侧裂池、额叶脑沟和蛛网膜下腔增宽。后颞及颞上回的萎缩使环池明显增宽。由于脑萎缩所致脑室扩大是由于脑室周围脑组织萎缩后,向四周牵拉脑室所致,故脑室形态基本保持正常。在先天愚型脑萎缩的表现中,由于胼胝体等组织的同时萎缩,致使在横断面和冠状面图象上两侧脑室顶之间的夹角增大(大于 140°)。三脑室扩大,不呈球状,其前后壁无明显膨隆,下部的视隐窝和漏斗隐窝仍较尖锐,这可与脑积水所致之三脑室扩大相鉴别。先天愚型患者的CT和MRI图象还可观察到小脑、脑干的萎缩性改变,主要有大脑脚变细、桥脑基部体积变小、小脑脚萎缩、以及小脑的各种萎缩性表现,如小脑蚓部原裂增宽加深、小脑半球脑沟数增多、宽度超过1mm等。

先天愚型患者中还可观察到各种脑发育不良的征象,如多微脑回或脑回肥厚。皮层变薄以顶叶皮质尤甚。还可观察到髓鞘发育不良征象,CT表现为脑白质密度减低,MRI则表现为 T_2 加权图象上脑白质信号强度的弥漫性增高。

伴有横纹肌溶解及恶性神经精神抑制综合征的先天愚型患者,CT和MRI均可见双侧基底节钙化征象。年长的患者,MRI常

可见其两侧大脑半球的多发腔隙性梗塞灶。若出现肢体痉挛性截瘫,则多伴有颈髓病变,应加做颈髓 MRI 检查。

关于脑萎缩形态学改变的定量分析研究,目前方法很多,概括起来有两大类:即线性测量法和容积测量法。线性测量法是对某一选定层的标志进行线性测量,如最大颅内径、侧脑室前角间距、三脑室最大横径、四脑室最大横径等等,还可在此基础上计算不同测量数据之间的比例,以指数形式表示。但因调查人群、扫描角度、测量手法、所用机器型号等方面不同,故各家所列正常值之间差异较大。容积测量法是通过分别测量颅腔面积和脑室(或脑脊液腔)面积,然后计算两者比例来分析脑萎缩情况。两者相比,前者简单易行,且能反映脑组织局部萎缩情况,为多数学者所采用,但精确性不够,人为因素影响较大。后者较精确,但方法复杂,且不能反映局部情况,故较少采用。

第二节 脆性 X 综合征

脆性 X 综合征[fragile X syndrome, Fra(X)],也称 Martin-Bell 综合征,由 Martin 和 Bell 于 1943 年首先报道。1969 年, Lubs 发现此类患者 X 染色体长臂末端有一“细丝部位”,细丝远端为随体样结构。Sutherland(1977 年)根据细丝部位易于断裂并造成远端随体样结构的丢失,而称此细丝部位为脆性部位,此 X 染色体即被称为脆性 X 染色体,并用 G 显带方法证实该脆性部位在 Xq27 或 Xq28 部位。Mulligan(1985 年)将其准确定位于 Xq27.3 带上。以后大量的研究表明脆性 X 染色体与 X 连锁智力低下密切相关,本综合征是人类智力低下的常见病因之一,是发生率仅次于先天愚型的染色体疾病。男性群体中发生率国外报道约为 0.019%~0.092%,国内估计为 0.059%,在男性智能发育不全患者中约占 10%~20%;女性携带者为 2/万,在女性智能发育不全患者中约有 10%为脆 X 杂合子。

【病因病理】 关于 Fra(X)产生的机制尚不清楚,此方面的研究在

分子遗传学领域较为活跃。通过对 Fra(X)家系中一些遗传现象的分析,结合分子生物学的研究成果曾对其发生机制提出了以下假说:可移动因子插入假说、多聚嘌呤(多聚嘧啶)扩增假说、富含嘧啶 DNA 顺序重组和扩增假说、不稳定前突变假说、常染色体阻抑基因效应假说等。近年来,分属于法国、澳大利亚和美国的三个研究小组已各自从酵母人工染色体中分离出跨越 Fra(X)位点的基因片段,并且证明患者该位点发生了以下两部分突变:(1)围绕 CPG 岛的甲基化。在 CPG 岛(常发现于基因 5'-末端)分布着一簇稀有酶切位点,并确认在患病人体与正常传递个体之间存在甲基化的不同;另一组的研究也表明围绕 CPG 岛的一些限制性酶切位点中的 CG 二核苷酸顺序在正常及正常传递男性中是未甲基化的,而在受累个体中却明显甲基化了。(2)插入或扩增引起(CGG)_n 重复的延长。他们发现在正常传递男性中存在有一个 DNA 插入序列,并且传递给其女儿,在遗传了该突变的下一代个体之间,可以见到该插入片段增加。

随着 Fra(X)两侧 DNA 标记研究的进展,使得 DNA 多态性标记与 Fra(X)之间的距离更加接近,相信随着研究的深入,将会有更接近 Fra(X)位点所在的 DNA 探针出现,直至分离出 Fra(X)位点所在的 DNA 顺序,从而促进对 Fra(X)分子机制的深刻了解。

越来越多的研究表明,脆性 X 综合征不同于其他典型的 X 连锁遗传性疾病,临床表现出许多复杂遗传现象:(1)存在非全显性(non-penetrant, NP)现象,即只有 80%的男性患者和 30%~40%的女性携带者有 Fra(X)表达。(2)约 30%女性携带者表现出智力低下等临床症状,这一频率远高于其他 X 连锁隐性遗传病。(3)有些智力正常且无 Fra(X)表达的男性可通过其女儿遗传这一疾病。

一般认为脆性 X 综合征呈 X 连锁隐性遗传,也有人认为是外显不全的 X 连锁显性遗传。少数表型正常的男性可将致病基因遗传给表型完全正常的女性后代,尔后她们的男性后代再起病,且这些女性携带者后代的发病率为 40%,而不是理论推测的 50%,故本病中存在遗传异质性现象。对此解释是多基因遗传、宫内发育不

明原因的影响和其他环境因素的作用等,也可能是不同于基因突变和染色体畸变的新的遗传病类型,如 DNA 甲基化过程异常等。

脆性位点是叶酸敏感型,位于 Xq27.3,基因与之紧密连锁。脆点在人群中的表达频率极低,患者的表达率高于携带者,有表型的携带者的表达率又高于无表型的携带者。家系内表达率与表型呈正相关,但家系间无关。年龄对脆点表达率有一定的影响。男性带有疾病基因者,80%表型异常且有脆点表达,20%则表型正常且无脆点表达。女性携带者中 35%表型异常,其中 4/5 有脆点表达;65%表型正常,其中 1/9 有脆点表达。现已能进行分子遗传学诊断,基因突变率为 3.3/万。

本病很少散发,患者母亲均为携带者。患者的男、女性同胞为表型正常且无脆点表达的携带者的概率分别为 17%和 30%;母亲表型正常的患者的男、女同胞智能发育不全的风险各为 38%和 16%;男性无症状基因携带者的男、女同胞智力低下的风险各为 30%和 6%;男性无症状基因携带者其女性后代的表型均正常,她们的男、女后代智力低下的风险各为 34%和 8%。

脆性 X 综合症的病理研究不多,尤其是中枢神经系统方面,缺乏系统的研究资料,国内在这方面尚属空白。Rudelli 等(1985年)通过 1 例 65 岁男性患者的尸检材料,发现脑内突触发育不良致树突结构紊乱。Hinton 等(1991 年)根据 3 例患者的尸检材料,证实了 Rudelli 的发现,观察到大脑皮质神经元树突延长、扭曲、发育不良等征象,在对扣带回、颞叶皮质的 10 个随机区域计数神经元细胞数量的研究中,他们发现,皮质 II ~ IV 层的神经元数量,病例组与对照组无显著差异,认为皮质神经元细胞数量正常而树突结构异常是脆性 X 综合症患者的特征性神经系统病理改变。而 Lotspeich 和 Ciaranello(1993 年)则进一步证实了脆性 X 综合症患者的小脑半球浦倾野细胞丢失,小脑诸核间胚胎性神经环路残存,边缘系统的某些部位,如杏仁核、海马等神经元数量增多,皮层神经元数量未见增多。此外,在脆性 X 综合症的患者中,偶可观察到脑先天畸形的一些病理改变。

【临床表现】 不同年龄和性别的 Fra(X)综合征患者临床表现可不同,而且同一症状的程度也可不同。男性患者绝大多数具有典型临床表现,女性 70%为智力正常的携带者,只 30%女性杂合子表现出不同程度的智力低下。

1. 智力低下 男性患者中度以上智力低下者占 80%以上,女性多表现为轻度智力障碍、学习困难或 IQ 正常。Borghgraef 等对青春期前的患者进行研究表明学龄前组多为轻度智力低下,学龄组大多为中—重度智力低下。对 7 例患者进行长期追踪观察的研究提示,随年龄增长,智力水平下降。患者计算能力差,无数字的基本概念,只能机械计数。抽象思维和推理能力方面均有明显缺陷,概念形成及完成任务的能力也明显降低。

2. 语言障碍 为本综合征常见的特征。多表现为会话和言语表达能力的严重发育迟缓,学语年龄延迟,词汇量少,语言重复单调,模仿语言,Hanson 评价了 IQ<70 的 10 例男性患者的语言特征,发现 9 例有特征性语言障碍——碎语,表现为讲话速度快而起伏不定,语言、词汇或短语的重复。

3. 行为障碍 绝大多数患者有多动、注意力不集中,以年龄小者较为突出,随年龄增长而减轻。多动的程度与 IQ 无关,甚至 IQ 较高者更明显。孤独症也较常见,Hagerman 等报道 50 例本病男性患者几乎都有某些孤独性特征,90%有对眼凝视回避,88%有拍手、咬手或刻板动作。大多数患者表现为胆小、羞怯、温顺,但有少数脾气烦躁和倔犟。可有自残现象,主要发生在受挫折和刺激后。

4. 特殊面容 出生时一般正常。面容特征包括头大,头围增大,脸长,前额突出,虹膜颜色变淡,耳轮大,腭弓高,鼻宽,嘴大,唇厚,下颌大而突出等。女性携带者中,智力低下者面部异常更多见(50%),智力正常组则较少见(14%)。

5. 巨睾症 为特征性改变,多数在青春期发生,年幼儿少见,但有报道 5 个月婴儿表现有巨睾。个别患者有隐睾。根据睾丸大小,本病可分两型:巨睾型和无巨睾型(各占 3/4 和 1/4),无巨睾

型的表型较巨睾型稍轻,智力低下则稍重,两型在遗传学和发病机制上的区别不明。一般认为睾丸体积大于正常同龄人的最高值即可称巨睾。正常成年男性平均睾丸体积 $18 \pm 4 \text{cm}^3$, 大于 25cm^3 者为巨睾。测量睾丸体积的公式为:长 \times 宽 $^2 \times \pi/6$ 。

6. 癫痫 有报道本综合征患者中癫痫的发生率为 25%~45%,其发作的起病年龄、睡眠期易发作和(或)脑电图异常,以及对抗癫痫药反应良好等特点,与中央一颞棘波型良性儿童癫痫相似。癫痫发作类型以强直阵挛性发作多见,其次为复杂部分性发作。发作一般不频繁,开始于儿童或青少年,成年后症状消失,脑电图常见为一侧或两侧颞叶的中、高波幅棘波,睡眠状态下多见,临床无癫痫发作的患者也可见此脑电图异常。

7. 其他异常 可有共济失调、腱反射亢进、伸性跖反射、睑痉挛等神经系统体征。还可见有结缔组织功能失调表现,如可过度伸直指关节、大手、大足、指关节发育不良、脊柱侧弯、二尖瓣脱垂、主动脉延长等。皮肤多皱、色素痣。皮纹异常有弓型纹、反箕形纹增多,而正箕形纹减少,指嵴纹总数和绝对嵴纹数值增高。此外,患者出生体重增加。男性患者性腺功能低下,成年患者阴毛呈女性分布和乳房女性化,但可生育。女性生育能力增强,智力低下者更甚。

【CT 和 MRI 表现】 脆性 X 综合征的影像学资料较少,缺乏系统的影像学改变的研究。CT 可观察到不同程度的脑室扩大,以三、四脑室扩大明显。脑萎缩也是 Fra(X)患者的一个常见 CT 征象,萎缩缺乏特征性表现,可以是弥散性或半侧性,也可为局限性的,如局限于小脑、脑干。合并脑先天畸形时,CT 还可观察到脑积水、巨脑畸形、小头畸形等的征象, Cammarata 等还报道了 1 例 Fra(X)患者,CT 发现了后颅凹的巨大蛛网膜下腔囊肿。但总的说来,脆性 X 综合征患者的 CT 影象表现缺乏特征性征象。

关于 Fra(X)患者的 MRI 影像学表现, Reiss(1988 年)等做了一些工作。通过 4 例 Fra(X)男性患者的头部 MRI 图象,发现患者的小脑蚓部,尤其是后蚓部明显缩小,同时伴有桥脑的缩小和四脑室的扩大。在另一组 14 例 Fra(X)患者与对照组的研究中, Reiss

等(1991年)证实了小脑后蚓部缩小的MRI表现,并发现Fra(X)患者小脑后蚓部的大小与年龄缺乏显著相关性,认为小脑后蚓部系发育不良而非萎缩性改变。有关Fra(X)携带者与Fra(X)患者、正常组的对照研究表明,Fra(X)携带者的小脑后蚓部的大小介于Fra(X)患者和正常人群之间,这也支持了Fra(X)患者小脑后蚓部发育不良的假说。

第三节 先天性甲状腺功能低下

先天性甲状腺功能低下(congenital hypothyroidism),也称先天性克汀病(cretinism)或呆小病(地方性克汀病有时则称散发性克汀病),是由于先天性因素使得甲状腺素的分泌减少或完全缺乏而致生长发育迟缓、智力低下的疾病,是智能发育不全的重要原因之一。据国外报道,其发病率为1/4500~1/3800,列先天性代谢异常中各病种之首位。该病早期治疗预后较好,延迟治疗则可出现不可逆性脑损害,故值得有关临床医师高度重视。

该病分两型:甲状腺发育不全型和甲状腺肿大型。前者甲状腺发育不全甚至完全缺如,无例外地伴有甲状腺功能低下和智力低下。后者伴有甲状腺肿大,部分患者无明显甲状腺功能低下,智力也可能不受损害。

地方性克汀病发生于甲状腺肿流行区,由于缺碘所致,本节不作详细介绍。

【病因病理】 不同类型的发病机制也各不相同。

1. 先天性甲状腺发育不全 为遗传性疾病,但其遗传特征不甚清楚。常有家族史,同胞可同时发病。大多为部分性甲状腺发育不全,放射性同位素可发现颈部残留甲状腺组织,有时为异位甲状腺。偶可因母亲患自身免疫性疾病、接受¹³¹I治疗或接触其他有害物质而使胎儿甲状腺发育出现障碍。

2. 甲状腺肿大型 多为遗传性,称家族性甲状腺肿大型克汀病。由于甲状腺素的合成或代谢异常所致。其异常可发生在8个

不同的环节,但有的缺陷仅在一二个家族有过报道。

(1) 甲状腺摄取或转运碘障碍:可能是酶的缺陷使转运碘化物进入细胞的“碘泵”功能异常,吸碘率及唾液碘(血浆碘)比率降低。

(2) 碘有机化缺陷:过氧化酶缺陷而使得甲状腺不能将无机碘化物变为有机碘,过氯酸盐排泌试验异常。其种类较多,其中引起完全性碘的有机化障碍者可产生克汀病,但不引起耳聋;而在碘的不完全性有机化缺陷时出现甲状腺肿和耳聋,但无智力障碍(pendred 综合征)。

(3) 碘化酪氨酸偶联缺陷:由于络合酶缺陷而致甲状腺素合成障碍,尿 ^{131}I 排泄增高。

(4) 脱碘障碍:脱碘酶的缺陷而使碘的再利用受阻,可见 ^{131}I 标记碘化酪氨酸尿中排泄增加。

(5) 甲状腺球蛋白代谢异常:甲状腺球蛋白合成障碍而产生不正常的碘化蛋白。它们不能进行脱碘而从尿中大量排出,故尿中碘化酪氨酸增多,血浆层析也发现异常蛋白。

(6) 甲状腺素分泌困难:巨噬细胞胞浆颗粒的蛋白水解酶缺陷而致甲状腺球蛋白分解释放 T_3 、 T_4 发生障碍。

(7) 甲状腺对促甲状腺素(TSH)不起反应:极罕见。吸 ^{131}I 试验正常,TSH增高而生物活性正常,体外甲状腺组织代谢试验也对TSH无反应。

(8) 周围组织对甲状腺素不起反应:细胞核受体异常而使甲状腺素不能发挥其生理作用。

以上包括了甲状腺素合成、代谢的各个环节,说明了本病的遗传异质性。其中,(1)~(7)为常染色体隐性遗传,(8)为常染色体显性遗传。此外,母孕期服用抗甲亢药物,如他巴唑、丙基咪嘧啶等也可导致甲状腺肿大型甲状腺功能低下。

甲状腺素对脑的正常发育非常重要。在胚胎发育过程中,脑的成熟、分化与神经内分泌调控机制的成熟是精确地同步和相互依赖的。甲状腺的个体发育本身依赖于下丘脑和垂体的调控。正常

情况下,至妊娠中期甲状腺完全分化,胎儿血中甲状腺素水平在妊娠 40 周左右达到成体水平。

甲状腺素对脑神经元分化和神经系统成熟的一系列环节都有作用,特别是在神经发育的最后一些阶段。动物实验及细胞培养中发现,甲状腺素的缺乏可使细胞获能、细胞分裂、细胞迁移、神经元突起的增生和外伸、突触的形成、髓鞘的发育等一系列参数降低,细胞死亡参数增高。其中,对轴索的外伸和髓鞘形成的作用是直接的。对其他一些过程,如突触的生成、突触内神经递质的专一化等过程,其作用可能为直接的,也可能为间接的。

由于甲状腺素几乎不能通过胎盘,故胎儿的神经系统发育完全依赖于其自身生产的甲状腺素。任何导致胎儿甲状腺发育障碍或影响甲状腺素合成的因素均可导致甲低而使神经系统发育受阻。一般认为妊娠 5 个月以前的甲低而致的脑发育障碍是不可逆的,5 个月胎龄以后甲低而致的脑损害如果出生后能及时治疗有可能逆转。3 岁以后发生的甲低在临床上主要表现为粘液性水肿,对智力影响小,一般不产生不可逆的脑损害。

克汀病的大脑病理改变主要表现为脑发育差及血管异常。大脑重量明显降低,神经元核周细胞器数量减少,分布集中。细胞突起发育差,树突分支少,延伸不全。髓鞘发育差。毛细血管床数量减少,毛细血管管径增加,通透性增高。下丘脑发育不良。

【临床表现】 先天性甲状腺功能低下主要表现为智力低下、生长发育迟缓及基础代谢率的降低。

胎儿期部分患儿有胎动较少、宫内生存延长(>42 周)。出生时可发现前后囟较大,体重偏高,约 1/3 的患儿出生时体重较平均体重高 90%;还可能有黄疸、脐疝。母亲患甲亢而服药治疗的患儿可有甲状腺肿大,甚至影响呼吸。50%的患儿出生时就有明显的骨成熟迟缓。

新生儿期可发现一些神经系统功能低下的征象,如活动少、呆滞、嗜睡、少哭且哭声低哑、腱反射降低、肌张力低下等。常常有喂奶困难、腹胀、便秘、生理性黄疸延长、体温不升(<35℃)、皮肤呈

花斑状、额纹多而似老人等。

3 个月后体格发育及精神发育迟滞逐渐明显,并逐渐出现特殊面容及神经系统症状。

患儿抬头、坐、走及出牙均较晚,前囟闭合延迟,骨龄落后,身高低于同龄儿,且上身较长,上下身比例增大。至婴儿晚期出现巨舌症,面容粗犷,同时因眼距过宽、眼睑裂小、鼻根低平、唇厚、大而宽厚的舌露于唇间而呈特殊面容。以后站立及行走姿势也特殊:腰椎前突,膝微屈,腹内收,行走摇摆。皮肤臃肿(粘液性水肿)、发黄(胡萝卜素血症),毛发稀疏无光泽,还可有心脏扩大、心率慢、出现杂音及心电低电压等。

智力低下在甲状腺发育不全型患者中几乎毫无例外地出现,腺肿型患者中部分例外,如 Pendred 综合征。患儿表情呆滞、反应迟钝、高兴时笑容出现时间也明显延迟。语言功能发育差。

患儿常有肌无力,伴肌肉收缩和放松缓慢。体检时有肌肉僵硬感,叩打可出现特发性肌隆起。跟腱反射及复原也缓慢,但不如成人甲低时明显。偶见肌萎缩。个别患儿出现假性肌肥大,以上肢肌和腓肠肌明显,见于 Kocher-Debre-Semelangne 综合征(克汀病肌肥大综合征)。

耳聋在一般先天性甲状腺功能低下患儿中不出现,但在地方性克汀病患者中却很常见。Pendred 综合征中耳聋为特征性改变之一,患儿表现为先天性双侧神经性耳聋,外耳及前庭功能正常。据估计其造成的耳聋占先天性耳聋的 7.5%,发生机制不很清楚,可能为独立的遗传因素所致,甲状腺素治疗无效。

患者还可出现其他锥体系和锥体外系表现,如跖反射阳性、共济运动障碍等。脑电图示脑电波波幅降低, α 节律发育迟或无 α 节律,闪光刺激无反应。

该病的预后差异较大,但主要取决于两个方面的因素:一是发病时间,在病因病理中已讨论。二是治疗是否及时,这很大程度上取决于医疗条件和诊治水平。总的说来,胎儿期发病的患儿预后差些,如果出生后 1 周能及时治疗,则智力可发育至大致正常水平,



无灰质异位的征象, Delong(1993年)认为这是由于先天性甲状腺功能低下的发病迟于胚胎14周以后的缘故, 甲状腺素的缺乏主要引起了神经元树突发育差及突触形成障碍。

Boyages(1989年)注意到克汀病与垂体的关系, 在对69例克汀病患者行垂体CT检查的研究中发现, 克汀病患者伴发垂体瘤者约25%。部分性空蝶鞍者约40%, 克汀病患者伴发的垂体瘤以微腺瘤为主。认为, 克汀病患者的重度、持续性甲状腺素缺乏, 常可引起垂体前叶的促甲状腺素腺瘤。

第四节 苯丙酮尿症

苯丙酮尿症(phenylketonuria, PKU)是一种先天性苯丙氨酸羟化酶缺乏而致的代谢性疾病。由于苯丙氨酸羟化为酪氨酸的过程受阻, 苯丙氨酸及其代谢产物在体内蓄积, 造成一系列神经系统损害, 并在尿中出现大量苯丙氨酸及苯丙酮酸等物质, 故称苯丙酮尿症。其主要表现为智力低下、色素缺乏及脑电图异常, 并以鼠味、面色白晰和皮炎为特征。

本病由Folling(1934年)首先报道。他观察到两名智力低下的同胞兄弟尿液中加入三氯化铁后出现深绿色反应, 并证实为尿内苯丙酮酸所致。Jervis(1939年)发现该病为常染色体隐性遗传, 并进一步明确其代谢异常为苯丙氨酸羟化为酪氨酸过程受阻。近年来苯丙氨酸羟化酶的基因已被克隆, 其DNA限制性片段长度多态性也已被证实, 这使杂合子的检测及苯丙酮尿症的产前诊断成为可能。

本病是引起智能缺陷的最常见的先天性代谢病之一。据文献报道其发病率在不同的国家和地区有所不同。在美国约为1/1.2~1.8万, 北欧为1/6000~7000。据认为犹太人和黑人的发病率较低, 吉卜赛人的发病率较高, 达2.5%。日本的报道为1/6万, 且智力损害程度也较轻。近年在我国部分地区普查报道的发病率为1/1.65万。

【病因病理】 苯丙氨酸是人体内一种必需的氨基酸,摄入后直接用于蛋白质合成的不足 50%,其他部分主要在肝脏由苯丙氨酸羟化酶催化变成酪氨酸,继而参与蛋白合成,或作为黑色素、甲状腺素、多巴胺、去甲肾上腺素、肾上腺素等生物活性物质的原料。典型的苯丙酮尿症由于苯丙氨酸羟化酶缺乏,苯丙氨酸羟化过程受阻,酪氨酸及其正常产物减少,苯丙氨酸及其通过脱氨途径的代谢产物大量增加,进而干扰其他代谢过程,造成一系列代谢紊乱及神经系统功能低下,尤其是智力低下。有人曾观察作为苯丙酮尿症患者的母亲血中苯丙氨酸对其子代杂合子(无代谢异常)智力的影响,结果发现如果母体血中苯丙氨酸浓度小于 100mg/L,子代杂合子不出现智力损害;100mg/L~200mg/L 时,91%的子代杂合子出现不同程度的智力损害(IQ<90);大于 200mg/L 时则 99%的子代杂合子出现智力损害,且其中 56%的 IQ<70,故认为血苯丙氨酸浓度超过 100mg/L 时可造成脑损害。但是在苯丙酮尿症患者中却也有 4%者尽管各项生化指标均异常,临床上并不出现智力损害表现,原因不明。

智力低下、脑电异常、癫痫等神经系统异常的具体发生机制不甚清楚,但苯丙氨酸及其代谢产物可能通过以下几个途径影响神经系统的结构和功能:

(1) 直接影响维持正常脑功能的微环境及分子系统。

(2) 干扰其他代谢途径,如抑制色氨酸羟化酶,使 5-羟色胺生成减少;抑制谷氨酸脱氢酶而使 γ -氨基丁酸生成减少。多巴胺及黑色素的减少也可能与有关的酶受抑制有关。 γ -异丁酸、谷氨酰胺的降低也可能与神经系统功能改变有关。

(3) 氨基酸转运系统受高浓度的苯丙氨酸抑制,脑组织对氨基酸的摄入减少,以及氨基酸的比例失调等,均可影响蛋白质及有关神经递质的合成。

(4) 抑制脂肪酸去饱和酶而影响脑苷脂代谢。

(5) 引起糖代谢紊乱而导致脑损害。

近年来发现的两种恶性型苯丙酮尿症是由于二氢喋啶还原酶

缺乏或生物喋呤合成障碍而致苯丙氨酸羟化过程受阻,患儿有更广泛的神经递质代谢紊乱,出生时就有嗜睡、肌张力低下等症状,且单是限制苯丙氨酸摄入治疗无效。

本病为常染色体隐性遗传。患者双亲都是杂合子且临床上表现正常。杂合子频率在群体中约为 $1/70\sim 100$ 。近亲结婚者子代发病率比一般人高。男女发病率相等。

苯丙酮尿症最常见的病理改变是小头畸形,主要是髓鞘生成缺陷、脑白质体积明显减少所致。同时还可有脑皮质分层不全,灰、白质囊性变,黑质和蓝斑色素消失等。

【临床表现】 根据临床表现苯丙酮尿症分为三型:

1. 经典型 为出生3个月后出现严重智能低下,言语障碍最重,85%为白痴,肌张力或高或低,不能坐与走,锥体束征阳性,多有面部湿疹。1岁时皮肤白晰伴毛发浅黄,虹膜色淡或淡蓝,尿有特殊霉味(鼠味)。2岁后常有惊厥、多动,身体发育迟缓,孤独内向。

2. 恶性型(重症变异型) 1%~3%的经典型患儿于1岁时发生严重脑损害,称为恶性型高苯丙氨酸血症。

3. 一过性型(良性变异型) 部分患儿表现为一过性或良性高苯丙氨酸血症,临床不需治疗。

患儿在初生时一般是正常的,但也有认为苯丙酮尿症患儿多早产,易出现围产期异常及出生时平均体重低于正常。哺乳后48~72小时出现高苯丙氨酸血症。呕吐可能是最早出现的症状,可为较严重的喷射性呕吐,甚至被误诊为幽门梗阻。还可能有易激惹、轻度湿疹样皮炎。若不及时治疗,则发育逐渐落后,2~3个月时逐渐出现明显的其他方面的症状。

智力低下是苯丙酮尿症患儿最重要的症状,一般在出生后4~9月龄时逐渐表现出来,其严重程度与能否早期发现和治疗以及饮食结构有关。有报道认为,1月龄以内接受治疗者可不出现智力损害;半岁以内接受治疗者智力可接近正常水平;半岁以后出现智力损害的机会明显增加;1岁以后才治疗者IQ常低于50。智力

损害一旦出现则一般是不可逆的,故能否尽早发现和治疗是防止出现智力低下的关键。日本人的苯丙酮尿症患者智力损害程度较西方人轻,可能与饮食中蛋白含量较低有关。

约 80% 的患儿出现脑电图异常。脑电图表现为高峰节律紊乱,单灶或多灶性棘波、多棘波和棘慢波。部分患儿出现癫痫,一般在 1 岁半内出现,初期常为婴儿痉挛,以后可能为大发作。

其他神经系统异常表现较少出现,约 1/3 的患儿可出现肌张力增高、轻度共济失调等神经症状,仅在 5% 的患儿中较明显。另约 1/3 的患儿查体时可发现轻微的神经系统体征,如单侧巴彬斯基征阳性等。另 1/3 的患儿无异常神经系统发现。

年长患儿可能出现多动甚至攻击行为,有的表现为行为怪异、重复动作等。缄默、孤独也较常见。

90% 的患儿有色素缺乏,但一般在半岁以后才逐渐出现而有别于白化病。苯丙酮尿症患儿金发、皮肤嫩白,虹膜色淡或呈蓝色,与人种无关。

由于苯乙酸由尿液和汗液中排出而出现特殊气味,多被描述为鼠味、狼味或特殊霉味等。个别患儿有其他方面的轻度畸形。

除智力低下外,其他大部分症状和体征是可逆的,治疗后可以减轻或消失。

杂合子临床表现正常,但杂合子母亲在妊娠后期可出现血苯丙氨酸增高,其对胎儿的可能影响值得注意。

如前所述,苯丙酮尿症的大部分临床表现是可逆的,智力低下则例外,故能否早期诊断和治疗而防止智力低下是决定预后的关键。但同时也有研究表明,在出生后即开始治疗的患儿组其智力水平仍低于平均水平,较其父母或非疾病的同胞兄弟姐妹也低些。在智力正常的患儿中,神经心理学检查也常可发现异常,特别是在与视觉识别有关的一些项目中,这些缺陷可能影响患儿的学习。类似情况在其他一些代谢性疾病(如组氨酸血症、半乳糖血症)中也可见,与智力水平或饮食治疗的长短无关。

需要指出的是,高苯丙氨酸血症会引起智力低下,而饮食疗法

过度限制苯丙氨酸摄入也会影响患儿智能发育,并导致骨质疏松、骨骺端骨刺形成、低血糖、巨幼细胞性贫血、糙皮病样皮疹等一系列并发症,应予以注意。

【CT 和 MRI 表现】 苯丙酮尿症患者的 CT 和 MRI 可无异常表现。CT 可显示患者脑内散在、孤立的斑片状低密度灶,边界不清者为髓鞘变性、发育不良、水肿所致,边界清楚者为白质空泡变所致。病变范围较广泛,额、颞、顶、枕叶皮质下白质及脑室周围白质均可受侵,小脑半球、脑干也可有类似病变。CT 还可显示脑内白质弥漫性、对称性低密度改变,病变可沿胼胝体向前后延伸并双侧对称,有时与肾上腺脑白质营养不良难以鉴别。

苯丙酮尿症患者常可并发脑小畸形,CT 可以清晰显示相关病变,如脑室系统扩大,脑沟、脑裂、脑池的增宽;脑皮质光滑,缺少脑沟、脑回;以及一些并发症如胼胝体发育不全、透明隔发育异常、脑穿透畸形等。轻度脑小畸形,CT 可无阳性征象,病变较明显时,CT 可显示颅腔缩小,以前额部明显,颅板较厚,板障增宽,颅骨内板平坦光滑。

CT 还可显示非脑小畸形性的脑萎缩表现。萎缩性改变可以是弥漫性、单侧性或局灶性的,可见脑脊液空间的显著扩大。病变有时以白质萎缩为主,表现为脑室系统的明显扩大,萎缩的程度与病人的临床表现及生化改变并无关联。

MRI 在显示脑内钙化及合并脑小畸形时的颅骨改变方面不如 CT,但对脑白质的各种病变的显示明显优于 CT,且多角度、多层面,能提供更多的诊断信息。故 CT 和 MRI 在苯丙酮尿症患者的影像学检查方面各有优劣,是相互补充的。

MRI 的 T_2 加权图象上可见侧脑室三角部周围脑组织内的条形或斑片形高信号区,并向前角和后角的脑室旁组织延伸。这些病变在 T_1 加权图象上多为等或低信号强度改变,边界可清或不清,Gudinchet 等(1992 年)则报道部分苯丙酮尿症患者的脑白质病变在 T_1 图象上呈高信号改变,以两侧基底节、额枕叶白质多见。

Meyding-Lamade(1992 年)认为,苯丙酮尿症患者的脑部病变

主要局限于脑白质,最常见于顶枕叶、颞叶后部、额叶皮质下白质、视通路,以及小脑、脑干。脑灰质一般少有病变。病变严重者,还可在MRI的T₂加权图象上观察到大脑后部脑室旁白质弥散性、对称性的大片高信号强度区,形态、分布各异,多位于颞叶后部和枕叶白质内,病变沿侧脑室三角部上方的胼胝体向前延伸蔓延,并向两侧延伸,直至脑回中央部的皮质下白质。MRI还可清晰显示苯丙酮尿症患者不同程度的皮质和皮质下萎缩。

关于苯丙酮尿症患者的脑白质病变,Bick(1993年)认为是脱髓鞘病变而不是髓鞘发育不良。Thompson(1993年)则认为白质的病变既有脱髓鞘病变,也有髓鞘发育不良性改变。而Cleary(1994年)在认真回顾了苯丙酮尿症患者的影像学资料和病理学资料后,提出患者脑白质的病变主要包括白质空泡变性、髓鞘发育不良、脱髓鞘及血管性水肿四种。

苯丙酮尿症患者的脑部CT、MRI表现各异,与临床表现和生化异常无关。有人报道患者经饮食疗法治疗后,脑部病变消失;而停止饮食疗法后,脑部病变再次出现。但更多的报道表明,即使是正在进行饮食疗法的病人也可出现较严重的脑部病变。MRI的脑部表现与病人的IQ无关,而MRI显示的病变形态和部位与神经精神学和生化改变有一定的平行性,但统计学分析无显著性。

为更好地评价苯丙酮尿症患者的脑部病变程度,可根据MRI表现将病变分为6级:

0级:正常或MRI未发现明显异常;

1级:微小的脑室旁病变,呈偶发、孤立性病变(直径小于5mm);

2级:≤30%的顶枕部白质弥漫性病变,伴散在、孤立的白质病变(直径小于5mm);

3级:30%~50%的顶枕部白质弥漫性病变,伴小到中等大小的孤立性脑白质病变(直径5~10mm),可伴有透明隔发育不良;

4级:50%~75%的顶枕部白质弥漫性病变,伴中等大小的孤立性白质病变,可伴有透明隔发育不良和胼胝体发育不全;

5 级： $>75\%$ 的顶枕部白质弥漫性病变，伴中等大小的孤立性白质病变，可伴有透明隔和胼胝体的发育不全。

(秦志宏 万卫平 施增儒)

第十一章 脑 瘫

脑性瘫痪(cerebral palsy),简称脑瘫,是一种非进行性的脑损害综合征,也是脑损害的后遗现象。病变主要累及大脑皮质与锥体束、锥体外系统以及大脑其他部位和脊髓等,表现为中枢性运动功能障碍。征象变化多样,可出现痉挛性瘫痪、共济运动失调、癫痫、智力低下或学习困难。过去名称较多,如先天性痉挛性双侧瘫痪(congenital spastic diplegia),先天性双侧偏瘫(congenital double hemiplegia)、先天性偏瘫(congenital hemiplegia)及 Little 病等。

脑性瘫痪是一个比较常见的疾病。在国外,丹麦统计约为出生儿童的 0.13%,美国报道约有 30 万患者。国内尚缺乏这方面的统计资料,一般约占门诊病人的 2%~3%。

【病因病理】 脑性瘫痪可发生于出生前、围产期和出生后。

1. 出生前的病因 中枢神经系统先天性畸形是脑瘫的常见病因。从受精卵植入子宫内膜开始,无论是母体的疾患还是植入的缺陷,诸如营养不良、感染、创伤、毒素、放射线等,凡影响早期胚胎脑的发育者,都可以造成永久性的脑损害。

2. 围产期的病因 无论何种原因引起的脑缺氧均可造成脑细胞的损伤,发生脑性瘫痪。

早产儿在所有病例中约占 20%~25%。体重低于 2500 克时,容易发生窒息和脑出血,导致脑细胞的损伤。自然,其他的畸形包括脑的畸形也可引起早产,在这种情况下,究竟早产是脑损伤的原因还是结果,难于判明。

双胞胎或多胞胎婴儿出生体重低,易发生早产,或出生过快,皆能造成窒息。其中的第二个及以后的婴儿尤易发生脑缺氧。

分娩过程太长,胎头受压,静脉回流受阻所造成的缺氧,可使毛细血管壁受损而渗血,或使血管破裂而明显出血,这也能造成脑

细胞的损害。

新生儿高胆红素血症发生核黄疸,可能是手足徐动症型脑性瘫痪的原因。除瘫痪外还同时可有智力低下、神经性耳聋、眼球上翻固定等征象。

3. 出生后的病因 患脑膜炎、脑炎及其他较严重感染,重度营养不良,重度脱水之后致静脉血栓形成等也可是本病的原因,但后几种作为脑性瘫痪的病因比较少见。至于出生前后有无发生动脉栓塞而致偏瘫的可能性则不甚清楚。

大约 40% 的脑性瘫痪患儿系由于遗传因素、发育异常、代谢障碍、缺血、贫血、感染、放射线、外伤、出血或毒血症所致;50% 系由于缺氧或血管栓塞性病变所致;10% 系脑炎、脑膜炎的后果。病理改变通常是以上疾患的残留表现,而非原来疾病的特征性改变。最常见的为弥漫性大脑皮质发育不全或萎缩性脑叶硬化,其次为局限性病变,从局部白质硬化区到巨大的脑穿通畸形。因出生前脑损害所致者,常见弥漫性脑病变,有不同程度的脑萎缩和脑皮质发育不良,有时合并脑积水、穿通畸形等改变。因出生时及出生后脑损害所致者,则以瘢痕、硬化或软化、部分萎缩以及脑实质缺损为主,脑内可有点状或局限性出血,锥体束也呈弥漫性变性改变。约 1/3 患者脑的大体解剖可见明显的瘢痕、软化、脑穿通畸形、硬化或萎缩,以及脑体积变小、脑回变薄、沟裂变宽、脑组织囊性变、脑积水等。镜下见大脑皮质萎缩变薄,各层的神经细胞数目减少及退行性变,皮质下白质萎缩,胶质细胞增生并有脱髓鞘改变,以小脑、下丘脑、基底节(特别是苍白球)多见。手足徐动型脑瘫常是核黄疸后遗症,在苍白球及视丘下核可见对称性脱髓鞘改变。

【临床表现】 根据患者的瘫痪情况不同,脑性瘫痪可分为以下类型:

痉挛型脑瘫:旧称锥体系统脑性瘫痪。此型占 70%,其中无力型占 5%。呈现偏瘫、双侧偏瘫、四肢瘫痪、两侧痉挛性瘫痪、痉挛性截瘫、单瘫或三肢瘫痪。

运动障碍型脑瘫:旧称锥体外系统脑瘫。此型约占 15%,呈舞

蹈样和手足徐动症、肌强直、震颤麻痹。

共济失调型脑瘫：此型约占 5%。

混合型脑瘫：包括以上两种以上，约占 10%。

各型的神经精神症状包括：

1. 痉挛型脑瘫 其特点为肌张力增高；腱反射亢进；四肢有挛缩趋势；巴彬斯基征阳性，有踝阵挛。损害部位主要在大脑皮质运动区和锥体束，视累及范围大小可表现为：

(1) 痉挛性双侧瘫痪：临床上最多见，四肢俱瘫，但以下肢为重。此种情况与四肢瘫痪有时难以区别，一般多因早产引起，上肢受累很轻，有时甚至基本正常，反手腕背侧屈略有障碍，或于行路奔跑中具有特殊姿态方被发现。

(2) 偏瘫：在痉挛性脑瘫中占 1/3，一侧上下肢呈痉挛性瘫痪，上肢较下肢为重，腕踝背屈肌肉较软弱，而跖屈、掌屈和内收肌张力较高，并呈挛缩状态。上肢肘、腕及手指均保持屈曲姿势。这种病态在婴幼儿初期可能没被发现，直至能坐、走或跑时才被发现。将患儿双臂拉直，则患肢肘部立即屈曲，借此可以早期发现轻症病人。下肢屈肢挛缩，行走时用足尖着地，以代偿患肢长度的不足。轻症可无步行障碍，但若令脚跟着地，行走就感困难，跑步时更为明显。由于大脑感觉区受累，也可出现手的实体感觉消失。有时可伴有中枢性面瘫或同侧偏盲。

(3) 四肢瘫痪：四肢均呈痉挛性瘫痪，两侧程度相等或基本相似，下肢可以稍重，大腿内收肌、跟腱肌明显紧张。也有上肢肌张力较高，瘫痪较重的，另称双侧偏瘫。四肢瘫痪程度相等者称为假性球麻痹，这类病人多伴有言语不清、口吃、吞咽困难、伸舌及软腭运动迟钝，但吞咽反射存在，系两侧皮质脑干束和上运动神经元损害的结果。四肢瘫痪与双侧偏瘫的鉴别一般以上肢受累的程度而定，下肢受累重者为四肢瘫痪，上肢受累重者为双侧偏瘫。

(4) 无张力性双侧瘫痪：为脑瘫的一种特殊类型，病理机制尚不明了，所有运动功能均有明显障碍。特点是下肢肌力减退，被动运动范围增加，但腱反射正常或亢进，此外尚有智力低下等。由

于腱反射的亢进,与脊髓前角细胞损害相区别。无张力型双侧瘫痪实际上为痉挛性瘫痪的前驱征象,患儿年龄大至6个月~4岁时,肌张力逐渐增高,呈痉挛性瘫痪。

(5) 痉挛性截瘫: 双侧下肢呈痉挛性瘫痪,肌张力增高,跟腱肌、内收肌和腿后肌群紧张挛缩,故呈剪刀步态,足尖着地,行走呈拖曳步态,上肢全不受累,损害主要在皮质脊髓束。

(6) 单瘫或三肢瘫痪: 极少见,仅累及一个或三个肢体,仔细检查,可能其余的肢体也有轻微病损,属前述几种表现的轻症。

2. 运动障碍性脑瘫 主要是基底神经节损害,小脑齿状核、后连合核、红核、黑质及脑干网状系统也可累及,表现有:

(1) 舞蹈样动作和手足徐动症: 舞蹈样动作为迅速、多变、不规则、无目的的不自主运动,四肢均可见到而以上肢多见。手足徐动症表现为全身蠕动、不宁、做鬼脸、发音及吞咽困难等,常为对称性,罕见一侧受累,系尾状核损害所致,有舞蹈症者可能壳核也受损。这些征象可延续多年,轻重程度也有变化,一般在身体松弛或入睡后消失,在紧张状态或牵拉时加重。由于动作增多,肌肉可能肥厚,特别以颈肌、脊柱侧部为甚。可伴耳聋而影响智力,但不是真正的智能低下,病因以核黄疸最为常见。

(2) 震颤麻痹: 损害在苍白球、黑质。全身肌张力增高,在静止状态下出现震颤,运动时加重,呈齿轮样强直,无震颤者全身呈铅管状强直。

3. 共济失调性脑瘫: 出现各种小脑共济失调征象,此型一般较轻,预后尚可。

4. 混合型: 部分患儿可有上述一型以上的症状,如痉挛性瘫痪合并手足徐动症(多见),或手足徐动症合并共济失调(少见)等,均为脑部多发病变所致。

脑性瘫痪还可伴有其他一些神经精神征象,如:

(1) 癫痫: 占25%~35%,多为出生后脑损害的后果,其中的40%发生于偏瘫患者,其他型患儿癫痫发作较少,运动障碍型低于10%,共济失调型少于5%。可在婴儿初期发作,2~6岁时多见,表

现为婴儿痉挛症、大发作、局灶性发作和精神运动性发作,脑电图多异常。

(2) 智力低下: 约 25%~75% 患者有此表现,其中混合型最多,痉挛型较少,手足徐动症者最少。在痉挛型中,智力低下的发病率依次为严重四肢瘫痪、截瘫、偏瘫及单瘫。

(3) 言语障碍: 程度不等,伴有智力低下者多见,可有发音困难,吐字不清,甚至有失语症等。

(4) 视力障碍: 斜视、视野缺损等多见(25%)。

(5) 听力障碍: 耳聋或听力减退,在手足徐动症中占 25%。一般瘫痪者占 7% 左右。

脑性瘫痪的预后,与瘫痪的轻重和智力低下的程度有关,若不予治疗,严重瘫痪可以影响生活,甚至不得不卧床或坐于靠椅中,需要照看。偏瘫或下肢瘫较轻者,可以逐渐适应走路,并自己矫正其缺陷。智力正常或接近正常者预后较好,可以参加学习或从事适当的体力劳动。智力低下者预后较差,特别是并发癫痫后,智力更加下降,易于发生外伤、感染等。脑性瘫痪病人一般多死于感染(肺炎占 50% 以上,其他感染约 30%)、意外事故(淹溺、跌伤、烧伤等)及抽搐等,应加强预防。近年来,随着医疗、护理水平的不断提高,脑瘫的死亡率大大降低。

【CT 和 MRI 表现】 脑瘫患者的 CT、MRI 检查可无阳性发现,其阴性率大约 18%。

大多数脑瘫患者的脑部 CT 和 MRI 图象可表现出各种发育畸形及非占位性的脑灰、白质病变,以缺血—缺氧后病变为主。与 CT 相比,MRI 可提供更多的诊断信息,无论是对脑先天性发育异常病变,或是脑非占位病变的显示敏感度和精确度方面,都明显优于 CT,是脑瘫的首选影像学检查手段。Von Blgaert(1992 年)曾报道 3 例脑瘫患者,脑部 CT 检查无异常发现,MRI 检查除发现动脉分水岭区脑白质病变,在 2 例痉挛性双侧瘫痪患者脑部发现了双侧枕叶脑室周围白质病变和皮层下白质病变,而在 1 例先天性偏瘫患者的脑部则发现了单侧脑室周围脑白质病变,说明 MRI 检查

对脑瘫的临床诊断也具有较大的帮助价值。

脑瘫患者的脑部 CT 和 MRI 影像学表现,根据患者的致病因素不同而表现各异,缺乏特异性改变,说明了脑性瘫痪的临床异质性。脑瘫患者中可发现各种脑先天畸形,如脑大畸形、脑小畸形、先天性脑积水等,还可有脑灰质发育不全表现,如多微脑回、脑回肥厚以及灰质异位等,CT 和 MRI 可清晰显示,但 MRI 的阳性率高于 CT。Truwit 等报道,对脑瘫患者的各种脑先天性异常病变,MRI 的检出率是 CT 的 2 倍。脑瘫患者的脑灰、白质非占位性病变以缺血—缺氧后病变为主,CT 和 MRI 均可显示。CT 图象上,可见小斑点、片状低密度灶,部分边界不清,部分边界清楚,分布多见于脑动脉分支的交界区(分水岭区)以及脑室周围区域,皮层下白质区病变偶可见到。CT 还可显示脑瘫患者的各种萎缩性改变,以局灶性或弥漫性萎缩为主。在由半侧大脑半球发育不良引起的先天性偏瘫的患儿中,CT 可证实偏瘫对侧大脑半球体积缩小,脑外空间扩大,甚至头颅表现为偏颅畸形。MRI 图象上,脑白质病变表现为中长 T_1 、长 T_2 的异常信号改变,在 T_1 加权图象上呈低、中信号强度, T_2 加权图象上则为高信号强度改变,形态不规则,如形成软化灶,则边界清晰。脑室周围白质病变可为孤立的斑点、片异常信号,也可见沿室壁的条形病变。 T_2 加权图象上,脑室周围白质的异常高信号(PVH, periventricular hyperintensity)是脑瘫的最常见的 MRI 异常征象之一,虽非特异性改变,也具有一定的诊断价值。Krageloh 认为 MRI 图象上脑室周围白质的 PVH 征象多见于早产脑瘫患者,且常有生产窒息史,但无生产窒息史的足月产脑瘫患者也可有 PVH 征。Truwit (1992 年)的研究表明,足月产脑瘫患者的 MRI 异常表现主要有:(1)脑灰质发育异常,如多微脑回等,多发生于妊娠 5 月左右;(2)孤立的脑室周围白质软化灶,多发生于妊娠 6~7 月;(3)动脉分水岭区皮质或深部灰质核团受损,多发生于妊娠后期(8~9 月),或是围产期、产后因素造成。Truwit 发现,足月产脑瘫患者多为子宫内脑损伤所致(55%),其中大半表现为各种脑发育畸形,认为足月产儿的脑瘫多与产前脑损伤因素有关,

围产期及产后脑损伤因素则相对少见。

脑瘫作为一组异质性疾病,其分类以临床表现为标准。各种不同类型的脑瘫可有共同的CT、MRI表现,同一类型的脑瘫也可有各种不同的影像学征象,故难以对脑瘫患者根据影像学表现进行分类。Yamada则在这方面进行了一些初步的探讨,他在对38例有重度运动障碍和智能发育低下(IQ小于30)的脑瘫患者MRI征象进行研究之后,根据MRI的表现不同,将脑瘫分为5个影像学类型:

I型: MRI示囊状脑室,及 T_2 加权图象上脑室周围白质的高信号改变(PVH),仅在基底节和丘脑可见胶质增生性高信号改变(T_2 加权图象)。此类患者均有新生儿窒息史,临床类型为强直痉挛性四肢瘫。

II型: 主要表现为 T_2 加权图象上脑室周围白质高信号(PVH),以及基底节和丘脑的高信号改变,所有患者有新生儿窒息史,临床类型为强直痉挛性四肢瘫和强直痉挛性双侧瘫。

III型: 脑室周围白质PVH征伴皮质萎缩,见于有生产窒息史的患儿,临床类型为痉挛性双侧瘫。

IV型: 主要显示为 T_2 加权图象上豆状核壳部和丘脑的高信号改变,部分伴皮质性脑萎缩,患儿有生产窒息史,临床类型为手足徐动型脑瘫。

V型: MRI示 T_2 加权图象上苍白球的高信号改变,部分伴皮质萎缩或海马萎缩。患者均有新生儿黄疸史,临床类型为手足徐动型脑瘫。

Yamada的分类事实上结合了脑瘫的临床分类标准,但由于病人选取的非随意性和局限性,其影像学分类的准确性和科学性尚值得商榷。

缺血—缺氧性病损作为脑瘫的主要致病因素之一,其引起的脑出血性病损多演变为痉挛型脑瘫,而Rutherford报道了3例,新生儿期MRI示基底节区出血,1年后出现手足徐动型脑瘫,复查MRI表现为双侧对称性的壳核后部的囊性病损,呈长 T_1 、长 T_2 ,

病变边界清晰。

共济失调型脑瘫较为少见,CT 和 MRI 可见弥漫性小脑萎缩和桥脑的轻度萎缩,小脑萎缩以小脑前上部明显。有时还可见到弥漫性的脊髓—桥脑—小脑萎缩性改变,部分病人中还偶可见到颅裂畸形及前髓帆发育不良畸形。

(秦志宏 万卫平 施增儒)

第十二章 神经元沉积病

第一节 概 述

神经系统沉积病是一组复杂的遗传性疾病,顾名思义,是指中枢神经系统内出现某种或某些物质异常增多、沉积,导致正常神经组织结构破坏,从而产生一系列神经系统症状的一组疾病。该组疾病于 100 多年前已有报道,以后逐渐有了更多的认识。已往众多学者将本组疾病归类于代谢性疾病、中枢神经系统变性疾病或脑白质营养不良等。随着认识的深入,一些疾病的病因、发病机制及病理逐步明了,并已独立命名,重新分类。这些疾病主要有类脂质沉积病、糖原沉积病、粘多糖沉积病、粘脂病等,其基本发病机制是由于某种酶(常常是溶酶体酶)的缺乏,导致该酶所作用的底物(包括类脂质、糖原、粘多糖等)不能及时处理而蓄积,干扰破坏神经组织结构,影响神经系统的正常功能,从而导致各种沉积病的发生。

神经系统沉积病临床多发生于婴幼儿,少数也见于青少年,而成年罕见。根据脑内异常物质沉积出现的部位、分布不同,本组疾病大致分为两大类,其一是病变主要在脑灰质,称为神经元沉积病,因沉积物大多是脂质,也有学者称为神经元脂质沉积病。其二是病变主要在脑白质,称为脑白质营养不良。后者将另章叙述。还有一些疾病的病变,灰质与白质均有分布,两者大致均衡,一般也归入神经元沉积病,包括粘多糖沉积病及糖原沉积病。

神经元沉积病,目前临床大多归类于代谢性疾病,除侵犯中枢神经系统外,还累及全身其他各系统,如骨骼、肌肉、网状内皮系统等,属于全身性疾病。根据沉积物的不同,本组疾病有如下几类:

1. 类脂质脑沉积病 由于脂质代谢过程中酶的缺乏,造成类

脂质在脑内沉积,主要指神经鞘脂类沉积病,包括神经节苷脂沉积病、尼曼-匹克病、高雪病以及蜡样质脂褐质病。

2. 粘多糖沉积病 粘多糖沉积于全身组织,同时也沉积于脑组织内。本病中以 I 型即 Hurler 病最为典型。

3. 糖原沉积病 糖原异常沉积于全身组织,有时累及中枢神经系统,主要指 II 型,但其改变并无明显特异性。

4. 粘脂病等。

神经元沉积病的病理改变,主要集中于神经细胞的破坏方面,镜下可见神经元细胞肿胀或萎缩,神经胶质细胞可有或多或少的增生,部分有周围血管等的改变。可累及白质,引起脱髓鞘改变。全身其他器官、组织可有相应的病理变化。临床出现进行性的运动和智能发育障碍及锥体系、锥体外系症状,并伴有其他系统的症状如骨骼肌改变等。

神经元沉积病的脑部影像学表现,直到 CT、MRI 应用以来,才有初步的研究。但至目前为止,仍处于探索阶段,临床用于辅助诊断、判断病情、随访观察等。

第二节 类脂质脑沉积病

类脂质脑沉积病(cerebral lipidoses)又名神经鞘脂病(sphingolipidoses),是一组遗传性鞘脂代谢异常疾病。鞘脂是神经膜的重要成分。含有磷酸的鞘脂称为鞘磷脂,含糖的鞘脂为糖脂,糖脂同时含硫,称脑硫脂;糖脂多含己糖,形成葡糖脑苷脂、半乳糖脑苷脂等;含有涎酸的糖脂则为神经节苷脂。脑苷脂和脑硫脂是脑白质、髓鞘的重要成分,神经节苷脂主要见于灰质。由于鞘磷脂降解过程中不同酶的缺陷所引起的不同底物于组织内的沉积,产生不同的疾病。脑酰胺酶(ceramidase)缺乏引起脑酰胺(ceramide)于体内沉积,称为 Farber 病;神经鞘磷脂酶(sphingomyelinase)缺乏引起神经鞘磷脂沉积,称 Niemann-Pick 病; β -葡萄糖苷酶(β -glucosidase)缺乏引起葡萄糖脑苷脂(glucocerebroside)的沉积,称为 Gaucher

病;半乳糖脑苷脂- β -半乳糖苷酶 (galactocerebroside- β -galactosidase) 缺乏引起半乳糖脑苷脂于组织内沉积,称为 Krabbe 病; α -半乳糖苷酶 (α -galactosidase) 缺乏引起脑酰胺三己糖苷脂 (ceramide trihexosides) 的沉积,称为 Fabry 病;芳基硫酸酯酶-A (arylsulfatase-A) 缺乏引起硫酸脑苷脂 (sulfatides) 的沉积,称为异染性脑白质营养不良 (metachromatic leukodystrophy);*N*-己酰- β -D-己糖胺酶-A (*N*-acetyl- β -D-hexosaminidase-A) 缺乏,引起 GM₂ 神经节苷脂 (GM₂-gangliosides) 沉积,称为黑矇性痴呆 (Tay-Sacks 病);*N*-己酰- β -D-己糖胺酶-B (*N*-acetyl- β -D-hexosaminidase-B) 缺乏,引起红细胞糖苷脂 (globosides) 和无涎酸-GM₂-神经节苷脂 (asial-GM₂-gangliosides) 沉积,称为 Sandhoff 病; β -半乳糖苷酶缺乏引起 GM₁ 神经节苷脂沉积,称为 GM₁ 神经节苷脂沉积病。

类脂质沉积病引起的神经系统病变大致可归纳为三种情况:(1)主要损害脑白质的类脂沉积病,如异染性脑白质营养不良、类球状细胞脑白质营养不良、肾上腺脑白质营养不良、佩-梅氏病等,共同特点为脑白质髓鞘脱失和类脂质全身组织异常沉积,其影像学表现有一定的特征,笔者将其归类于脑白质营养不良范畴,另章叙述。(2)主要损害灰质的类脂沉积病,包括神经节苷脂沉积病。病理为广泛的神经元中类脂质沉积,细胞肿胀和消失,晚期继发髓鞘脱失。(3)同时累及白质和灰质的类脂沉积病,如 Niemann-Pick 病, Gaucher 病,共同特点为类脂质于脑和内脏内严重沉积,脑内有神经元肿胀、空泡形成,也有广泛的斑块状髓鞘脱失,肝、脾、淋巴结和骨髓中有大量类脂沉积而致脏器肿大和骨髓功能低下。后两种情况均于本节中叙述。另外,本节还初步描述了目前尚不太明了的蜡样质脂褐质病,该病主要病理是脂色素在脑内沉积。

一、神经节苷脂沉积病

神经节苷脂沉积病 (gangliosidosis), 为常染色体隐性遗传,由神经节苷脂基质沉积于中枢神经系统(主要是神经元)而致,全身其他组织也有沉积。

神经节苷脂就是糖神经鞘脂,含有一个疏水的神经酰胺和一

个亲水的寡糖链缀合一个或数个唾液酸。按照 Svennerholm 编码系统:G 代表神经节苷脂;A、M、D 和 T 分别代表不含及含 1、2、3 个唾液酸单位;亚指标 1、2 和 3 分别代表四糖基神经酰胺、三己糖苷神经酰胺和半乳糖神经酰胺。这样,不同的编码就代表了不同的神经节苷脂,如:GM₁代表寡糖链上缀合了一个唾液酸、疏水神经酰胺为四糖基神经酰胺的神经节苷脂;GM₂代表了寡糖链上缀合了一个唾液酸、疏水神经酰胺为三己糖苷神经酰胺的神经节苷脂。

本病主要侵犯大脑灰质,初期灰质损害较为突出,晚期也侵犯白质。根据沉积物的差异,本病还可分为两类,即 GM₁ 及 GM₂ 神经节苷脂沉积病,是由于分解 GM₁ 与 GM₂ 神经节苷脂的溶酶体水解酶缺乏所致。部分学者认为存在 GM₃ 神经节苷脂沉积病,少见。

(一) GM₁ 神经节苷脂沉积病

GM₁ 神经节苷脂沉积病(GM₁ gangliosidosis),由 Norman 和 Urich(1958 年)首报。常染色体隐性遗传,由于 GM₁-β-半乳糖苷酶缺乏所致,该酶的作用是使 GM₁ 末端的一个半乳糖分子水解分离,当酶活性减低时,GM₁ 及其衍生物蓄积体内,特别是脑灰质,从而影响脑部功能。

【病理表现】 广泛的神经细胞脂质沉积,苏丹染(+),PAS 染(+),尤以大型细胞显著。电镜检查见神经元的溶酶体内有沉积物,呈螺旋状卷曲的膜样条带状结构。星形细胞和小胶质细胞皆有增生,并引起胶原纤维的增生,小胶质细胞转变为格子细胞吞噬脂质,脱髓鞘现象广泛而严重。大体观可见脑组织肿胀或萎缩,灰白质界限不清,视神经、小脑、脑干等可有萎缩。其他如肝、脾、肾等也有不同程度的类似改变。有学者将神经元脂质沉积、肝脾肿大、肾小球上皮细胞胞浆空泡变性合称为本病的“病理三联”。

【临床表现】 本病可分为两型:I 型(婴儿型)也称为全身性神经节苷脂沉积病,脑和内脏都有明显沉积物;Ⅱ型(幼年型)的病变则局限于中枢神经系统。

I 型 GM₁ 神经节苷脂病: 出生时或者出生后不久即可发病,

病程进展迅速。患儿外貌特殊,前额突出、鞍鼻、口唇厚、巨舌、牙龈增生、耳廓低位、面部多毛。肝脾肿大明显,成骨不全致全身骨骼畸形。进行性的神经系统损害,表现为进行性运动和智能发育障碍,新生儿期肌张力低下,哺乳困难,哭声低,早期不能抬头,体重增加不良,发育迟缓,反应迟钝,6~7个月时仍不能注视,有眼震,眼底检查约半数病例可见黄斑部樱桃红斑点。以后肌张力亢进,听觉过敏,惊吓反应显著,较早出现严重惊厥,随着进一步发展,可有痉挛性麻痹,进而出现去大脑强直,对周围环境的反应消失,可伴癫痫发作。大多在2岁以内死于感染。

Ⅱ型GM₁神经节苷脂病:出生后6个月内发育正常,1岁左右开始起病,只限于神经系统,并无特殊面容、肝脾肿大及骨骼畸形,眼底检查也无樱桃红斑。早期可有力弱、惊吓反射增强、发育迟缓、行走不稳、言语不清,继之肌张力低下、腱反射亢进。随着病情进展渐出现痴呆、惊厥、四肢瘫痪。本型病程较Ⅰ型慢,多于3~10岁死于感染。

有学者提出第Ⅲ型即青年型(juvenile form)或成年型(adult form)、或慢性型(chronic),常于儿童期发病,但病程缓慢,就诊时多已成年,临床表现多为较轻的缓慢进行性的肌张力障碍,也可有构音障碍、言语含糊,最终可发展为痉挛性麻痹。

【CT和MRI表现】 呈弥漫性脑萎缩改变,脑回变窄,皮质变薄,脑沟、脑池明显加深变宽,脑室扩大。两侧的基底节萎缩显著,CT上示基底节尤其尾状核头部明显萎缩,密度减低,与临床锥体外系症状相一致。Uyama等报道了在MRI的质子密度及T₂加权图象上可见双侧豆状核对称性较高信号灶。小脑、脑干的萎缩相对较轻。

(二) GM₂神经节苷脂沉积病

GM₂神经节苷脂沉积病(GM₂ gangliosidosis),又称脑黄斑变性症(cerebromacular degeneration)。在脑内有GM₂神经节苷脂蓄积,临床上分三种类型,其生化、病理及临床表现均有差别。本病各型均为常染色体隐性遗传。

本病系由于氨基己糖酶(*N*-乙酰- β -氨基半乳糖苷酶)缺乏,不能将 GM₂ 神经节苷脂分子上的己糖胺分解掉,致使 GM₂ 蓄积在神经系统组织中。本病的临床分型,是按氨基己糖苷酶同工酶的不同而决定的。该酶有 A 和 B 两种同工酶。I 型是同工酶 A 的完全缺乏,II 型是同工酶 A 和 B 的完全缺乏,III 型是同工酶 A 的减少(即部分缺乏)。

【病理】 病变主要在中枢神经系统,大脑体积增大,重量增加。脑和脊髓的神经元肿胀呈球形,有大量脂质沉积于溶酶体中,胶质细胞大量增生,并有脱髓鞘改变,晚期脑组织内脱髓鞘弥漫而广泛。电镜检查可见沉积物呈圆形膜样分层结构,包围着颗粒状的核心称为“膜状胞浆小体”,也称“斑马小体”(zebra body),内含磷脂和 GM₂ 神经节苷脂。

【临床表现】 根据临床及病理,本病可分为三型。

I 型:即 Tay-Sachs 病,又名大脑黄斑变性综合征、婴儿型黑矇性痴呆、家族性黑矇性痴呆、婴儿家族性黑矇性痴呆 GM₂ B 型等,由 Tay(1881 年)首报,Sachs(1887 年)作了详细描述。本病主要见于犹太人,发病率为每 8000 活婴中有 1 例。我国发病率极低。病儿出生后 4 个月内完全正常,4~6 月时出现哺乳不良,精神萎靡,运动减少,对环境反应减低,不会注视,不会坐,流涎,竖头不能;听觉过敏、惊吓反应增强、肌阵挛性抽搐等出现较早,颈肢反射阳性。在发病后 3~4 个月内病程进展迅速,头围很快增加。90% 左右有眼底黄斑部樱桃红斑,其周围有变性细胞所构成的灰白色圈带。患儿逐渐出现黑矇,视神经萎缩,但瞳孔对光反射仍为正常。肌张力低下,但有腱反射亢进,踝阵挛(+),巴氏征(+)。1 岁以后出现眼球异常运动,如眼球震颤。淡漠、肌张力增高,最终可呈去大脑强直状态。2 岁以后呈完全痴呆状态,肌阵挛性抽搐越来越重,发作频繁,对外界反应完全消失,晚期吸吮和吞咽能力丧失,可呈植物人状态。平均病程约 2 年,多于 3~4 岁以前死于呼吸道感染。患儿除了神经系体征以外,内脏功能正常,肝、脾不肿大。

II 型:即 Sandhoff 病,也称 O 型 GM₂ 神经节苷脂病或婴儿变

异型。本病发生于非犹太人,临床病程经过和症状与 I 型很相似,但内脏受累明显,肝脾轻度肿大。患儿除了脑内有 GM₂ 沉积外,内脏(肝、脾、肾)还有红细胞糖苷脂蓄积,骨髓也有改变。

Ⅲ型:即幼年型 GM₂ 神经节苷脂沉积病。因只是氨基己糖苷酶 A 部分缺乏,故临床表现与 I 型相似而较轻。起病多在 2~15 岁之间,病程较短,多死于呼吸道感染。患儿开始时有共济失调、运动障碍,以后出现进行性精神和运动衰退,智力、运动发育停滞,尤其语言功能减退,并出现抽搐、进行性强直性麻痹和痉挛,视力下降,可见视神经萎缩,但眼底无樱桃红斑点。

【CT 和 MRI 表现】 主要表现为脑萎缩。CT 上见大脑白质密度减低,基底节萎缩,皮质变薄,脑室扩大,脑底池扩大,脑沟加深变宽。MRI 上显示更清晰,尤其基底节、丘脑等的萎缩表现显著。

Streifler 等报道了 1 组(10 例)发病较晚(平均起病时间 16.3 岁)的 GM₂ 神经节苷脂沉积病患者,发现其主要影象改变为小脑的萎缩,尤其蚓部萎缩显著,扁桃体也常见萎缩,胼胝体可见变薄,而大脑半球影响不大。

有时在发病早期,可见巨脑症表现。

二、尼曼—匹克病

尼曼—匹克病(Niemann-Pick disease),又名神经鞘磷脂网状内皮组织增生综合征、神经鞘磷脂沉积病、神经鞘磷脂代谢缺陷、类脂质代谢障碍性网状内皮细胞增多症等。由 Niemann(1914 年)首先报道,Pick(1922 年)又作了详述。本病为常染色体隐性遗传,多见于犹太人。国内有报道但罕见。由于溶酶体神经鞘磷脂水解酶的先天缺陷,鞘磷脂不能得到正常分解,乃引起类脂质在体内过多沉积,不仅累及神经系统,也累及内脏器官,从而产生一系列症状。

【病理】 网状内皮系统如肝、脾、骨髓、淋巴结等组织内见巨大泡沫状含脂质的细胞,称 Niemann-Pick 细胞。直径 20~100 μ m,核多为单个,偏心,胞浆充满空泡,呈泡沫样,PAS 染色空泡中心常呈阴性,泡壁呈弱阳性。酸性磷酸酶染色阴性或弱阳性。Giemsa 染色

时胞浆可呈蓝或蓝绿色。脑萎缩,神经细胞肿胀如气球状,有脂质沉积,呈空泡状,小脑神经细胞也有严重空泡及脂质沉积,但脑内没有尼曼—匹克细胞,脑白质改变不显著,可有片状脱髓鞘。

【临床表现】 本病根据受累的器官和酶缺乏程度可分为三型或四型,甚至六型(A~F型),累及神经系统的主要有两型,即A型与C型。通常各型可归为两组。一组为神经鞘磷脂酶显著缺乏,鞘磷脂明显沉积,包括A、B及F型,其中以A型为最典型;另一组为该酶活性轻度下降或大致正常,包括C、D及E型,其中又以C型为著。

1. A型(急性神经病型或婴儿型、典型婴儿型) 为最多见的一型。约占85%,发病多在6个月龄以内,病情进展迅速,除肝脾肿大和进行性黄疸外,神经系统症状出现极早。智能进行性减退,终成白痴样。已学会的功能也逐渐丧失。肌张力低下,运动功能失调、逐渐丧失。由于喂养、哺乳困难及呕吐腹泻而日渐消瘦,营养不良,甚至如“皮包骨”样,呈恶液质状态。皮肤黄褐色,有的出现原因不明的、长时间的黄疸。肝、脾同等程度肿大(有学者认为肝比脾更显著),质硬,肝功能异常,肺部X线片上可见弥漫性网状影。约半数患儿眼底检查黄斑部可见樱桃红斑点,有些患儿可出现耳聋或失明。此型病人多由于恶液质、心衰、肺炎而于发病后2年左右死亡。

2. C型(慢性神经病型) 发病较晚,多于2岁后起病,有的也可于儿童、青年甚至成年期起病。本病病程进展较慢,呈进行性神经系统损害,智力和运动功能障碍。最早出现语言障碍、共济失调、核上性凝视,渐出现癫痫大发作。脑损害症状逐渐加重,智力低下,肌张力增强,腱反射亢进,癫痫发作次数增多,最终导致瘫痪。肝脾明显肿大,但尚不及A型,多于5~15岁死亡。

3. D型 也有称Nova Scotia型(诺瓦斯科舍型或新斯科舍型),主要见于加拿大诺瓦斯科舍省(也称新斯科舍省)的西海岸,与C型类似,于2~4岁发病。可有新生儿黄疸,肝脾肿大早(半岁即可有),共济失调,手足徐动,癫痫发作,早期即有智能低下现象,

多于 12~20 岁死亡。

B 型很少见,进展缓慢,无神经系统症状,仅内脏受累,甚至无症状,可活至成年。E、F 型一般认为没有神经系统的侵犯,主要表现为肝脾肿大。

【CT 和 MRI 表现】 主要表现为脑萎缩,呈对称性、弥漫性分布,包括皮质及白质。A 型表现较早而显著,其小脑萎缩可特别显著,基底节可见萎缩;C 型表现较轻,早期 CT 检查可无异常发现,后期出现弥漫性脑萎缩,侧脑室周围呈低密度改变,四脑室扩大较明显,小脑萎缩,脑沟、脑池变宽,有时可见胼胝体发育不全。MRI 显示皮质变薄,脑回变窄,脑沟加深增宽,基底节内部结构分界不清,信号减低;脑室周围白质在 T₂WI 上呈较高信号,尤以后部白质为著。

三、高雪病

高雪病(Gaucher disease),又称葡萄糖鞘氨醇沉积病(glucosylceramide lipidoses)、脑苷脂沉积病综合征、神经病变性急性高雪综合征、婴儿急性高雪综合征、恶性高雪综合征、脑苷脂网状内皮细胞病、家族性脾性贫血等。法国医师 Gaucher(1882 年)首先报道,为常染色体隐性遗传。本病在我国北方较南方多见,主要发生于靠近渤海湾的几个省,以河北省为多。本病多发生于年长儿,可一家子女数人均患病。目前证实本病是由于 β-葡萄糖苷酶(β-glucosidase)缺乏,致使葡萄糖脑苷脂(glucocerebroside)蓄积在中枢神经系统及全身其他组织(主要是网状内皮系统)中而造成肝脾肿大、骨骼受累和神经系统症状。

【病理】 网状内皮系统组织内(肝、脾、骨髓等)见 Gaucher 细胞,体大,直径约 20~80μm,多呈卵圆形,含 1 个或数个偏心的胞核,核圆或呈不规则形,胞浆多,无空泡,呈淡蓝色。电镜检查可见胞浆中有特异性的管状的脑苷脂包涵体。PAS 染色和酸性磷酸酶染色呈强阳性,苏丹黑染色阳性。脑内血管外层有广泛的脂质沉积和较多的 Gaucher 细胞,大脑皮层、基底节、脑干及小脑齿状核可见肿胀的神经细胞及噬神经细胞现象,白质内也有弥漫性斑块状髓鞘

脱失。

【临床表现】 由于酶缺乏的程度不同,症状可有较大差异,但同一家族中发病的都是相同的类型。根据各器官受累的程度和发病的急缓,以及有无神经系统受累,分为三型:(1)婴儿型或急性神经病型;(2)少年型或亚急性神经病型;(3)成人型或慢性非神经病型。

1. 急性神经病型 约占 20%,多在 1 岁以内发病,可早在出生后 1~4 周即出现症状。发病越早,病情进展越快。开始常出现喂养困难及消化不良症状,以后则导致生长发育迟缓,甚至停滞,除肝脾肿大和贫血外,突出的是进行性神经系统症状,如意识障碍、斜视、颈强直、角弓反张、四肢肌张力增强以及下肢剪刀样交叉、牙关紧闭、咽下困难,也可出现惊厥以及智力减退。晚期逐步呈去大脑强直状态。X 线胸片可见肺内浸润性病变,骨骼改变不明显,病儿多在 2 岁内死亡。

2. 亚急性神经病型 极少见,可在婴儿期或儿童期发病。起病缓慢,常见进行性肝脾肿大,轻至中度贫血。大约 10 岁以后,逐渐出现神经系统症状,多有癫痫发作,斜视或水平注视困难,病情进展时,四肢渐僵直,全身肌肉消耗、萎缩,行走困难,语言障碍,一般智力障碍轻。

3. 慢性非神经病型 约占 80%,常于 20~40 岁起病,也可见于任何年龄,此型最多见。起病隐缓,常以肝脾淋巴结肿大和贫血就诊,久病可有肢体疼痛、病理性骨折及皮肤色素沉着(黄色斑点)。X 线片可有长骨斑块状骨质疏松,骨皮质变薄及病理性骨折。但始终无神经系统症状。

【CT 和 MRI 表现】 本病的脑部影像学表现至今未见报道。根据其病理变化,主要为神经元受侵,累及皮质及许多脑内神经核,并有白质的脱髓鞘改变,CT 及 MRI 上可能有脑萎缩以及白质脱髓鞘的改变。

附: 蜡样质脂褐质贮积病

蜡样质脂褐质贮积病(neuronal ceroid lipofuscinosis)是一少见的脂质沉积病,常染色体隐性遗传。酶的缺陷尚不明了,可能是脂

肪酸过氧化酶缺乏所致,脑组织神经元的溶酶体内有沉积物,现认为是蜡样质和脂褐质的蓄积。这种脂色素(lipid pigment)可能是脂肪酸过氧化物的残基,与蛋白结合后沉积于溶酶体内。

【病理】 脑的病理改变主要是脑萎缩和脂色素的沉积。肉眼可见大脑皮层、小脑、基底节、丘脑的萎缩。显微镜下可见神经元中度肿胀成梨形,含有脂色素(蜡样质和脂褐质)。脂色素的沉积和神经元脱失是弥漫性的,但受累最严重的部位则因人而异,有的以大脑皮层的病变最突出,有的以小脑最重,其他则以底节、丘脑和脑干最重。白质有轻度脱髓鞘。电镜检查可见神经元内有曲线形沉积物、指纹状团块、以及包有被膜的脂褐质。

【临床表现】 本病临床可分为四型:

(1) 急性神经元型(晚期婴儿型, Bielschowsky-Jansky 病): 起病于1~4岁间,突然出现严重惊厥,常呈肌阵挛性或无动性发作。不久出现进行性智力障碍,共济失调。以后有视网膜萎缩,黄斑部色素变性,视神经蜡黄型萎缩。数周或数月后运动、精神、视觉等功能障碍达高峰,终至死亡。病程2~3年。

(2) 慢性神经元型(幼年型, Spielmeyer-Sjögren 病): 起病于5~8岁间,进展缓慢。开始有视觉减退,视网膜血管变细,黄斑部颗粒状变性(因而本病也称为少年型脑黄斑营养不良综合征),蜡黄色视神经萎缩,网膜周边部萎缩。精神、行为、智力障碍在数年内逐渐进展,学习成绩下降。可有癫痫发作。语言障碍明显,重复音节,语调异常。晚期有锥体束、锥体外系和末梢神经症状,终至去大脑强直、痴呆和持续性肌阵挛发作。约于10余岁死亡。

(3) 非典型神经元型: 兼有急性型和慢性型的特点。

(4) 成人型(Kufs病): 在16岁以后起病,有进行性小脑共济失调,锥体束和锥体外系症状。常有肌阵挛性癫痫和多动。本型患者没有视网膜变性,痴呆的程度较轻。

也有学者根据起病年龄,分为:①婴儿型,8个月龄起病,进行性发展至2~3岁;②晚期婴儿型,2~4岁起病,2~3年内死亡;③少年型,5~8岁起病,14~17岁死亡;④成年型,青春期起病,可活

至中年。

【CT 及 MRI 表现】 急性神经元型表现显著。脑过小,小脑可明显萎缩。因神经元丧失而致灰质萎缩,脑池、脑沟增宽,基底节及脑干也可轻度萎缩。脱髓鞘改变(包括皮质下 U 型纤维在内)明显,CT 上表现为白质广泛低密度,MRI 的 T₂ WI 上呈高信号而更清楚。慢性神经元型表现轻,呈轻度脑萎缩改变,有时可有较明显的小脑萎缩。而成人型常逐渐发展至中度脑萎缩。

第三节 粘多糖贮积病

粘多糖贮积病(mucopolysaccharidoses, MPS)是一组遗传性结缔组织溶酶体贮积病(lysosomal storage diseases),其中每一种病都有独特的表型,由于某种酶的缺乏致使该酶催化的氨基多糖降解障碍。Hunter(1917年)首先报道,Hurler(1920年)和 Morquio(1929年)相继报道,曾有承袭病(gargoylism)和脂肪软骨营养不良(lipochondrodystrophy)等名称。至 Brante(1952年)证明贮积物为粘多糖才命名为 MPS。粘多糖是含氨基糖或氨基糖衍生物的多糖,包括透明质酸(hyaluronic acid, HA)、硫酸软骨素(chondroitin sulfate, CS)、硫酸皮肤素(dermatin sulfate, DS)、硫酸角质素(keratin sulfate, KS)和硫酸肝素(heparin sulfate, HS)。本病患者全身各组织的细胞内及尿中有过多的粘多糖酸,并具有特殊丑陋之面容、骨骼异常、侏儒、运动及智力障碍和角膜混浊等特征。MPS 按遗传方式、粘多糖的种类、缺陷的酶以及临床和 X 线的不同表现,分为六型或八型(VI、VIII型少见)。

1. 粘多糖病 I (H)型 又称 Hurler 病、承袭病、 α -艾杜糖醛酸酶缺乏症(α -iduronidase deficiency)。常染色体隐性遗传,为粘多糖病中最多见的型别,新生儿发病率为 1×10^{-5} 。根据 McKusick 分类法称 I (H)型,H 指 Hurler。

【病理】 由于 α -艾杜糖醛酸酶缺乏致 DS 和 HS 分解障碍,沉积于全身各种细胞的溶酶体内。脑体积增大,重量增加,软脑膜变厚,呈

乳样混浊。神经元细胞肿胀,内有脂样沉积物颗粒,轻度嗜苏丹性,PAS染色强阳性,尼氏染色红色,轴索和树突也呈圆形或椭圆形变,胶质细胞反应较轻。电镜下见神经元内的沉积物常聚结为分层结构,称为斑马体(zebra body),与神经节苷脂病的膜状胞浆小体相似。其他许多组织内镜下都有肿胀的大细胞,大量的粘多糖沉积,膨胀成透亮的气球样,也称为 Hurler 细胞。

【临床表现】 初生几个月内,外貌尚正常,1岁以后开始进行性角膜混浊和特征性的驼背,进行性发育迟缓,短颈,舟状头,面粗犷(眼距宽,鼻梁平,鼻孔大,鼻尖宽,唇舌和齿龈肥大,牙小而稀疏,耳低下,因而也称承露病)。角膜云翳,视网膜退化,渐致视力减退。听觉也有障碍(有认为传导性耳聋,也有认为神经性耳聋)。肝脾肿大,多毛,脐疝和腹股沟疝。可有侏儒,关节大而僵硬,尤见于掌指关节,爪形手,膝外翻,足趾外翻。智力迟钝发生较早是本症的特征,语言发育也较落后。多数病人于10岁前死于心脏病(心力衰竭)和呼吸道感染,偶可活至成年。

X线检查可见骨生长发育严重障碍。头颅增大呈舟状或短头、尖头畸形,颅板致密,颅缝早闭,尤以矢状缝为著,前囟增大,闭合延迟。可有脑积水,部分病例蝶鞍扩大。鼻窦发育不良,下颌骨短而宽,其髁状突小而扁,关节凹变浅。肋骨脊柱端细小,胸骨端增宽,形如“飘带”状。脊柱局限性后突,成角畸形多见于胸腰段。长骨粗短,两头变尖,皮质变薄,上肢明显,爪状手。

2. 粘多糖病Ⅱ型 又称 Hunter 病,或艾杜糖醛酸硫酸脂酶缺乏症,Hunter(1917年)首次报道,新生儿发病率约为 6×10^{-6} ,为X染色体伴性隐性遗传。

【病理】 大脑神经元细胞中有沉积物,其溶酶体中为DS和HS沉积。

【临床表现】 本病与MPS I(H)型相似,病情较轻,进展缓慢。共同点是尿内排出大量硫酸软骨素和硫酸肝素,不同点在于本病无角膜混浊和驼背(腰椎后突)。2岁左右开始发病,进行性神经性耳聋,并可有惊厥发作。面容粗犷,但较Hurler病轻。皮厚多毛,视网

膜可变性或色素性炎,视力减退;肝脾肿大,常有慢性腹泻及呼吸道感染,关节僵硬,爪形手。发育迟缓,进行性智能减退。X线示骨骼改变与 Hurler 病相似但较轻。本病重者多在 15 岁前死亡,轻者可活至 30 岁,以轻型较多见。

3. 粘多糖病Ⅲ型 又称 Sanfilippo 病,或多营养不良性智能低下 (polydystrophic oligophrenia),常染色体隐性遗传, Sanfilippo (1963 年)首先报道,发病率约为 4×10^{-5} 。临床分为四型。

【病理】 各型均为降解 HS 的溶酶体酶缺乏,四型分别是硫酸肝素硫酸脂酶、N-乙酰- α -氨基葡萄糖苷酶、氨基葡萄糖苷-N-乙醛转移酶和乙酰氨基葡萄糖-6-硫酸-硫酸脂酶缺乏。

病理见脑室扩大,脑萎缩,神经元消失,残留细胞气球样膨胀,而白质不受累。血管周围间隙扩大,充满巨噬细胞,电镜下见细胞内斑马体形成,神经元因含有脂质而肿胀,但皮层神经元主要为严重变性和脱失。

【临床表现】 本型表现与其他各型明显不同,各亚型也有较大差异。本病特点为尿内排泄大量硫酸肝素(HS)和严重脑发育不良。分为 A、B、C、D 四型。早期仅有轻、中度发育延迟,主要为语言功能发育延迟及行为障碍。A 型多在 4 岁以前发病,其他各型发病稍迟。痴呆发生可早可晚,可重可轻,半数以上患儿有惊厥。多数面容无改变或轻度改变,肝脾肿大、关节僵直、骨骼畸形、躯干短等均明显较前两型粘多糖病轻。X 线表现轻微,主要为骨骼发育不良。本病预后差, Kamp(1979 年)分析 75 例, A、B、C 型平均死亡年龄分别为 14、25 和 21 岁。

4. 粘多糖病Ⅳ型 也称 Morquio 病,硫酸角质素尿症(keratin sulphaturia),以严重骨骼畸形、角膜混浊和主动脉瓣病变为特征。Morquio(1929 年)首先报道,发病率约 $2.5 \times 10^{-5} \sim 5 \times 10^{-5}$ 。为常染色体隐性遗传。由于乙酰半乳糖胺-6-硫酸脂酶缺乏,KS 和 CS 不能降解而沉积于组织中或自尿中排出,后者多以 KS 为主。

【临床表现】 突出表现是骨骼畸形。1 岁始出现症状,有耳聋、四肢无力、鸭步行走、膝外翻。神经系统症状不明显,智力正常,可有

明显的脊髓病,发展为四肢瘫。10岁后生长停滞,严重者呈侏儒,躯干短、颈短、鸡胸等。脊柱骨发育不良,如扁椎体、楔形变等。有的有主动脉瓣病变,角膜轻度混浊,关节活动过度等。约20岁前后死亡。

5. 粘多糖病 V 型 也称 Scheie 病,或粘多糖病 I (S)型,或变异性 Hurler 病。Scheie(1962年)首先报道,新生儿发病率为 2×10^{-6} ,常染色体隐性遗传。本病是 MPS I (H)型的等位基因型,发病机制一致,病理也大致相同,大脑皮层神经元正常,电镜下可见少量脂褐质包含体。临床表现较 I (H)型轻。

临床 2~7 岁时出现爪形手,指僵直,面容粗笨,口宽大,多毛,6~20 岁进行性角膜混浊为本病的最严重症状。可出现腕管综合征,主动脉瓣病变,色素性视网膜炎,以及耳聋,但智力正常,本病预后较好,寿命较长。

6. 粘多糖病 VI 型 也称 Maroteaux-Lamy 病,多营养不良性侏儒 (polydystrophic dwarfism)。Maroteaux(1963年)首先报道,为常染色体隐性遗传。由于芳香硫酸脂酶 B (arylsulfatase B) 缺乏或活性减低所致,使 DS 沉积于全身组织。白细胞中异染色包涵体非常多,比其他型 MPS 明显,称为 Alder 体,角膜、结膜、皮肤、肝细胞和枯否氏细胞中有溶酶体内包涵体。

本病临床可分轻型、重型,典型表现为 1 岁时即生长迟缓,2 岁时进行性骨骼畸形,脊柱后凸,驼背,鸡胸,Hurler 病样面容,严重角膜混浊,关节活动受限。股骨头畸形和短缩影响髋部活动,由于环枢关节半脱位或颈脊膜增厚而脊髓受压,腕管综合征,脑积水。常见肝脾肿大,侏儒,可有心力衰竭。20 岁前后死亡。

【CT 和 MRI 表现】 粘多糖病的脑部影像学研究极少,Afifi 等曾报道了 Hurler 病的 CT 及 MRI 的表现。在 CT 上,其主要改变为双侧中央半卵圆区及侧脑室三角区周围白质内低密度改变,脑室可有不同程度的扩大,灰质改变不明显,部分病人可显示正常。MRI 上表现明显,最突出的改变是中央半卵圆区、侧脑室三角区周围脑白质、胼胝体及其周围区域等处有呈放射状分布的囊性病

灶,脑的后部分较前部分表现更明显。病灶在 T_1 WI 上边界、形态显示清楚呈低信号, T_2 WI 上因呈高信号而表现更清晰,尤其对微小囊肿的发现优越性。本病的这种表现很普遍,即使 CT 显示正常,在 MRI 上常常仍可以发现这种囊性改变。

影象学上发现的囊性区,与病理上所见的增宽的血管旁间隙相对应,为本病的特征性表现。虽然本病的沉积主要发生于神经元细胞,但其白质的改变似更具影象特征并为主要影象表现,其鉴别诊断上也主要与白质疾病相鉴别。

第四节 糖原贮积病

糖原贮积病(glycogen storage disease, GSD),又称糖原病(glycogenosis),比较少见,常染色体隐性遗传,其特征是组织中糖原的浓度和(或)结构异常。目前临床按缺陷酶分为八型。其中主要是Ⅱ型影响中枢神经系统的功能。

1. GSD I 型 又称 Von Gierke 病,肝肾糖原沉积病,葡糖-6-磷酸酶缺乏症(glucose-6-phosphatase deficiency),系由于肝性葡萄糖-6-磷酸酶(G6P)缺乏所致。临床特征为低血糖、酸中毒、肝肿大、高血脂、高尿酸血症、凝血功能障碍和发育迟缓等。其中低血糖、酸中毒发作较为凶险,是糖原贮积病中最为严重的一型。常隐遗传。

【临床表现】 婴儿多见,也可见于儿童及成年,症状因年龄而异,可早至新生儿期即有严重肝肿大、呼吸困难、酸中毒及低血糖抽搐。其主要症状包括:(1)肝、肾肿大。在1岁前后出现肝肿大,但脾不大,肾肿大但肾功能正常。(2)低血糖,婴儿反复发生惊厥、抽搐、昏迷,少数并发智能减退。严重者可发生酮症酸中毒和继发感染。(3)生长发育迟缓,体态矮胖,或瘦小。全身不同部位可有过多脂肪沉积而使脸、臀部及乳房大量脂肪沉积,肥胖原因可能与糖原异生增强有关。(4)肢体极易疲劳,以下肢尤为明显,严重者步履困难。(5)高尿酸血症,10岁以下儿童发生痛风,常为本病的早期症

状。系由尿酸、乳酸及丙酮酸生成增高而影响尿酸的排泄所致。(6)出血倾向,鼻衄、齿龈出血等为本病的常见症状,出血原因与血小板内葡萄糖-6-磷酸酶的缺乏有关。(7)高脂血症,包括胆固醇、 β -脂蛋白、甘油三脂均见异常增高,以致出现奶油状血浆、乳化视网膜、臀部及四肢出现黄色瘤等。(8)X线检查可见骨质疏松。

本病预后差,病程长短不一,多在2岁前夭折,少数可存活至成年。

2. GSD II型 又称Pompe病,糖原心综合征(glycogen-heart syndrome),是一种全身性糖原贮积病,由溶酶体的酸性 α -1,4-葡萄糖苷酶(又称酸性麦芽糖酶,acid maltase)缺乏所致。常隐遗传。

【病理】 各组织尤其是心肌均有糖原贮积,脊髓前角细胞及脑干神经元受累。脑外观与脂肪沉积无异,镜下可见神经细胞减少,残存的胞浆内含有许多空泡,这是因为制片过程中糖原经水解而消失,PAS染色阳性。

【临床表现】 本病可分三型:

婴儿型: 婴儿期出现肌张力低下、肌无力,肌肉可外观正常,或有肌萎缩,但扪之坚实。病儿吮吸差,呼吸困难,心脏扩大,EKG见巨大QRS波、PR间期短,肝肿大,舌肥大。病程发展极快,中枢、周围神经和肌肉、心脏同时受累,常于2岁以内死亡。临床上与婴儿型脊肌萎缩症难以鉴别。

幼儿或儿童型: 婴幼儿起病,类似肌营养不良表现,全身或躯干肌无力和萎缩表现明显,心、肝均不大,病情发展较慢,10岁前后(也认为在20岁之内)死于呼吸肌无力。

成年型: 表现为慢性进行性肢带型肌病,近端肌无力,肢带受累重,多数累及肋间肌和膈肌,器官不肿大,早期可误为多发性肌炎或肌营养不良症。可因并发呼吸肌无力而死亡。

3. GSD III型 又称Forbes病,局限性糊精沉积病(limit dextrinosis)或淀粉-1,6-葡萄糖苷酶缺乏症。由于淀粉-1,6-葡萄糖苷酶(脱支酶)缺陷所造成。常隐遗传。

【临床表现】 与GSD I型表现相似,主要为肝肿大,发育迟缓,但

可有脾肿大,而低血糖少见。婴儿型数月龄大即可有肝脏肿大,发育障碍,全身无力伴肌张力低,竖头不能,并可有心脏肥大。成人型无低血糖和肾肿大,有些患者肝肿大可自行消退,病程缓慢而轻,有些可呈中年慢性进行性肌病,肌无力,后期行走及登楼困难,体重减轻。本病预后多较好,至 20 岁可自行缓解。

4. GSD IV 型 又称 Anderson 病,由于淀粉-(1,4→1,6)-转葡萄糖苷酶(分支酶)缺乏所致,罕见。所贮积的糖原结构异常,形似支链淀粉,故也称支链淀粉病(amylopectinosis)。本病呈常隐遗传。

【临床表现】 病儿婴儿期即表现肝、脾肿大及生长障碍,随后出现进行性肝硬化、门脉高压及腹水。可有肌张力低、肌萎缩、腱反射弱。病儿极少活过 3 岁,多因肝功能衰竭而死亡。

5. GSD V 型 又称 McArdle 病,由 McArdle(1951 年)首报,由于肌磷酸化酶(phosphorylase)缺乏所致,临床以运动后肌无力、易疲劳和严重痛性痉挛为特征。常显遗传,也可能有 XR 遗传。

【临床表现】 按发病年龄不同可有不同的表现。儿童或少年期发病者,主要表现为肌肉易疲劳、肌痉挛或间歇性肌红蛋白尿。成人早期起病者,特征为运动后肌痉挛和伴一过性肌红蛋白尿。晚发型者,40~50 岁起病,特征为进行性肌无力和肌萎缩,但少有肌红蛋白尿。不管何种类型,一般均有下列数组症状。

(1) 运动性肌痉挛:在剧烈运动,如奔跑、跳跃、爬山、登高之后出现剧烈肌肉疼痛,下肢明显,多于肢体远端,随后出现肌无力和肌强直,发作可持续数小时,偶达数日,休息后缓解好转。若发作前能预感,休息片刻可阻止发作。间歇期症状完全消失。

(2) 继减现象(second wind phenomenon):系指肌肉痉挛或疼痛一旦发生后,仍继续轻至中度的肢体活动,肌痉挛和肌痛反而减轻或消失的现象。可能因增加脂肪酸释放的缘故。

(3) 肌疲劳和肌无力:剧烈运动后出现肌疲劳的无力症状可持续存在。严重发病时可出现四肢不能活动,甚至眼肌也出现疲劳,但此时伴有肌红蛋白尿。肌无力的分布酷似肌营养不良症。

(4) 运动后肌红蛋白尿:见于 1/3~1/2 病人,在剧烈运动后 1 至数小时出现,持续时间在 48 小时之内,晚发病者很少出现肌红蛋白尿。

(5) 肌肉萎缩和肌肉肥大:腓肠肌轻度肥大约占本组病例半数以上,系由于糖原于肌纤维内沉积所致。肌肉萎缩见于晚期。

(6) 实验室检查见心电图异常,血及尿中肌红蛋白含量增高。但肌电图常示正常。

6. GSD VI 型 又称 Hers 病,由于肝磷酸化酶缺乏或减少所致,少见。临床上与 I、II 型相似而较轻。常隐遗传。

【临床表现】 主要为肝肿大和低血糖,可有血脂、酮体增高,神经系统无异常,肌肉、心血管不受累,预后较好。

7. GSD VII 型 又称 Tarui 病, Tarui(1965 年)首报,由于磷酸果糖激酶缺乏所致。AR 遗传,也可能是 X 连锁遗传。

【临床表现】 与 GSD V 型相似而较轻,儿童易疲劳,不耐运动,活动后肌无力伴痛性痉挛,间歇期神经系统检查正常,可有肌红蛋白尿,可出现轻度溶血性贫血,预后较好。

8. GSD VIII 型 由于肝中磷酸化酶激酶缺陷所致,本质上与 GSD VI 型相近,表现也相似,但被认为是 X 连锁遗传。临床表现为肝肿大、低血糖,但较轻,病程良性经过,预后好。

【CT 和 MRI 表现】 糖原沉积病中只有 II 型,即 Pompe 病,有较明显的侵犯神经系统表现,但至目前为止,尚未见有其脑部 CT 及 MRI 表现的报道。因其主要侵犯神经元,所以可能有一些神经元沉积病的普遍影象表现。

(李惠民 施增儒)

第十三章 脑白质营养不良

第一节 概 述

脑白质营养不良 (leukodystrophy), 又称白质脑病 (leukoencephalopathy) 及髓鞘构成缺陷性疾病, 它不是一个病, 而是一组最常见于儿童的髓鞘形成或维持发生障碍的遗传性疾病, 由 Bielschowsky 和 Henneberg 于 1928 年提出。主要病理改变是中枢神经系统以脑白质为主的髓鞘生成不良, 表现为髓鞘缺陷。脑白质营养不良的这种病理改变, 与能形成正常髓鞘的脱髓鞘性疾病的病理表现相似, 两者不能从病理形态学上区分, 但两者的发生机制完全不同。相似的病理改变, 造成相似的影像学表现。因而, 脑白质营养不良需与脱髓鞘性疾病相鉴别, 后者包括多发性硬化、弥漫性轴周性脑炎、同心层型轴周性脑炎、同心层性腔隙性白质脑病, 急性播散性脑脊髓炎等, 其中主要是多发性硬化 (MS)。

髓鞘是神经冲动快速传导的基础, 髓鞘形成早在妊娠后期的胎儿即已开始, 生后 3 岁以内髓鞘基本形成, 这段时间其生长最活跃, 以后逐渐变慢、成熟。髓鞘的化学构成, 蛋白质占干重的 22%, 脂类占干重的 78%, 脂类包括胆固醇、神经鞘磷脂、脑苷脂与神经节苷脂 (后三者统称神经鞘磷脂), 而不含酯化胆固醇。蛋白质包括碱性蛋白、脂蛋白、糖蛋白、膜蛋白与代谢所需的转换酶等。髓鞘的成分和各种酶的活性随年龄而改变, 婴儿、儿童期的髓鞘形成与其生化组成较成人不稳定且变化迅速, 当婴儿与儿童髓鞘形成的过程中, 因某些遗传因素和酶类的缺陷, 即易引起此类髓鞘形成缺陷的白质营养不良性脑病。

神经冲动的快速传导, 依赖于有髓鞘神经纤维。中枢神经系统

包含两大类神经纤维,即有髓鞘神经纤维和无髓鞘神经纤维。其髓鞘主要由少突胶质细胞组成(外周神经纤维髓鞘由 Schwann 细胞组成)。髓鞘的生理功能在于保护轴索,帮助完成传播神经冲动,并具有绝缘作用。髓鞘的缺陷将导致神经系统功能损害,从而产生一系列相应的临床症状和体征。

脑白质营养不良,根据造成髓鞘异常的机制不同,可分为以下四类:

1. 特殊髓鞘蛋白合成缺陷 如佩一梅氏病(PMD),为髓鞘磷酸甘油代谢缺陷致蛋白脂质蛋白合成缺陷所致,后者是一种特殊髓鞘蛋白,因其缺陷而致几乎完全没有髓鞘形成。

2. 髓鞘形成延迟 造成广泛的白质髓鞘减少。主要指许多遗传性代谢障碍性疾病,包括半乳糖血症(galactogemia), I 型戊二酸尿症, $V_{it}B_6$ 依赖性癫痫发作,及婴儿 Refsum 病。

3. 髓鞘脱失 指髓鞘形成后不能正常维持,而致很快被破坏造成脱失,此与脱髓鞘病变不同,后者髓鞘形成可能正常维持,只是因为某种原因才再次破坏,而致脱髓鞘。主要有异染性脑白质营养不良(MLD),类球状细胞脑白质营养不良(GLD),肾上腺脑白质营养不良(ALD),Alexander 病,海绵状变性等。

4. 畸形综合征 包括 Cockayne、Walker-Warburg 和 Angelman 综合征等。

脑白质营养不良临床比较少见,其中肾上腺脑白质营养不良相对为最常见,其他依次有异染性脑白质营养不良、海绵状变性、Alexander 病、类球状细胞脑白质营养不良以及佩一梅氏病等。这些疾病绝大部分于婴幼儿及儿童期起病,并常于短期内死亡。肾上腺脑白质营养不良中的 AMN 型(肾上腺脑脊髓病)例外,早期诊断、早期治疗可使部分病人痊愈或者病程延长。其他疾病目前治疗效果均极差。

临床主要表现为髓鞘脱失所造成的神经传导障碍而产生的神经症状,如小脑病变致共济失调、行走不稳,半卵圆区病变致偏瘫或全瘫,视路、听路病变致视力及听力下降甚至丧失,锥体束病变



第二节 肾上腺脑白质营养不良

肾上腺脑白质营养不良(adrenoleukodystrophy, ALD),又称阿狄森-弥漫性脑硬化症(Addison-Schilder Disease)、黑皮脑白质营养不良症、嗜苏丹性脑白质营养不良伴肾上腺皮质萎缩、性连锁遗传 Schilder 病。1912年 Schilder 首次报道,Blaw 于1964年正式命名为肾上腺脑白质营养不良。该病是脑白质营养不良中最常见的一种,通常是指一组 X 染色体连锁隐性遗传的疾病(简称 X-ALD),但广义上也包括一组常染色体隐性遗传的 ALD(简称为 autosomal ALD, A-ALD);也即指新生儿 ALD(neoatal-ALD)。本病自命名以来,有了较深入的研究,目前一般认为是脂肪代谢紊乱所引起的多系统疾病,由于溶酶体过氧化物酶的缺乏,导致极长链脂肪酸(very long chain fatty acid, VLCFA, 主要指 C23~C30 脂肪酸,尤其指 C26)在细胞内异常堆积。

由于 VLCFA 在组织内的沉积,特别是在脑白质和肾上腺皮质内的沉积,导致脑白质和肾上腺皮质的破坏,产生特征性的脑白质和肾上腺皮质损害的临床症状。

【病理】 脑皮质厚度正常或稍薄,严重者皮髓质分界不清。主要病理改变在白质,呈弥漫性白质减少致脑室中、重度扩大,脑沟增宽。顶叶、枕叶、颞叶等处脑白质内出现对称性髓鞘脱失改变,可有显著胶质增生。病变常侵及胼胝体,主要在压部,但一般不侵犯皮质下弓状纤维;额叶的髓鞘脱失发生稍迟,且多不对称。小脑、脑干也可有髓鞘脱失发生,内囊、外囊、锥体束等可见连续性髓鞘脱失改变,有时病变还侵及豆状核、丘脑等灰质区域。髓鞘脱失区域内可见许多气球样巨噬细胞形成(也称格子细胞),吞噬脂质,苏丹Ⅳ染色为桔红色,血管周围呈炎性改变,并可出现钙质沉积,有时很广泛而显著。电镜下巨噬细胞、胶质细胞内有特异的层状胞浆涵体。这些髓鞘脱失病灶从前向后或从外向内可分为三个病理区域:①区髓鞘发生变性,以轴突损害为重;邻接的②区内见有充满脂质的

巨噬细胞,血管周围呈袖套状小单核细胞浸润;③区在病变后部,范围较大,属于胶质纤维化带,无活动性脱髓鞘改变和炎性变化。肾上腺萎缩和发育不全可同时存在,皮质失去正常结构,其内见气球样细胞,胞浆丰富透明,呈空泡状或颗粒状,有板状波纹(striae),苏丹Ⅳ染色阳性,电镜下皮质细胞内见与脑内相似的胞浆涵体,这种涵体还见于睾丸、肝、淋巴结及脾等组织的细胞内。

A-ALD 患者病理检查除髓鞘脱失改变外,尚可有神经元迁移异常、多微脑回等改变。

【临床表现】 X-ALD 主要见于 3~12 岁的男孩,偶见于成人,部分女性基因携带者(杂合子)也可有或多或少的症状,但她们常在其有神经系统症状的男性亲属(如同胞兄弟)ALD 患者被确诊后才被诊断,因而本病具有家族性。

X-ALD 通常分为四型,即儿童型、青年型、成人型及肾上腺脑脊髓病;有时仅表现为 Addison 病,隐性经过,但可发展为 ALD (见“ALD 临床分型”表)。临床上一般先有肾上腺皮质功能减退征象然后才出现中枢神经系统功能损害征象,但也有认为以中枢神经系统症状先出现为主。前者主要表现为全身皮肤与粘膜色素沉着,并进行性加重,以皮肤皱褶、乳头及阴囊等处最为明显,逐渐出现疲劳、食欲下降、体重减轻、恶心、呕吐、血压低等等,ACTH 刺激试验阳性。

神经系统的症状表现较为复杂,首发症状可为行为异常、智力损害、锥体束征阳性等,也可先有视力下降或听力损害;以后出现步态不稳,情绪波动,学习退步等;视力障碍逐渐加重,或有同向偏盲,眼球水平震颤,视力可完全丧失,继而出现原发性视神经萎缩;听力障碍也逐渐加重,可致耳聋;进而出现口吃、吞咽困难、呛水、肢体痉挛性瘫痪、腱反射亢进、巴氏征阳性,可有抽搐及导致痴呆,最后发展为植物人状态(vegetative state)。通常地,ALD 患者多在出现中枢神经系统症状之后的 1~3 年内死亡。

X-ALD 临床分型 (摘自 Ashok JK, Arthur ER, Sakubai N 著文)

临床分型	临床表现
1. 儿童型 childhood 40.8%	于 3~10 岁起病, 86% 先有神经系症状后有肾上腺功能不全; 神经系统异常的患者中 85% 对 ACTH 刺激反应减退; 从神经系统症状出现到植物人状态, 病程约 2 年
2. 肾上腺脑脊 髓病 adreno- myeloneuropathy, AMN 21%	见于 15~53 岁, 以累及脊髓、周围神经为主, 100% 瘫痪, 肾上腺功能减退(87%), 大脑受累(10%)
3. 青年型 adolescent 10.3%	见于 10~21 岁, 临床表现与儿童型相似
4. 成人型 adult 3.2%	21 岁以后出现症状。症状类似精神分裂症或痴呆, 可有特异的神经系缺陷, 大脑受累症状与 Addison 病并存是诊断的关键线索
5. 单纯 Addison 病 Addison disease 7.1%	见于 3~35 岁, 有生化异常; 虽有 Addison 病, 但神经系统未见受累。从 Addison 病的诊断到第一个神经系统症状出现, 病程约 20 年

肾上腺脑脊髓病(AMN)为 X-ALD 的一个特殊类型, 主要侵犯脊髓和周围神经, 脑内侵犯较轻, 常于成人期发病, 进展缓慢, 预后较好。临床表现以肌张力下降直至瘫痪为主, 部分病人可以表现为共济失调等小脑功能改变的症状, 甚至可以早期表现为大脑损害的症状为主。有学者认为 AMN 是成人型 ALD 的一种表现形式, 也有认为是 ALD 发展过程中的一个阶段。AMN 病程约数十年, 最后发展为完全瘫痪, 相比之下, 以大脑损害症状为主的 ALD 比 AMN 更为常见而严重。

A-ALD 比 X-ALD 更为罕见, 1978 年由 Urich 等首次报道, 男女发病率无差异, 生化检查除 VLCFA 异常外, 常有其他异常如胆汁酸中间产物升高、缩醛磷脂合成降低、血浆植烷酸轻度升高、pipercolic acids 升高等。发病机制可能与 X-ALD 不一样, 目前尚不太清楚。A-ALD 发病于新生儿期, 表现为严重的精神迟钝, 出生后头几周即可出现癫痫发作, 肌张力低下, 视网膜病变, 视神经萎缩,

面部畸形,肝肿大等,本病进展迅速,多于婴儿期内即死亡。

【CT 表现】 肾上腺脑白质营养不良多数具有典型的影像学表现,部分患者也可不典型。

典型表现 (typical): 双侧侧脑室三角区周围(枕顶颞叶)白质区大片对称性密度减低区,通过胼胝体压部,两侧病灶连续,呈“蝶翼状”分布,病灶与脑室有一层薄薄的室管膜隔开。注射造影剂后部分病灶周边强化,呈花边样、狭带样,病理对照证实强化带为前述的①、②区,即活动性髓鞘脱失区或称新发病灶,强化带邻接于病灶边缘正常或接近正常密度的脑实质。随着病程发展,动态观察可见病变向四周扩延,主要是向前发展侵犯额叶,也向下发展侵犯桥脑、延髓、脊髓等,而原来有强化的病灶,可不再出现强化,新发的病灶出现周边强化现象,表现为强化病灶向四周扩延。ALD 的病灶一般无占位效应,脑室大多正常或稍扩大。

不典型表现:部分 ALD 表现没有典型的“蝶翼状”分布的病灶,而呈多种多样。

(1) 病变主要侵犯额叶,有时局限于额叶而无他处病灶。可以两侧对称,也可一侧为主;有时病变也向后发展,侵犯颞叶等,增强扫描可见病灶的后部有明显的强化。

(2) 病变单侧性或以一侧为主,ALD 病灶主要分布于大脑枕顶颞区的一侧,大多与典型表现的一侧表现相似,部分可出现占位效应,压迫侧脑室向对侧移位。

(3) 病变以侵犯小脑或桥脑小脑为主,少数 ALD 并不表现为大脑受累型,而主要表现为小脑白质内的低密度灶,有周边强化现象,桥脑可有同样表现。后期可表现为小脑脑沟增宽加深、白质减少等小脑萎缩改变,也可有小脑桥脑萎缩或橄榄桥脑小脑萎缩(OPCA)表现。

(4) 钙化(calcification)。顶枕区、三角区深部白质内广泛、对称性小钙化灶,呈簇状,全部位于 CT 平扫时的白质密度减低区内。Schaumburg 等认为钙盐沉积位于病理上的③区,即非活动性区,对应于 CT 上的不强化低密度灶。

(5) 中央强化。部分病灶表现为病灶中央强化,周围呈低密度,类似脓肿或占位性病变,该表现极少见。

(6) 占位效应(mass effect)。少数表现为白质区体积增大、脑沟模糊、脑室受压移位、中线结构移位等占位效应,一般较轻。

(7) 特殊表现型。Dichiro 等将之命名为 ALD II 型(type II form),以与经典型 ALD(classic type, I form)相区别,表现为平扫时未见明确的白质密度减低区,注射造影剂后出现特殊区域如内囊、胼胝体、放射冠、大脑脚等处的明显强化。这种表现未见于其他白质病,有些学者也称之为异型 ALD,目前一般认为该表现是本病发展过程中的一个阶段或特殊类型。

晚期表现为脑萎缩,可为局部脑萎缩,如小脑萎缩,OPCA 等,但多为全脑萎缩或大脑萎缩。脑沟增宽加深,脑室显著扩大,白质显著减少,皮髓质分界不清,病变偶可累及基底节、丘脑等灰质。

【MRI 表现】 ALD 的典型表现在 MRI 上显示更为清楚,病灶在 T₁ WI 上呈较低信号,在 PDWI 上呈稍高信号,在 T₂ WI 上呈高信号,其高信号区包括病理上的髓鞘脱失区和水肿区,病灶边界较清楚。Gd-DTPA 注射后病灶呈周边强化(与 CT 上的强化相对应),而强化带外缘不强化的低信号区为水肿带,MRI 上可较清楚地区分开。

“蝶形”分布的病灶在 MRI 更形象,病灶沿神经传导束(tracts)分布,具有连续性,向前向上发展,内囊、外囊、半卵圆区(centrum ovale)大片白质病灶融合、连续,向下可侵及锥体束,两侧经胼胝体压部融合,这种清晰的、与众不同的分布形式颇具特异性。动态观察见病灶沿神经传导束延伸。

MRI 对显示皮质下白质的病灶较 CT 清楚,对显示病灶的边缘也较 CT 清楚,通过三维成象能清楚而准确地显示锥体束情况(报道锥体束受累达 53%),包括内囊、中脑、桥脑、胼胝体、放射冠等,冠状位观察尤佳,小脑病变因无骨性伪影影响,显示也明显较 CT 清楚。

MRI 的另一个优点是清楚显示 CT 所不能或显示不清的听路

和视路病变。听力受损的 ALD 患者, MRI 上可显示外侧丘系、下丘臂、内侧膝状体、听放射、Heschl 颞横回等处的异常信号(有报道累及听路占 37%); 而视力下降的病人, MRI 上可显示外侧膝状体、上丘、视放射等处的异常信号, 这种异常信号在 T₂ WI 上极清楚, 一般两侧对称分布。

ALD 的影像学表现较具特异性, 根据典型的 CT 与 MRI 表现, 结合肾上腺皮质功能不全表现, 一般可作出正确诊断。若仅凭非典型影像学表现, 则诊断较困难。根据影像学表现, 一般不能对本病作临床分型。

ALD 尚应与一些疾病鉴别。多发性硬化(MS), 病灶一般为散在、多发的片状病灶, 多位于脑室周围, 急性期病灶有强化, 而 ALD 的病灶有规律地沿神经传导束分布, 可与 MS 区分开; 异染性脑白质病(MLD)的白质内低密度灶由前向后发展, 且无增强效应, 应与非典型 ALD 相区别。

第三节 异染性脑白质营养不良

异染性脑白质营养不良 (metachromatic leukodystrophy, MLD), 又称硫脂沉积症 (sulfatide lipidosis)。Alzheimer (1910 年) 首报, 为常染色体隐性遗传性疾病, 由于溶酶体系统缺乏芳基硫酸脂酶 A, 硫酸脂不能正常氧化而沉积于全身组织, 其中又以中枢神经系统的白质和周围神经受累显著。硫酸脂用苯酚紫处理, 不呈一般的紫色而呈黄褐色, 具有异染性, 故称异染性脑白质营养不良。

本病的发生, 是由于染色体的芳基硫酸脂酶 A (arylsulfatase A, ASA) 位点的等位基因发生突变而不能正常翻译、表达出硫酸脂酶 A, 细胞中这种溶酶体酶缺乏, 最终导致 MLD。然而, 基因突变并不都形成完全的硫酸脂酶 A 缺乏, 不同个体的基因突变也不完全一样, 所造成的酶缺乏程度也不相同。本病临床表现与 ASA 缺乏程度密切相关, 完全性的酶缺乏才导致形成 MLD。这是一种致死性的病理过程, 但很多情况则是假性缺乏 (pseudodeficiency, PD), 它

没有明显的临床症状和体征；介于 MLD 与 PD 之间的则是一组 MLD/PD 杂合子，表现为 ASA 活性不同程度地降低，含量减少，介于 MLD 与 PD 之间。杂合子也可以有神经系统症状及病理表现，也可以没有，但所有这些改变，都不是恶性进展的，不同于 MLD，因而，杂合子呈良性病理过程。

【病理表现】 主要为脑白质内弥漫性脱髓鞘改变，不累及弓状纤维。脱髓鞘区内轴索严重破坏，脑白质硬化，可有海绵状空腔；脑内可发现大量球形沉积物，位于细胞内外，PAS 染色呈阳性，少突胶质细胞及星形细胞胞浆内可见磷脂包涵体，脑灰质一般不受累，常有脑积水。周围神经细胞胞浆内也见磷脂包涵体存在，肾、肝、胰也有相似病理改变。

【临床表现】 MLD 临床按首发症状出现时的年龄分为三型，即婴儿晚期型 (late infantile type)、少年型 (juvenile type)、成人型 (adult type) (有学者尚分出一型为先天型，早夭)。

I 型：婴儿晚期型。是最常见的类型，表现最典型而又最严重，主要为进行性痴呆和痉挛性瘫痪。患儿于出生后各方面发育正常，于 12~18 个月龄 (不超过 3 岁) 开始发病，早期出现行走困难，动作笨拙，肌张力减退，腱反射迟钝，抬头不能，并有周围神经障碍。中期发生言语障碍，智能减退，共济失调，肌张力增高，腱反射亢进，进行性瘫痪，不能凝视，瞳孔对光反应迟钝，可有视神经萎缩。晚期发展至延髓麻痹，吞咽困难，肌阵挛性抽搐发作，失明，耳聋，直至去大脑强直状态。多于起病数年内 (3~4 年) 死于继发感染。

II 型：少年型。4~15 岁间起病，首发症状多种多样，可有视力、听力障碍，学习成绩下降，智能迟钝，行走障碍，步态不稳以及情绪变化等。以后逐渐出现共济失调、痉挛性瘫痪等，部分可有局灶性癫痫发作。

III 型：成人型。16 岁以后发病，此型罕见，主要表现为人格和精神状态的改变，如记忆力下降，注意力不集中，性格变化，妄想，幻觉，躁狂，退缩等，有的还有神经症状。常被误诊为精神分裂症，以及躁狂抑郁症、Alzheimer 病、Pick 病等，以后逐渐出现进行性痴

呆、缄默、瘫痪、大小便失禁。此型病程较长,一般 10~25 年。

【CT 表现】 最常见为两侧侧脑室周围白质内融合成片或弥漫性的对称性的密度减低病灶,边界欠清,尤以侧脑室额角旁、枕角旁显著,一般先出现在额角,呈向后发展趋势,以后发展为额、枕、顶、颞区广泛而弥漫的低密度改变,神经核团及脑皮质一般不受侵犯。增强 CT 扫描见病灶无强化。Ⅰ型(婴儿晚期型)表现较典型而严重,可早期发现;Ⅲ型则轻得多,虽可有弥漫性改变,但较罕见;Ⅱ型报道很少,一般介于Ⅰ型与Ⅲ型表现之间。部分病人出现小脑半球白质内低密度改变,也可累及脑干。晚期主要表现为脑萎缩改变,多以额叶显著,次之为枕叶,萎缩的低密度白质与正常密度的皮质对比显著而清晰,脑沟、侧裂池明显增宽、加深,脑室扩大。或呈弥漫性全脑萎缩,包括小脑、脑干萎缩,偶有以脑干或小脑萎缩为主。有时合并脑积水存在。

【MRI 表现】 与 CT 表现一致, T_1 WI 上为两侧侧脑室旁白质区的对称性低信号病灶, T_2 WI 上为相应区域的高信号灶,Gd-DTPA 注射后无强化效应。脑皮质及神经灰质核团一般不受侵犯。MRI 对显示脑干、小脑半球白质内病灶较佳,表现为 T_2 WI 上的广泛弥漫性高信号灶。晚期主要为脑萎缩,可见脑沟增宽加深、脑室不同程度扩大。

MLD 的影像学表现并无特异性,不能仅凭 CT 和 MRI 表现诊断 MLD,但典型的影像学表现为本病的诊断提供了重要的信息和线索。

第四节 海绵状脑白质营养不良

海绵状脑白质营养不良(spongy leukodystrophy, SLD),又称海绵状变性(spongy degeneration)、Canavan 病、Van Bogaert-Bertrand 综合征、中枢神经系统海绵状退行性变等。系一类罕见的家族性伴性隐性遗传性疾病,1931 年 Canavan 首次报道。本病多见于德国、波兰及前苏联境内的犹太人,是由于门冬氨酰酶缺乏,

导致 *N*-乙酰门冬氨酸在组织细胞内的积聚,影响到中枢神经系统和骨骼肌,从而产生一系列病理改变及临床表现。

【病理表现】 脑体积与重量明显增加,以两侧大脑半球为著。白质呈弥漫明胶状,结构模糊,病变主要在脑皮质下白质即白质浅层,弓状纤维受累,邻近皮质深层也受累,皮髓质界限不清。病变还常可累及内外囊、脑干、胼胝体等,少数累及小脑,甚至脊髓等处。部分病人偶以小脑、脑干病变为主。病变区呈海绵状空泡变性,髓鞘脂明显缺乏,伴显著髓鞘脱失改变,但神经轴突和神经细胞相对完整,星形细胞肿胀、增生明显,这种改变以皮髓质交界处最为明显,深部白质则累及较少且较轻,不同于 Alexander 病。

【临床表现】 本病多于患儿出生后 2~3 个月时发病,恶性进展,发展迅速。早期出现表情淡漠、呕吐、哺乳困难、抬头困难、肌肉松弛,可伴惊厥发作。以后逐渐出现肌张力增加、抽搐、肢体痉挛、瘫痪、失明、智力减退等,后期病情明显加重,惊厥、多汗、高热、呕吐频繁,呈去大脑皮层状态,声、光、触觉等刺激可出现角弓反张,可见有视神经萎缩,头围不断增大,骨缝分离,呈颅内高压表现。患儿多数于发病后 2~3 年死亡,部分患儿表现更为急进,数周内即可死亡。少数患儿起病较晚,5 岁才开始出现进行性智力低下、小脑征、视力障碍、视神经萎缩及色素性视网膜变性等,病程也较前种情况稍长。

【CT 表现】 巨头,颅缝分离,表现为巨脑症。两侧大脑半球广泛的对称性密度减低区,以皮质下白质最为明显,皮髓质界限欠清,严重者病变累及深部白质,注射造影剂后病灶没有强化。病变尚可累及内囊、外囊、胼胝体、脑干、小脑深部白质等,脑皮质和基底节大多显示正常,与白质内低密度改变形成鲜明对比。晚期尚可有轻度的脑萎缩改变伴巨脑室。

【MRI 表现】 病变两侧对称性、弥漫性分布于皮质下白质浅层,尤以枕叶显著, T_1 WI 上呈较低信号,PDWI 上信号增高, T_2 WI 上呈明显高信号,脑皮质深层受累,皮髓质界限欠清,尤在 T_2 WI 上显示为佳,这种改变为海绵样变性所特有。部分病人病变广泛,侵

及深部白质、内外囊、脑干、胼胝体、小脑、甚至脊髓等处,均以 T₂ WI 上明显。

海绵状变性发病率极低,影象研究也极少,目前的研究认为其 CT 及 MRI 表现具有一定的特异性,典型的影象表现,即对称性大脑皮质下白质弥漫性髓鞘脱失改变,并累及皮质深层和弓状纤维,可提示本病的诊断。Brismar 等发现本病脑内改变的严重程度与临床表现并不明显相关,这容易引起误诊。

海绵状变性需与其他脑白质病相鉴别,其中主要与 Alexander 病相鉴别,后者病程不同,脑内改变则以深部白质为主,不侵及弓状纤维与脑皮质。有时尚需与亚急性坏死性脑脊髓病(subacute necrotizing encephalomyelopathy, SNE)相鉴别。Lo 等提出以后颅凹改变为主(小脑、脑干及大脑后部为主)的海绵状变性,应与 SNE 相鉴别。后者即 Leigh 病,以脑室系统周围改变为主,病变分布于侧脑室旁、导水管周围、中脑顶盖和被盖等处,常与海绵状变性相似,但也常侵及基底节、丘脑、黑质等灰质核团,早期病灶尚可有轻度强化效应。

第五节 Alexander 病

Alexander 病,又名巨脑性婴儿白质营养不良(megalencephalic infantile leukodystrophy)、纤维蛋白样脑白质营养不良等,是一种极为罕见的脑白质营养不良,多见于婴幼儿,偶可见于成人,常染色体隐性遗传,因 Alexander 于 1949 年首次报道而得名。

本病的发病机制目前尚不完全清楚,Ochi 与 Iwaki 等分别作了研究报告。现一般认为本病是源自星形细胞的异常所致的脱髓鞘性白质营养不良。由于星形细胞内 mRNA 的 α - β 晶状蛋白因子(α - β crystallin)明显增多,导致该蛋白的过度表达,形成 Rosenthal 纤维聚积(即 Rosenthal 小体)。Rosenthal 纤维由胶质原纤维酸蛋白(glial fibrillary acidic protein)和泛 α - β 晶状蛋白(ubiquitinated α - β crystallin)组成。Ochi 等研究发现,本病胶质细胞内的 α - β 晶状蛋

白是正常人的 7 倍,也比胶质母细胞瘤、星形细胞瘤中的细胞内含量高。但该蛋白在应激状态(stress)下也显著增高,故而这种病理改变可能是对应激的反应,因而本病也可能是对某种未明应激状态的反应。

【病理表现】 白质结构疏松、柔软,胶样或碎裂,特征性改变是嗜酸性透明小体(Rosenthal 小体)的形成、增多,广泛存在于软脑膜下、室管膜下、血管周围等处,还可见于大脑皮质、小脑、脑干、延髓、上颈段脊髓等处;额叶至枕叶白质广泛的髓鞘脱失改变,轴索丧失,胶质细胞肥大、增生等,以额叶最著,导水管周围及室管膜下也明显。本病的这种病理改变,以婴儿型为最广泛而严重,少年型明显较轻,而成年型则变化更大。

【临床表现】 本病发病多较早,Townsend 等(1985 年)报道一例孕 37 周的宫内胎儿在髓鞘尚未完全形成时即已存在广泛的病理改变。Russo 等(1976 年)根据发病年龄的不同,将本病分为三型,即婴儿型(infantile form)、少年型(juvenile form)、成年型(adult form)。

婴儿型: 出生时发病,也可晚至少年时发病。临床表现严重而典型,头颅进行性增大与精神运动反应进行性迟钝,可有脑积水、巨脑、颅内压增高、继发性癫痫发作、全身痉挛或四肢瘫痪、惊厥等,部分病人尚可有典型的球麻痹症状和体征。平均病程约 2.5 年。

少年型: 7~14 岁发病,出现进行性加重的延髓症状和痉挛,癫痫发作与认知减退表现较轻,平均病程约 8 年。

成年型: 成人期发病,甚至可晚至 70 岁,临床表现类似于典型的多发硬化,或可无明显症状。

【CT 表现】 婴儿型表现显著,典型者表现为双侧额叶为主的边界清楚的对称性白质深部室管膜下的密度减低改变,也常广泛分布于侧脑室周围白质和中央半卵圆区,伴有侧脑室的扩大。部分病变也见于尾状核、前联合等处。外囊受侵,内囊相对不累及,也有见于小脑白质区。脑皮质一般不侵犯。增强 CT 扫描部分病灶(主要指

额角周围)可有强化,呈片状。同时也可见明显的巨脑畸形,主要是以额叶为主的脑体积增大,也可为巨大脑、巨小脑,也可有导水管梗阻,侧脑室、三脑室明显扩张积水。Duckett 等报道病变仅为四脑室旁白质内的占位性病变,平扫低密度,增强后有强化,类似胶质瘤。

【MRI 表现】 本病病灶在 T_1 WI 上呈低信号, T_2 WI 上呈高信号,病灶显示较 CT 清楚,呈弥漫分布,有融合或有融合趋势,病变可侵及皮层下弓状纤维,并沿外囊和最外囊侵犯。除典型表现外,MRI 尚可显示 CT 所不易显示的病灶,如视交叉、视放射、穹窿柱、纹状体、钳部以及脑干等处的病灶,小脑或脑室旁局限分布的病灶也可清楚显示。注射 Gd-DTPA 后,早期病灶有强化,晚期或陈旧性病灶无强化。成人型表现不典型,类似于多发性硬化。

Alexander 病的影像学表现有一定的特征,典型表现结合临床征象可作出初步诊断:

(1) CT 上两侧额叶为主的深部白质对称性低密度灶。早期侵犯额叶,然后向后发展。

(2) MRI 上 T_2 WI 上病灶呈高信号,与 T_1 WI 上的低信号对应。

(3) 以额叶增大为主的明显的巨脑畸形。

(4) 病灶早期有强化。

同时,本病还常需与海绵样变性、ALD 等相鉴别。海绵样变性以枕叶显著,病变以皮质下白质浅层为重且无强化;ALD 则多有典型的“蝶翼样”改变和肾上腺皮质功能不全改变。部分病人尚需与胶质瘤鉴别,而成人型主要与多发硬化鉴别,但较困难。

第六节 类球状细胞脑白质营养不良

类球状细胞脑白质营养不良(globoid cell leukodystrophy, GLD),又称为 Krabbe 病、Krabbe 急性婴儿型白质营养不良、家族性幼儿弥漫性硬化、急性婴儿型脑硬化等。Krabbe 于 1916 年首次

报道,是一罕见的常染色体隐性遗传性疾病,常有家族遗传史。本病系由于溶酶体 β -半乳糖脑苷脂酶(galactocerebrosidase)的缺乏导致 β -半乳糖脑苷脂在脑内的大量沉积,而半乳糖脑苷脂是髓鞘的重要成分,由于酶的缺乏而不能代谢更新,从而引起一系列临床症状和体征。

【病理表现】 病变呈进行性发展,早期镜下灰质正常,白质内血管周围簇状分布的、约 $20\sim 50\mu\text{m}$ 大小的、PAS染色(+)的异常巨噬细胞,即类球状细胞,充满丰富的胞浆,主要含大量的半乳糖脑苷脂,这种改变主要分布于脑室周围白质和中央半卵圆区,而皮质下弓状纤维较少累及,髓鞘脱失很轻,同时病变的区域有明显的胶质增生及轻微的炎症。中晚期脑萎缩显著,髓鞘和轴索严重脱失,病变广泛累及大脑、脑干及小脑的白质,灰质受累则以桥脑、丘脑、齿状核为主,皮质受累较轻。

【临床表现】 类球状细胞脑白质营养不良主要发生于婴儿,无性别差异,过程迅速,有家族倾向。通常分为三型,即婴儿型、迟发少年型、青年型。部分研究者按临床起病年龄和症状分成更多的亚型。

婴儿型:为最常见的一型,临床表现也最为典型,Hagberg将该型病程分成三期,临床表现有两个特点:一是出现快速自发性眼震,常早期迅速出现;二是体温不稳。

I期:3~6个月龄发病,患儿烦躁不安、频繁哭叫,处于高度过敏应激状态;快速自发性眼震,体温不稳,常低热后出现突然高热,喂养困难,有呕吐、惊厥,四肢轻度僵硬,精神运动发育迟滞。

II期:智力、运动发育均明显延迟,肌张力增高,痉挛加重,可有间歇性去大脑或去皮层强直,深部腱反射亢进,视力减退,皮质盲。逐渐失去对周围环境的反应,有时有末梢神经症状。

III期:去大脑或去皮层强直,全身痉挛,对感觉刺激无反应,呈木僵状态,深部腱反射可消失,可有癫痫发作。视力丧失,视神经萎缩,眼震,最终吞咽困难,延髓麻痹,中枢性高热。常于发病1年内死亡。

迟发型：明显较婴儿型少见。临床表现以步态不稳、视力下降、痉挛性瘫痪以及智力发育迟缓为常见，但视神经萎缩较婴儿型为早，该型病程常为 2 年。

青年型：更罕见，临床表现与迟发型相似，但更不典型，可有皮质盲，视神经萎缩，行走困难，全身或偏身强直伴锥体束征阳性，预后则较前两型为佳。

【CT 表现】 早期可正常，以后逐渐出现白质内低密度改变及对称性高密度灶，晚期出现包括灰白质在内的脑萎缩。GLD 的 CT 表现呈进行性加重改变。

I 期：脑内出现对称性异常高密度灶，呈斑片状、点状，分布于基底节、丘脑、内囊后肢、放射冠、脑干甚至小脑等，有时呈线状分布于侧脑室两旁。脑室周围白质及中央半卵圆区逐渐出现低密度改变，呈弥漫性、对称性。注射造影剂后，病灶均无强化。蛛网膜下腔、脑室可轻度扩大。

II 期：高密度灶可逐渐减少，深部白质内低密度灶趋显著而广泛，甚至累及脊髓，无占位效应，侧脑室前角旁则大多正常。脑萎缩出现较早，脑室、脑池、脑沟均可轻至中度扩大增宽。

III 期：高密度灶更趋减少，以弥漫性脑萎缩为主，中央灰质核团体积也缩小，脑室、脑池、脑沟均中重度扩大增宽。

部分病人 CT 表现不典型，可为枕、顶叶白质低密度改变，并向前扩展；Phelps 报道一例枕叶密度减低改变，增强后有强化效应，极似 ALD 的改变，Epstein 报道可侵犯胼胝体压部，类似胶质瘤。

【MRI 表现】 病灶在 MRI 上表现为两种信号类型：一种是短 T_1 、轻度短 T_2 信号，常早期出现，呈“钙化”样、簇点状，对称性分布于基底节、丘脑、内囊后肢、脑干、放射冠及小脑等处， T_1 WI 上即为较高信号或等信号， T_2 WI 上为低信号，与 CT 所示的高密度灶一致。另一种类型的病灶是长 T_2 信号，广泛、对称性分布于侧脑室两侧、中央半卵圆区以及小脑白质内，呈斑块状、片状， T_1 WI 上为低信号， T_2 WI 上为高信号，与 MS 的病灶相似，为一种髓鞘脱失改

变。这种高 T_2 值的病灶可能代表水肿和吞噬半乳糖脑苷脂的改变。

晚期呈明显脑萎缩改变,白质体积显著缩小,仅有内囊前肢可能为正常。白质在 T_2 WI 上为明显高信号。同时见灰质核团萎缩, T_2 WI 上也见信号增高。视神经可见萎缩。

类球状细胞脑白质营养不良的不同类型、不同发展阶段有不同的影象表现,缺乏特征性,提出诊断困难。但依据典型的 CT 上基底节、丘脑、放射冠等处的对称性高密度改变与该区的 MRI 上短 T_2 信号表现,以及弥漫、斑块状对称性髓鞘脱失改变,对本病有一定的提示。

第七节 佩—梅氏病

佩—梅氏病(Pelizaeus-Merzbacher disease, PMD),又称为慢性婴儿型脑硬化、家族性脑中叶硬化、皮层外轴突发育不良等。有认为本病是嗜苏丹性脑白质营养不良(sudanophilic leukodystrophy, SLD)的一种, Penner 等认为可将 SLD 分为 PMD 及散发与家族性嗜苏丹性脑白质营养不良。1885 年德国的 Pelizaeus 首先报道,1910 年阿根廷的 Merzbacher 又有报道,故而得名。PMD 以大脑半球与小脑白质的慢性进行性、弥漫性硬化为特征,病因未明,一般认为系髓鞘磷酸甘油代谢缺陷所致,是髓鞘成熟障碍而不是发育成熟的髓鞘发生脱失。本病为 X 染色体伴性连锁隐性遗传,罕见,患者为男性,少数可见于女性,故认为其遗传方式可能有多种。临床本病进展缓慢,病程较长,约数年至数十年不等。

【病理表现】 按发病年龄,病理情况稍有不同。婴儿型主要为脑萎缩和髓鞘普遍缺失;少年型往往到 10 岁以后才见进行性脑室扩大、弥漫性小脑和皮层的萎缩,发育不全的髓鞘呈斑片状脱失,而血管周围髓鞘多有保留,呈散在的小灶髓磷脂完整区,称“髓磷脂岛”,状似豹斑颇具特征。轴索受损较轻;成人型脑萎缩较轻,但髓鞘脱失严重,并有胶质增生,弓状纤维不受影响。

【临床表现】 PMD 在新生儿期即可起病,但婴儿期、儿童期起病更多见。少数也可起病较晚,病情较轻并可有成年后自动缓解者。按起病时的年龄,有学者将其分为三型,即婴儿型、少年型、成人型。其中以婴儿型多见而典型。本病的临床表现主要有如下几个方面:

(1) 异常眼球运动:早期常见旋转性眼球震颤及无规律、不对称摆动的眼球震颤伴有头部抖动,也可为一侧凝视,上下震颤;有时可查见视网膜色素沉着,视神经萎缩。

(2) 小脑性共济失调:步态异常,行走不稳,运动失调和痉挛,意向性震颤,舞蹈样动作,手足徐动及其他不自主动作。

(3) 进行性智力障碍:语言功能减退,脑损害逐渐加重,智能减退,表情呆板、淡漠、呐吃、反应迟钝等。

(4) 运动发育迟滞:患儿发育停滞,不能翻身、坐起,肌张力增高,可有抽搐发作,逐渐发展为四肢瘫痪,最后只能在轮椅上生活。临床就诊时常可误为脑瘫。

(5) 感觉系统一般良好,脑脊液检查一般正常。

【CT 和 MRI 表现】 PMD 临床罕见,其影像学表现报道也较罕见,Penner 曾有 2 例报道。PMD 在 CT 上早期可见白质内广泛的弥漫性密度减低改变,尤以脑室周围显著,与其他许多脱髓鞘疾病相似,有时可无异常发现。后期则以脑萎缩为主,脑室、脑沟、脑池均扩大。在 MRI 上病变显示较好,白质内病变在 T_1 WI、 T_2 WI 上呈高信号,与相对较低信号的皮质相比,造成灰白质信号强度的逆转,似新生儿样,这种逆转呈弥漫性,其病理机制尚不太清楚,但白质内水分增加、髓鞘脂质含量(尤其是长链脂肪酸 LCFA)降低可能起重要作用。脑萎缩明显,脑室、脑池与脑沟不同程度地扩大、增宽。少数病人可有丘脑、豆状核在 T_1 WI、 T_2 WI 上均呈低信号改变,可能是该处的铁异常沉积与髓鞘脱失。MRI 尚可清楚显示小脑内病变及视神经萎缩。

(李惠民 施增儒)

第十四章 锥体外系统疾病

第一节 概 述

广义的锥体外系统包括：新纹状体（尾核和壳核）、旧纹状体（苍白球）、黑质、丘脑底核、丘脑、红核，甚至脑干的网状结构、延髓的下橄榄核、小脑的齿状核及前庭神经核等结构。而基底节（新旧纹状体）是其主要的组成部分。它们之间有复杂的纤维联系，且接受来自大脑运动区皮质（第4、6区）或抑制区皮质（第4S、8S区）的纤维经新纹状体、苍白球、丘脑又返回大脑运动区皮质，形成环路。新纹状体没有直接纤维到达脊髓，传出纤维主要由苍白球发出，形成豆状襻到达黑质、红核、丘脑底核、网状结构、四叠体、丘脑及丘脑下部等结构，再从这些结构或经过多神经元联系，发出纤维形成网状脊髓束、红核脊髓束、前庭脊髓束、顶盖脊髓束、内侧纵束，下行而到达脊髓前角细胞。网状脊髓束对于控制肌张力的作用尤为重要。锥体外系统下行通路主要控制肢体的肌张力，保证全身动作的协调，维持和调节身体的姿势，并担负反射性刻板性半自动性的运动。

黑质纹状体通路系由黑质发出上行纤维到达纹状体特别是尾核的通路，这一通路是近年来一个重要的研究对象，它对震颤麻痹的病因学提供了新的论据。

基底节损害所出现的临床症状可分为两类：一类是肌张力增高而运动减少综合征，另一类是肌张力减低而运动过多综合征。前者的实例是震颤麻痹，后者的实例是舞蹈病。临床病理研究表明，震颤麻痹的病变主要位于黑质和黑质纹状体通路；舞蹈病、手足徐动症和扭转痉挛的病变主要位于纹状体；偏身舞蹈运动（投掷运

动)的病变位于丘脑底核。

第二节 震颤麻痹

震颤麻痹又称帕金森病,是发生于中年以上的黑质和黑质纹状体通路变性的疾病。临床主要特征为进行性运动徐缓、肌强直及震颤。

【病因病理】 原发性震颤麻痹的主要病理是黑质变性,但引起黑质变性的原因至今不明。脑炎、动脉硬化、颅脑损伤、基底节肿瘤或钙化等病损,一氧化碳、二硫化碳、锰、汞、氰化物、利血平、吩噻嗪类或丁酰苯类药物及抗忧郁剂(单胺氧化酶抑制剂及三环剂)等中毒,均可产生与震颤麻痹类似的临床症状或病理改变,这些情况统称为震颤麻痹或 Parkinson 综合征。

原发性震颤麻痹好发于 50~60 岁之间,男多于女,少数病人有家族史,提示遗传与本病的发生可能也有一定关系。

近年来发现震颤麻痹病人的纹状体中多巴胺含量显著减少。用多巴胺的前体——左旋多巴(L-3,4-二羟苯丙氨酸)治疗后,患者症状改善,这提示纹状体多巴胺的减少与本病的发生有密切关系。

主要病理变化为黑质和蓝斑含色素的神经细胞减少、变性和空泡形成,细胞浆内有嗜酸性包涵体,神经胶质增生,网状结构和迷走神经背核等处也有类似变化,而苍白球和壳的变化较轻。此外,中枢神经系统的其他部分还呈现散在的老年性或炎症后的变化。

对于震颤麻痹的化学病理已进行了广泛的研究。现已明确多巴胺由黑质合成后,沿黑质—纹状体通路运输至黑质—纹状体通路的神经末梢囊泡内。病人因黑质严重破坏,不能合成多巴胺,且此通路的神经纤维也变性,导致纹状体的神经末梢处多巴胺的不足,而使乙酰胆碱的作用相对增强导致发病。

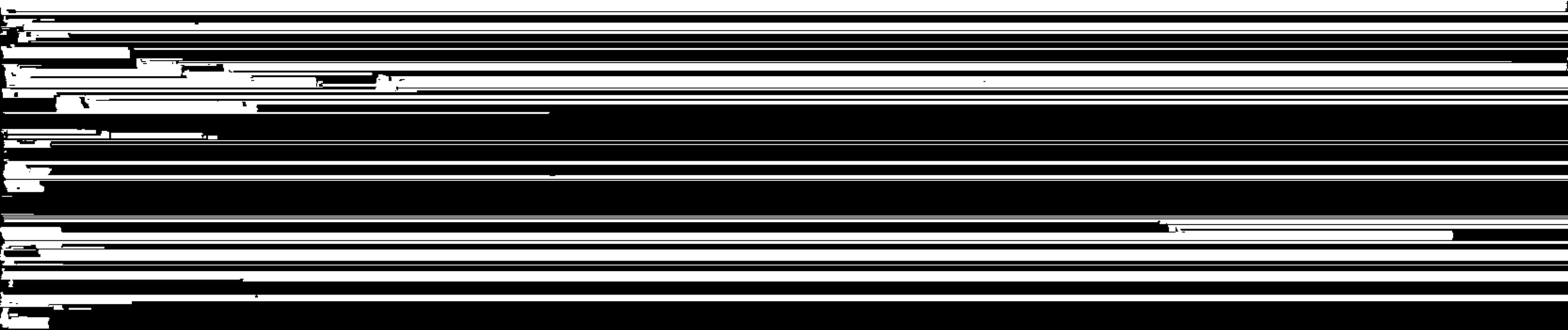
【临床表现】 震颤麻痹起病多很缓慢,逐渐加重。主要症状包括震

颤、肌强直及运动徐缓等。

1. 震颤 震颤是因肢体的屈动肌与拮抗肌节律性(每秒4~6次)交替收缩而引起。震颤多自一侧上肢的远端开始,然后逐渐扩展到同侧下肢及对侧上下肢。下颌、口唇、舌及头部一般均最后受累。上肢的震颤常比下肢重。手指的节律性震颤形成所谓“搓丸样动作”。在本病早期,震颤仅于肢体处于静止状态时出现,随意动作时可减轻或暂时停止,情绪激动使之加重,睡眠时完全停止。强烈的意志和主观努力可暂时抑制震颤,但过后反有加剧的趋势。

2. 强直 屈动肌和拮抗肌的肌张力都有增高。在关节作被动运动时,增高的肌张力始终保持一致,而感均匀的阻力,称为“铅管样强直”。如病人合并有震颤,则在屈折肌体时可感到在均匀的阻力上出现断续的停顿,如齿轮在转动一样,称为“齿轮样强直”。四肢、躯干、颈部及面部肌肉均可受累。由于这些肌肉的强直,病人出现特殊姿势:头部前倾,躯干俯屈,上臂内收,肘关节屈曲,腕关节伸直,手指内收,拇指对掌,指间关节伸直,髌及膝关节均略为弯曲。疾病进展时,这些姿势障碍逐渐加重。严重者腰部前弯几乎可成为直角,头部前倾严重时下颌几乎可触胸。肌强直严重者可引起肢体的疼痛。

3. 运动徐缓 肌强直加上姿势、平衡及翻正反射等的障碍可引起一系列的运动障碍。在本病初期,常因臂肌及手指肌的强直,使病人上肢不能作精细动作,表现为书写困难。所写的字弯曲不正、越写越小,称为“写字过小症”。日常生活不能自理,坐下时不能起立,卧床时不能自行翻身,解系鞋带和纽扣、穿脱鞋袜或裤子、剃须、洗脸及刷牙等动作都有困难。行走时,启步困难,但一迈步即以极小的步伐向前冲去,且越走越快,不能即时停步或转弯,称“慌张步态”。因躯干僵硬加上平衡障碍,故当病人企图转弯时,乃采取连续小步使躯干和头部一起转向。病人因失去联合运动,行走时上肢的摆动减少或完全消失。面肌运动减少,形成“面具脸”,表现为面部无表情、不眨眼、双目凝视等。由于口、舌、腭及咽部等肌肉的运动障碍可引起大量流涎,而唾液分泌并无增加,仅因病人不能把唾



等。早期症状常不明显,不易被发觉,表现为病儿比平时不安宁,容易激动,注意力分散,学习成绩下降,肢体动作笨拙且不协调,书写字迹歪斜,手中所持物体经常失落和步态不稳等。以后症状日益加重,过一定时间后出现舞蹈样动作,一种极快的、不规则的、跳动式和无意义的自主运动。舞蹈样动作的严重度和频度因人而异,常起于一肢,逐渐扩及一侧,再蔓延至对侧,上肢的舞蹈样动作常比下肢严重。若局限于一侧者称偏身舞蹈病。舞蹈样动作可因情绪激动或作自主运动而加剧,平卧安静时减轻,睡眠时完全消失。患者锥体束征阳性,全身深、浅感觉均无异常。妊娠舞蹈病的临床表现与较重型的小舞蹈病类似,最多见于17~23岁间的初产妇,且多在妊娠的前半期发病,可于妊娠中或分娩后自行停止,也可于人工流产后立即停止。胎儿的病死率较高,但能足月出生的胎儿则多为正常。

【CT和MRI表现】 小舞蹈病的脑部损害多为可逆性,CT及MRI检查无特异性改变。

第四节 肝豆状核变性

肝豆状核变性又称Wilson病,是一种常染色体隐性遗传的铜代谢障碍所引起的肝硬化和脑变性疾病。主要表现为进行性加剧的肢体震颤、肌强直、构音困难、精神症状、肝硬化和角膜色素环。

【病因病理】 正常人每日从饮食中摄入铜量约2~5mg。自肠道吸收的铜立即在血清中与白蛋白疏松地结合并进入肝脏,其中一部分铜由胆管排泄,回至肠道,再由大便排出;另有小量的铜由尿中排出。这种与白蛋白疏松结合的铜,极易与白蛋白分离,仅有一小部分继续留在血液循环中成为“直接反应铜”。“直接反应铜”可与二乙基二硫氨基甲酸钠呈直接反应。在正常人,此“直接反应铜”至多仅占血中铜总量的2%~5%。大部分的铜与白蛋白疏松结合再转与 α_2 球蛋白牢固地结合而形成铜蓝蛋白。在铜蓝蛋白中的铜称为“间接反应铜”,只有加酸后才能使铜蓝蛋白中的铜分离。

本病患者胆管的排铜发生缺陷,血清中与白蛋白疏松结合的铜(直接反应铜)因先天性酶的缺陷或肝内铜代谢异常不能转与 α_2 球蛋白结合,故患者血清中铜蓝蛋白的量远较正常人为少,而“直接反应铜”则远较正常人为多。因“直接反应铜”中的铜易与白蛋白分离,故有过量的铜游离沉积于组织和经尿排出。所以尽管摄入铜量增加,总的血清铜还是低于正常。大量铜盐沉积,引起肝、脑、肾等组织的损害,在角膜后缘弹力层内的沉积形成特征性的色素环(Kayser-Fleischer环)。一部分病人因大量铜盐沉积于肾脏引起近端肾小管的损害和肾脏再吸收功能的障碍而出现氨基酸尿、蛋白尿、糖尿、磷脂盐尿、尿酸尿及钙尿等。因钙、磷排出增多可引起骨质疏松、软化甚至佝偻病,肾结石则很少见。

神经系统的主要病理变化在豆状核与尾状核,大脑皮质、黑质、齿状核等处也常累及。神经元变性和数目减少,星形细胞显著增生,局部发生软化甚至形成空洞。肝脏通常缩小、质地坚硬,表面有结节,属大结节性肝硬化。脾脏可肿大及充血。角膜后缘弹力层切片镜检可见有细小的金黄色铜颗粒。

【临床表现】 本病多在10~20岁间起病,同胞中常有同病患者。神经系统最初的症状往往是一侧或两侧上肢粗大的震颤,于随意运动时增强,静止时减轻;重者可扩及下肢、躯干及头部。有时可出现舞蹈—手足徐动症、扭转痉挛或痉挛性斜颈等不自主运动。有的患者以精神异常为首发症状。早年起病者以肌强直、肌紧张不全及构音障碍为主要症状。肢体的随意运动减少。面容缺乏表情,如“面具脸”样,也可有不能自制的哭笑。后期,四肢屈曲挛缩,吞咽困难,唾液外流,精神衰退,性格改变。感觉正常,但可因肌肉的强直收缩而引起疼痛。角膜边缘与巩膜交界处常有金黄色或绿褐色色素环(K-F环)是本病的一个重要体征。少数患者可以黄疸、腹水、脾肿大或食道静脉曲张出血为首发症状,但多数病人虽有肝硬化存在,却无肝脏损害的临床表现。本病多为隐匿起病,病程进展缓慢,有的患者病程可延续30~40年。神经症状出现越早者进展越快,如不及早进行积极治疗,病情多数继续发展,最后因肝功能衰

竭或并发感染而死亡。

实验室检查的特征性改变为尿铜量(正常均值 $0.37 \pm 0.251 \mu\text{mol}/24$ 小时)增多,血清总铜量(正常均值 $17.77 \pm 3.73 \mu\text{mol}/24$ 小时)和血清铜蓝蛋白(正常均值 $292 \pm 68 \text{mg}/\text{L}$)降低,血清“直接反应铜”(正常均值 $3.07 \mu\text{mol}/\text{L}$)增多,血清“间接反应铜”(正常均值 $14.70 \mu\text{mol}/\text{L}$)减少,血清铜氧化酶活性降低。

【CT 和 MRI 表现】 本病 CT 和 MRI 扫描的主要改变有两方面,一是脑内显示异常密度和信号区,二是显示脑萎缩改变。

1. 异常密度和信号区 据国内外文献报道异常低密度区是本病最主要的 CT 改变,最多见于基底节部位,尤其是壳核与苍白球,其次是尾状核头部、小脑齿状核与脑干。这与病理解剖的发现一致。一般认为低密度的产生是由于铜在上述区域沉积于血管周围,引起局部脑组织缺血、坏死、软化,甚至形成腔隙灶,因而显示散在性低密度区。MRI 上,上述低密度区在 T_1 加权图象上呈等或稍低信号,在 T_2 加权图象上呈高信号。在丘脑区还可发现异常信号区,近年来认为丘脑也是本病病变最常见的部位之一。丘脑背内侧核与丘脑前核是边缘系统的重要中继站,本病出现的精神障碍和皮质下痴呆显然与丘脑病变有重要关系。异常密度和信号区均无强化现象。

2. 脑萎缩改变 本病主要引起皮层性脑萎缩,尤其好发于额叶,脑沟、脑裂明显增宽加深。值得注意的是这类病人伴有丘脑异常密度和信号区,临床上表现为痴呆,说明额叶萎缩也是造成病人精神障碍与智能减退的原因之一。

第五节 手足徐动症

手足徐动症是一种纹状体变性所引起的疾病。多数见于不足月、出生时有窒息史或有新生儿黄疸的儿童。通常于出生后数月起病。

【病理表现】 有些患者的基底节特别是壳核和尾状核呈现“大理

石样”变。此区的神经细胞变性,髓鞘过度增生。

【临床表现】 徐动性动作可发生于上肢、下肢、面部和头颈,通常以上肢远端和面部最明显。患者的手指常出现不规则的“蠕虫样”徐动性运动,掌指关节过度伸展,诸指扭转,可呈“佛手”样的特殊姿势,参与徐动性动作的肌肉肌张力增高。下肢受累时,行走发生困难,诸趾扭转,拇趾自发地背屈。患者呈现各种怪脸和各种奇形怪状的不自主动作。舌头时而伸出,时而缩回。头部可向左右两侧扭来扭去。这些不自主动作于安静时减轻,睡眠时完全停止,精神紧张或随意动作时加重,但感觉正常。智力可有减退,病程甚长。

【CT 和 MRI 表现】 CT 和 MRI 的研究资料甚少,可无异常表现,有时可见脑萎缩征象,但无特异性征象。

第六节 扭转痉挛

扭转痉挛又名变形性肌张力障碍,是躯干的徐动症,为一少见的基底节疾病。在临床上以肌张力障碍和四肢躯干甚至全身的剧烈而不自主地扭转为特征。肌张力在肢体扭转时增高,扭转停止时则正常。扭转痉挛可分为原发性和症状性两类,前者的病因不明,常有家族史;后者的病因可为感染、血管疾病、中毒(重金属药物、毒气等中毒)及肿瘤等。

【病理表现】 原发性扭转痉挛的主要病理变化为基底节和丘脑等部位的神经细胞变性和胶质增生,以尾核和壳核的改变最为明显。

【临床表现】 多数在 5~15 岁缓慢起病。最初症状大多是一侧下肢的轻度运动障碍,足呈内翻跖屈,行走时,足跟不能着地。缓慢持续的不自主扭转性运动以躯干和肢体近端为最严重,引起脊柱前凸和骨盆倾斜。不自主运动累及颈项和肩胛带肌时,出现斜颈称为痉挛性斜颈。累及面肌及咽喉部肌肉时,引起面肌痉挛和构音障碍。智能、肌力及感觉均正常。入睡后,不自主运动完全停止。病程进展快慢不一,一部分患者可自行缓解或长期不进展。

【CT 和 MRI 表现】 无特异性征象,偶有脑萎缩表现。

第七节 慢性进行性舞蹈病

又称 Huntington 舞蹈病,是一种常染色体显性遗传病,因大脑皮质及纹状体变性所引起,临床特征为舞蹈样动作及进行性痴呆。

【病因病理】 大脑皮质萎缩以额叶最明显,纹状体萎缩以尾核及壳核最明显。脑的变性区伴有神经胶质增生,脑的其他部分也可有不同程度的变性。最受重视的生化病理是基底节的谷氨酸脱羧酶活性降低,导致抑制性神经递质 GABA 不足,或因胆碱乙酰化酶的活性降低,导致乙酰胆碱减少,引起多巴胺的功能增强而发病。

【临床表现】 患者的子女中约半数可得病,男女患病率相等。本病多在 30 岁以后起病,少数也可在儿童期起病。最初症状为动作笨拙,精细动作不能,最后发展成周身不自主的舞蹈样动作或舞蹈手足徐动症。个别病例可全无不自主运动,只有周身肌强直。痴呆多在不自主动作出现数年后发生。病程多为 10~15 年,最后死于并发症。

【CT 和 MRI 表现】 本病的 CT 及 MRI 表现为普遍性脑萎缩。

(1) 脑白质萎缩。表现为整个脑室系统中等度和重度对称性扩大。由于尾状核头部萎缩明显,因此侧脑室前角扩大尤为显著,测量侧脑室前角间径、尾状核头间径与颅骨横径比率,可见前角明显地相对增大。

(2) 脑灰质萎缩。表现为脑表面脑沟与脑池增宽,尤以额叶最明显,可见该区蛛网膜下腔扩大,侧裂池增宽。

(张建敏 周胜利 黄流清 施增儒)

第十五章 遗传性共济失调

第一节 概 述

遗传性共济失调症(hereditary ataxia)是一组在临床上以共济失调症状和病理上以脊髓小脑变性为主要特征的遗传病。

本病各地区均有发生,约占神经系统遗传病的10%,患病率为1.1~3.7/10万人口。

遗传性共济失调的发病机制不明,可能与酶缺陷、免疫紊乱、病毒感染有关。除典型者外,小脑及脊髓小脑病变各类型的鉴别甚难,尤其是散发型、变异型、顿挫型和边缘型病例,确诊须作尸检。

遗传性共济失调为单基因遗传病,遗传方式大多数是常染色体隐性或显性遗传,少数是X连锁隐性遗传。也有不少散发病例。本病的典型类型可能由一特定基因决定,而变异型或过渡型则代表一大类遗传异质性亚型,由于修饰基因的作用或环境因素影响而表现不同。

遗传性共济失调包括一组比较接近的变性疾病。病变主要在脊髓、小脑和脑干,其他如脊神经、颅神经、交感神经、基底节、丘脑、丘脑下部、大脑皮质均可受累。还可伴有其他系统异常,如骨骼畸形、眼部病征、心脏、内分泌及皮肤病变等。由于各种局灶性变性的组合不同,损害程度深浅各异,发病年龄的差异以及遗传方式不同,因而这类疾病在临床上表现为众多类型和综合征,而各种类型又多有重叠交叉的症状,以致本组疾病分类极为困难。同一家族中的患者,有些表现同一类型,有些为其他类型和变异型,还有些是介于遗传性共济失调与遗传性脊神经病之间的移行型或过渡型。所以 Myrianthopoulos 和 Smith(1962年)将遗传性共济失调与腓

骨肌萎缩症、肌萎缩性侧索硬化症、帕金森痴呆等列为同一范畴的疾病。

文献报道遗传性共济失调至少有 60 种类型。不少学者在本病分类上作了很大努力,试图从病因、临床表现、病理改变、遗传类型、生化异常等方面进行分类,提出多种方案,但迄今尚无统一的分类标准。Harding 在 1983 年回顾了该类疾病的研究历史,以病因及症状为分类标准提出了遗传性共济失调的分类标准。目前国内采用的分类标准依损害部位分脊髓型、脊髓小脑型和小脑型三类,或分脊髓性共济失调、小脑性共济失调和共济失调性脑病。但是不管采用哪一种分类,各型之间仍有重叠交叉的症状,且临床与病理改变也不完全一致。例如临床上只有脊髓症状的 Friedreich 共济失调,尸解却可见到小脑变性;临床上突出表现小脑损害的病例,尸解却发现脊髓长传导束也明显受累。一个始祖为荷兰人,后移居美国的罹患共济失调的大家族,以几个学者追踪 7 代,成员共 625 人,至少表现出 3 种类型的遗传性共济失调: Friedreich 共济失调、遗传性痉挛性截瘫、遗传性痉挛性共济失调,但其中一些尸解材料却证明是橄榄桥脑小脑萎缩,这充分反映了遗传性共济失调的分型困难和遗传异质性。

遗传性共济失调和分类(Harding, 1983 年)

类 型	遗传方式	发病年龄(岁)
一、代谢性疾病或其他原因所致疾病		
(一)代谢性疾病		
1. 进行性非缓解性共济失调		
无 β -脂蛋白血症 (abetalipoproteinaemia, Bassen-Kornzweig disease)	常隐	<20
低 β -脂蛋白血症 (hypobetalipoproteinaemia)	常隐	10~40
氨基己糖酶缺乏症 (hexosaminidase deficiency)	常隐	<10
谷氨酸脱氢酶缺乏症 (glutamate dehydrogenase deficiency)	常隐	10~60*
胆固醇沉积症 (cholestanolosis)	常隐	20~60
2. 间歇性共济失调		
丙酮酸脱氢酶缺乏症 (pyruvate dehydrogenase deficiency)	常隐	<10
Hartnup 病 (Hartnup disease)	常隐	<10

(续表)

类 型	遗传方式	发病年龄(岁)
间歇性分枝链酮酸尿症 (intermittent branched chain ketoaciduria)	常隐	<10
尿素代谢酶缺乏症 (deficiencies of urea cycle enzymes)	常隐/X 连锁	<10
鸟氨酸氨甲酰转化酶缺乏症 (ornithine-transcarbamylase deficiency)		
瓜氨酸血症 (citrullinaemia)		
精氨酸血症 (argininaemia)		
精氨酸琥珀酸尿症 (argininosuccinic aciduria)		
(二) DNA 修复缺陷病		
共济失调毛细血管扩张症 (ataxia telangiectasis, Louis-Bar syndrome)	常隐	<10
着色性干皮病 (xeroderma pigmentosum, de Sanctis-Cacchione syndrome)	常隐	<20
Cockayne 综合征 (Cockayne syndrome)	常隐	<10
二、不明原因的疾病		
(一) 早发性小脑性共济失调 (常于 20 岁前发病)		
弗里德赖希共济失调 (Friedreich ataxia)	常隐	<20
腱反射存在的早发性小脑共济失调 (early onset cerebellar ataxia with retained tendon reflexes)	常隐	<20
伴性腺功能减退 ± 耳聋和 (或) 痴呆 (with hypogonadism ± deafness and/or dementia)	常隐	<30
伴先天性耳聋 (with congenital deafness)	常隐	10~30*
伴儿童期耳聋和精神发育不全 (with childhood deafness and mental retardation)	常隐	<10
伴色素沉着性视网膜变性 ± 精神发育不全/痴呆/耳聋 (with pigmentary retinal degeneration ± mental retardation/dementia /deafness)	常隐	<10
伴视神经萎缩和精神发育不全 ± 耳聋/肌痉挛 (with optic atrophy and mental retardation ± deafness/spasticity, Behr syndrome)	常隐	<10
伴白内障和精神发育不全 (马里内斯科斯耶格伦综合征) (with cataract and mental retardation, Marinesco-Sjögren syndrome)	常隐	<10
伴肌阵挛 (with myoclonus, Ramsay-Hunt syndrome)	常隐/常显	<20
X-连锁隐性脊髓小脑性共济失调 (X-linked recessive spinocerebellar ataxia)	X 连锁	<20
原发性震颤性小脑性共济失调 (cerebellar ataxia with essential tremor)	常显	<30

(续表)

类 型	遗传方式	发病年龄(岁)
(二)迟发性小脑性共济失调(常于 20 岁后发病)		
伴视神经萎缩、眼肌麻痹、痴呆、肌萎缩和锥体外系症状的小脑性共济失调(包括 Azorean ataxia) (cerebellar ataxia with optic atrophy/ophthalmoplegia/dementia /amyothrophy/extrapyrarnidal features)	常显	20~50
伴色素沉着性视网膜变性±眼肌麻痹和(或)锥体外系症状的小脑性共济失调 (cerebellar ataxia with pigmentary retinal degeneration ± ophthalmoplegia and/or extrapyramidal features)	常显	25~40
单纯性迟发性小脑性共济失调 (pure cerebellar ataxia with later onset)	常显	50~70
伴肌阵挛和耳聋的小脑性共济失调 (cerebellar ataxia with myoclonus and deafness)	常显	10~50*

* 共济失调发生时间

至于各种类型病例的多寡,据国外报道,以 Friedreich 共济失调最多见,遗传性痉挛性截瘫和遗传性痉挛性共济失调(后者包括小脑性共济失调、Sanger-Brown 型、Marie 型)次之。国内文献报道的遗传性共济失调中,以痉挛性共济失调居首位。

本病治疗困难,预后大多不佳。

第二节 Friedreich 共济失调

Friedreich 共济失调(Friedreich ataxia)由 Friedreich 于 1863 年首报,以青春期起病、腱反射消失及深感觉缺失为特征,约占遗传性共济失调病例的半数,在白种人中也是最常见的类型。

【病因病理】 病因不明。可能与一些生化缺陷有关。患者常有血中胆红素过多,20%患者有胰岛素水平下降。Dijkstra(1984 年)证实本病患者有丙酮酸代谢缺陷。患者成纤维细胞培养测定发现丙酮酸脱氢酶活性比对照组约降低一半。进一步研究认为本病患者白细胞的丙酮酸脱氢酶活性减低是一个生化标记。可能反应了线粒体膜的调节缺陷。膜转运障碍致肾小管重吸收功能受损,患者牛磺酸、 β -丙氨酸和天门冬氨酸排泄增多。一些研究发现患者成纤维细胞中丙酮酸盐和 α -酮戊二酸脱氢酶复合物减少,线粒体的苹果

酸酶活性降低,血小板的脂酰胺脱氢酶有动力学异常和部分缺乏,小脑和脊髓不同区域的谷氨酸和(或) γ -氨基丁酸浓度降低。有人证实患者血清、白细胞、成纤维细胞中的氨基己糖苷酶的活性明显降低,与神经节苷脂沉积病 GM₂ II 型(Sandhoff 病)相似,还在皮肤活检中发现有细小包涵体,认为 Friedreich 共济失调可能是不典型的神经营苷脂沉积病 GM₂ II 型。

多数学者认为本病尤其是典型病例属常染色体隐性遗传,而较少见的非典型病例可能为常染色体显性遗传。但也有学者认为本病毫无例外都是属于常染色体隐性遗传,连续两代发病不过是假显性(即纯合子患者与杂合子结婚所生的子代)。Spira 等(1979 年)报道一个家族 5 代 10 例,临床表现及病理解剖均与 Friedreich 共济失调相似,但有腱反射增高、肌萎缩、存活时间长、均为男性等特点,此类型遗传方式属 X 连锁隐性遗传。人群中本病杂合子频率是 1:110,患者的子代发病危险性是这个数字的一半,但如近亲结婚(患者与一级表亲婚配),则其子代的发病危险性为 1:8。

病变累及脊髓后索和侧索中的脊髓小脑后束和皮质脊髓束,脊髓小脑前束受累较轻。后索、脊髓小脑束和锥体束结构大量丧失致脊髓萎缩,神经纤维脱髓鞘及轴索破裂,Clarke 柱细胞变性、消失,后根神经节细胞丧失,后根纤维萎缩,胶质增生等。脑干神经核和传导束也变性萎缩,小脑皮层、齿状核及小脑脚均受累。多数病例的心肌纤维有弥漫变性和结缔组织增生。一些研究还发现,脊髓后根节的大神经细胞及其上、下行纤维中的大型有髓纤维损害最重,而小型无髓纤维相对完整,推测这是大型有髓纤维对于某些代谢缺陷特别敏感所致。

【临床表现】 起病于 5~30 岁,平均为 11~15 岁,30 岁后少见。隐性遗传者平均发病年龄 12 岁,显性者 20 岁。同胞发病年龄相近,男女患病比例大致相等。

起病隐袭,缓慢发展,首发症状为下肢无力、行走不稳、易跌倒和奔跑困难。偶可以上肢运动或言语障碍、马蹄内翻足首发。早期步基宽(宽基底步态),闭目难立征阳性。肌张力低,膝踝反射消失。

嗣后,共济失调明显,步态受累严重。病情进展时双上肢变得笨拙,意向性震颤,讲话缓慢且含糊不清。共济失调严重时甚至被疑为舞蹈样动作。后期因锥体束损害明显而出现病理反射。下肢的位置和震动觉消失。大多数有眼球震颤,少数有视神经萎缩,偶有神经性耳聋。有些病例在后期呈现轻度痴呆。骨骼畸形是本病的又一特征,几乎全部患者均有弓形足、脊柱后侧凸。大约90%患者心电图异常,心导管检查、血管造影和超声心动图显示肥厚性梗阻性心肌病的改变。约有1/3尸解病例发现心房扩大和心内膜增厚,但心脏受累程度与神经系统病变程度不一定平行。10%~19%患者伴发糖尿病,40%~50%患者的糖耐量试验不正常。部分患者还伴有白内障、蓝巩膜等。神经传导速度测定显示感觉动作电位缺失和运动传导速度减慢。晚期肌萎缩、爪型手、痴呆及两便失禁。脑脊液检查正常。病程迁延,可超过30年。

本病预后不佳,死亡年龄21~69岁,平均 37 ± 14 岁。有研究报告常染色体隐性遗传者的平均死亡年龄26岁,显性遗传者是40岁。死亡原因90%是心脏病变,10%为并发糖尿病。

【CT和MRI表现】 CT和MRI关于Friedreich共济失调的表现缺乏特征性。影像学表现正常并不能排除本病。多数学者的研究表明,Friedreich共济失调早期,CT、MRI多无异常表现;而中、晚期病人,CT和MRI常可观察到脑、脊髓萎缩的征象。尽管如此,Friedreich共济失调患者的病程及病情严重程度与CT、MRI影像学表现之间并无相关关系。Diener等(1986年)的CT研究证实,Friedreich共济失调的CT表现各不相同。同是萎缩性病变,发生的部位不同,其与临床征象的关系也不同,萎缩发生于小脑半球和前叶的,临床征象相对较重;而发生于下蚓部时,临床征象则相对较轻。Wessel(1989年)认为,CT仅在晚期Friedreich共济失调病人中才可观察到幕下脑结构萎缩的征象,而MRI在较早期病人中即可观察到各种萎缩性表现。

Ormerod等(1994年)总结了Friedreich共济失调的各种表现,如幕下结构的各种萎缩性征象,小脑半球脑沟数增多,脑裂增

宽加深,蚓叶体积变小,四脑室扩大以及幕下脑池及蛛网膜下腔的扩大等。小脑脚变细也是一个常见征象。幕上结构的萎缩也不少见,常见于晚期病人,即可以白质萎缩为主,表现为脑室系统的扩大;也可以灰质萎缩为主,表现为脑沟、裂的增宽、加深,或可表现为混合性萎缩征象。脊髓萎缩,包括延髓的萎缩常出现较早,表现为体积的减少及前后径的缩小,但目前尚无准确、可靠的测量数据供作定量判断标准。Okumura 等(1992年)报道,Friedreich 共济失调病人的脊髓 MRI 可发现脊髓体积减少,脊髓后表面变形伴 T_2 加权图象上后柱的高信号表现,但该研究资料来自于死后 MRI 检查,其可信度值得商榷。

需要指出的是,Friedreich 共济失调的 CT、MRI 影像学表现多种多样,不尽相同,单凭影像学资料,难以将之与其他遗传性共济失调类疾病相区别。

第三节 遗传性痉挛性截瘫

遗传性痉挛性截瘫(hereditary spastic paraplegia)由 Seeligmuller(1876年)首报,Strumpell(1880年)和 Lorrain(1898年)将之定为独立疾病单元。本病以下肢痉挛性瘫痪和后索、锥体束的脱髓鞘病理变化为特征,又称 Strumpell-Lorrain 病。

【病因病理】 遗传性痉挛性截瘫的原发性缺陷不明,推测是由于皮质脊髓束和脊髓小脑束轴索的轴浆氧化代谢障碍所致。

本病主要呈常染色体显性遗传,少数呈常染色体隐性遗传,极个别为性连锁隐性遗传。也有少量散发病例。常隐和常显两种遗传方式的家系都是男患者略多于女。平均发病年龄隐性者为 15 岁,显性者 36 岁。平均死亡年龄隐性者 29 岁,显性者 55 岁。常染色体隐性遗传病例有婴儿和成年发病两种,其临床表现较常染色体显性遗传病例为重,发病年龄和死亡年龄也较早,可能隐性者有两个异常基因决定性状,显性者则为一个正常基因去修饰一个异常基因的缘故。本病存在许多非典型病例,即所谓复杂型遗传性痉



较轻,有时仅表现为小脑半球的脑沟数增多、脑沟增宽加深。MRI 偶可观察到基底节区、半卵圆区的脱髓鞘性病变。部分病例尽管临床上表现为痉挛性截瘫,其 CT、MRI 影像学表现却与 Friedreich 共济失调或橄榄桥脑小脑萎缩相似。

第四节 遗传性后柱性共济失调

遗传性后柱性共济失调(hereditary posterior column ataxia)也称 Biemond 综合征。1929 年首先由 Mollaret 报道,1951 年 Biemond 发表有关本病的家族特点。

【病因病理】 病因和发病机制未明,过重的体力劳动、营养不良及感染可促发本病。

病理改变主要是沿脊髓全长的后索变性,髓鞘和轴索同时受累。后根部分变性。脊髓变细。三叉神经脱髓鞘,但神经核正常。小脑浦倾野细胞部分脱失。

遗传方式未肯定,但有认为属常染色体显性遗传。也有散发病例。

【临床表现】 多于青少年期起病。首发双手触摸光滑界面有粗糙感,以后逐渐出现四肢麻木,黑暗中抓取细物困难,走路不稳,身体倾斜,双手笨拙有震颤。四肢严重共济失调,闭眼后更重。深感觉完全丧失(包括唇、舌、腭、口腔),痛温觉正常,肌张力减低,腱反射消失。可有视神经萎缩、脊柱侧凸和扁平足等。营养不良、劳累和感染可诱发或加重病情。病程缓慢,可自行停止发展。

【CT 和 MRI 表现】 遗传性后柱性共济失调的 CT 和 MRI 主要表现是脊髓萎缩、变细,延髓也有受累。脊髓体积缩小,前后径明显减小,脊髓后表面失去正常轮廓,蛛网膜下腔增宽。

MRI 横断面图象上可观察到后柱的异常高信号(T_2 加权图象)。小脑、脑干也可有萎缩表现,程度较轻,小脑脚变细,小脑半球脑沟数增多。大脑半球的相应区域(额顶叶)也可有程度不同的萎缩性表现。

第五节 遗传性痉挛性共济失调

遗传性痉挛性共济失调(hereditary spastic ataxia)又称遗传性小脑性共济失调(hereditary cerebellar ataxia)。属介于脊髓型至脑干小脑型及小脑型之间的遗传性共济失调,包括 Sanger-Brown 型和 Marie 型。1892 年 Sanger-Brown 报道一个家族中 5 代 22 人(男 10 例,女 12 例)患本病。1893 年 Marie 详细描述了一组相似病例,故本病也称 Marie 共济失调(Marie ataxia)。事实上这组疾病包括了一大类临床比较相似、遗传方式一致的疾病,属遗传异质性疾病。目前较多人赞同使用 Holmes 命名的“遗传性痉挛性共济失调”,国内报道的遗传性共济失调以本病最多。

【病因病理】 本病的发病机制迄今未明。关于本病遗传学特征,多数认为属常染色体显性遗传,且下一代发病年龄往往比上一代提早。

至于本病的病理改变,当时 Marie 认为本病主要损害小脑,故命名为“遗传性小脑性共济失调”,但后人对 Marie 当年观察的病例进行尸检,发现本病的主要病变是脊髓后索及脊髓小脑后束变性,小脑、桥脑及皮质脊髓束的损害均轻微。也有临床表现为 Marie 共济失调,尸解结果却证实为橄榄桥脑小脑萎缩。根据国内外的尸检材料,本病主要损害在小脑,浦倾野细胞大部分消失,白质脱髓鞘,轴索变性。病变可累及桥脑、延髓、橄榄核、脊髓、视神经等。小脑、脑干和脊髓变小,脊髓后索变性伴胶质增生。颈胸段脊髓小脑前束变性和脱髓鞘,并侵及延髓和小脑下脚。Clarke 柱细胞脱失,前角细胞减少。脑干橄榄体、舌下神经核及齿状核轻度细胞脱失。脑桥核与横行纤维、小脑皮质无改变。事实上许多文献报道的病理结果也互相矛盾。这种多样性也证实了本病的异质性。临床上的锥体征及视力减退,病理上就很难解释。相反,明显的后索变性,却无感觉障碍的临床表现。因此本病是否作为一种独立的类型迄今仍有争论。有人认为本病是介于 Friedreich 共济失调及小脑

脑干变性之间的变异型,也有人将本病与脊髓桥脑变性等同。许多人认为本病是橄榄桥脑小脑萎缩的亚型,或认为是一类以小脑损害为主的遗传异质性疾病,包括 Sanger-Brown 型、橄榄桥脑小脑萎缩、小脑实质性萎缩以及脊髓桥脑萎缩等。

【临床表现】 发病年龄多在 20~40 岁,少数为 50~60 岁,男女发病人数相近。后代发病年龄比前代提前约 10 年。起病潜隐,首发症状通常为下肢无力,走路易跌,步态不稳,可呈蹒跚步态,偶可合并痉挛步态,渐加重至需扶杖而行。上肢呈小脑性共济失调,两手笨拙,有意向性震颤以至不能完成精细动作。构音障碍,讲话含糊或有吟诵状语言。下肢出现较明显的锥体束征,肌张力增高,腱反射亢进。晚期可有下肢痉挛性挛缩及肌萎缩,吞咽困难,舞蹈样动作等。不少患者伴有视力减退,视神经萎缩,视网膜变性,眼外肌活动障碍,睑下垂,瞳孔对光反应消失。眼球震颤只见于 Sanger-Brown 报道的病例而不见于 Marie 的病例。罕有感觉减退,通常无骨骼畸形和心脏病变。平均病程 15 年,各代患者的临床表现逐代加重,病程则逐代缩短。

【CT 和 MRI 表现】 本病的影像学资料不多,CT 和 MRI 均可观察到小脑萎缩的征象,表现为小脑脑沟的增宽加深,萎缩的程度与病情的轻重无关。小脑萎缩多为弥漫性,不仅小脑半球,小脑蚓部也可见有程度不同的萎缩,如原裂的增宽、加深。另外,CT 和 MRI 还可见桥脑的萎缩,表现为桥前池的增宽和桥脑体积变小。小脑脚变细在部分患者中也可见到,在一些病人中,CT 和 MRI 还可见到 OPCA(橄榄桥脑小脑萎缩)的相关影像学征象。

第六节 共济失调性毛细血管扩张症

共济失调性毛细血管扩张症(ataxia telangiectasis, AT),由 Syllaba 和 Henner(1926 年)首报。又名 Louis-Bar 综合征,是累及神经、血管、皮肤、网状内皮系统、内分泌等的原发性免疫缺陷病,属染色体疾病,DNA 修复缺陷所致。

【病因病理】 病因及发病机制不明。临床表现多样化和家族发病率高提示本病为遗传所致。近来发现 DNA 修复功能缺损是致病原因。患儿有神经生化改变,如谷氨酸、牛磺酸及 γ -氨基丁酸含量下降,其意义不明。

为常染色体隐性遗传。染色体畸变率达 14%(断裂、缺失、非整倍体)。杂合子不能肯定检出,部分有毛细血管扩张,IgA 低下和染色体重排。

病理改变主要在小脑和脊髓。小脑弥漫性萎缩,浦倾野细胞、星形细胞和蓝状细胞丧失,胶质增生,偶见淀粉样小体,有明显灶性 Bergmann 细胞胶质增生。皮层下白质轴突减少,广泛胶质增生,齿状核细胞丧失。脊髓薄束和脊髓小脑束严重脱髓鞘,胶质增生,后柱细胞轴突脱失。胸腺明显缩小或缺失,周围淋巴结不正常。广泛肺纤维变性,支气管扩张和肺炎。卵巢不发育。

【临床表现】 多在婴儿期起病,男女患者大致相等。以小脑性共济失调、球结膜血管扩张、进行性病程和逐渐衰退为特征,伴有免疫功能缺陷。症状多样化,首发症状是小脑性共济失调,步态不稳,Romberg 征阳性。4~5 岁时上肢出现意向性震颤,腱反射减退,构音障碍。10 岁出现锥体外系症状,面具脸、流涎、舞蹈样手足徐动、眼球运动不良、眼震、四肢小肌肉萎缩、智力减退。3~5 岁时出现特征性的血管扩张,最先见于眼结膜,以后见于眼睑、面颊、耳部、颈部、锁骨上部、腋窝和肘窝,扩张的血管并不出血。皮肤、毛发呈早老性改变,生长发育迟滞,身材矮小,性功能低下,第二性征缺乏,无月经。反复发生鼻、鼻窦、支气管和肺部感染,约半数患儿伴发恶性肿瘤,易患小细胞淋巴瘤、何杰金病等。患者血清 IgA 缺乏,IgG 和 IgE 异常,胸腺缺失,淋巴细胞减少。分泌物中 IgA 缺乏,直肠粘膜含 IgA 的浆细胞大量增加。甲胎蛋白明显升高反映了肝脏发育不良。

本病预后不佳,多数持续进展,约 10 岁以后多不能走路,主要死因是肺部感染和恶性肿瘤。

【CT 和 MRI 表现】 共济失调性毛细血管扩张症的 CT 和 MRI

缺乏特异性。CT 和 MRI 无异常表现时不能排除诊断。CT 和 MRI 常观察到的征象是小脑萎缩,以小脑半球尤甚,表现为小脑半球体积缩小,脑沟、脑裂增宽加深。有时在 MRI 的 T₂ 加权图象上可见小脑半球弥漫性白质脱髓鞘改变,表现为白质信号的弥漫性增高。小脑蚓部萎缩也并不少见。病变晚期可见弥漫性全脑萎缩,不仅小脑,脑干及大脑半球也可见程度不同的各种萎缩性表现。脊髓萎缩变细也是本病晚期的一个常见征象。

第七节 脊髓—桥脑变性

脊髓—桥脑变性 (spino-pontine degeneration) 由 Boller 和 Segarra 在 1969 年首先报道,包括一组以共济失调、意向性震颤、构音障碍以及其他小脑症状为主要表现的遗传病。但有人认为本病属于遗传性痉挛性共济失调的范畴,抑或是橄榄桥脑小脑萎缩的变异型。

【病因病理】 病因不明,呈常染色体显性遗传。

病理改变有脑桥、桥小脑脚、小脑和脊髓萎缩、苍白球细胞中度脱失、红核细胞减少伴胶质增生,脊髓小脑束明显脱髓鞘,脑桥基底核细胞稀少,Clarke 柱细胞消失,脊髓侧索及前索苍白。

【临床表现】 30~60 岁起病,共济失调,步态不稳,精细动作笨拙。均有眼球震颤、复视、双眼同向水平和垂直运动障碍及言语障碍,其余颅神经正常,偶有吞咽困难。无肌萎缩,肌张力低,肌力正常或减低。踝反射消失,但其他腱反射常亢进。病理征阳性。下肢远端深感觉减退。智力正常。

【CT 和 MRI 表现】 影像学资料较少,主要有小脑、脑干的萎缩性表现,严重病例有全脑的弥漫性萎缩。影像学表现无特异性。

第八节 橄榄桥脑小脑萎缩

橄榄桥脑小脑萎缩 (olivopontocerebellar atrophy, OPCA) 是遗

传性共济失调类疾病中重要而较常见的一类。

1891年, Menzel 首先报道了 1 例显性遗传病人, 尸检发现有脊髓、橄榄、桥脑、小脑的萎缩变性。其后, Thomas(1897年)也详细描述了首例散发性病人, 其尸检结果与 Menzel 病例类似。1900年, Dejerine 和 Thomas 正式命名了橄榄桥脑小脑萎缩(OPCA)一类疾病, 在审慎地回顾了以往关于小脑异常的报道后, 提出了该类疾病的临床和病理特征, 及与其他疾病的鉴别点和可能存在的本质区别。由此可见, OPCA 的命名是在疾病形态学改变的基础上提出的。以后, 随着生物医学的不断进步, 对 OPCA 各个方面的研究也愈加深入, 发现了许多遗传异质性亚型。而计算机辅助的各种断层影象仪器的应用, 进一步提高了 OPCA 的临床确诊率, 已成为 OPCA 的最主要诊断手段。

【病因病理】 OPCA 虽属脊髓小脑变性疾病一类, 但也不是单纯的一种疾病, 其在病因、病理、临床及遗传学方面也不尽相同。

OPCA 的发生可能与某些酶的缺陷引起的代谢性异常有关。Reynolds 等提出丙酮酸脱氢酶缺乏与小脑共济失调有关, 这类病人其组织中该酶的活性可降低至正常人的 15%~30%。Duvoisin 发现, 谷氨酸脱氢酶缺陷与散发型 OPCA 有关。在 32 例散发型 OPCA 病人中 9 例有谷氨酸脱氢酶活性的减低, 其平均值为对照组的 40%。谷氨酸是一种神经兴奋毒素(neuroexcitotoxia), 谷氨酸脱氢酶的缺陷可导致谷氨酸代谢异常, 使得谷氨酸在神经突触处积蓄过多引起神经细胞中毒, 使神经细胞由“兴奋到死亡”, 另外, 环境紧张、食物等也可能起了一定作用。Perry 还报道了 OPCA 的其他几种生化异常, 如小脑皮质中谷氨酸、天门冬氨酸、 γ -氨基丁酸含量减少, 这与谷氨酸脱氢酶缺陷时, 小脑皮质谷氨酸含量的增高颇有不同。此外, 部分 OPCA 病人小脑皮质中牛磺酸含量也增高。这些生化改变引起了小脑、脑干细胞减少等损害, 表现出橄榄、桥脑、小脑萎缩的形态学特征。

本病常有家族遗传史, 呈常染色体显性和隐性遗传, 以前者多见, 偶有 X 性连锁遗传方式。有学者指出, OPCA 的一些类型与

HLA 抗原有连锁,其病变基因位点在第 6 号染色体上。OPCA 的散发病例也不少,其中有些可能是新的显性突变,也可能是隐性遗传家族中的唯一病例。

Landis 等从 2 例 OPCA 病人小脑活检电镜检查中发现,小脑的分子层轴索中有结晶样包涵体和蚓状管,类似某些副粘液病毒核壳,并与麻疹或亚急性硬化性全脑炎的核包涵体相似,故推测病毒感染在本病的发生上参与一定的作用。

OPCA 的病因、病理十分复杂,临床表现也迥然各异。实际上,遗传性共济失调的许多类型,如 Friedreich 共济失调、遗传性痉挛性截瘫、Marie 共济失调、共济失调性毛细血管扩张症(Louis-Bar 综合征)、迟发性特发小脑共济失调、脊髓桥脑变性、小脑橄榄萎缩、肌阵挛性小脑协调障碍(Ramsay-Hunt 综合征)、Joseph 病、Marinesco-Sjögren 综合征、亚急性坏死性脑脊髓病(Leigh 病)等都可能病程中或早或晚、或轻或重地出现小脑、桥脑、橄榄萎缩的形态学改变。Sax 曾报道了患有遗传性舞蹈病(Huntington 病)的两个家族,虽然属于锥体外系疾病范畴,CT 和 MRI 仍发现有 OPCA 的病理形态学改变,其病变基因位点在第 4 号染色体的短臂上。甚至慢性酒精中毒、脑缺血性疾病等也可出现小脑、脑干萎缩的形态学改变。

OPCA 有一大类异质性亚型,与其他类型的遗传性共济失调疾病往往不易鉴别。徐越曾报道 1 例女性病例,生前诊断为 Marie 共济失调,尸检证实为 OPCA。Schut 也曾报道了 1 个始祖为荷兰人,后移居美国的罹患共济失调的大家族,以几个学者观察,有报道为 Friedreich 共济失调的,或报道为 Marie 共济失调的,Landis 追踪该家系至 1974 年,共 7 代 625 个成员中,有 53 例患病,其中 2 例尸解证实为 OPCA。

由于 OPCA 的临床、病理表现各异,其分型也较混乱,尚无一个统一、公认的分类标准。Konigsmark 依病理、临床及遗传学特征将 OPCA 分为 5 个类型,但仍有一些病例不能归类,表现为各型间的过渡型。Spokes 等则主张将 OPCA、Shy-Drager 综合征和各种

病因不明的病变范围超出纹状体系统的纹状体—黑质变性疾病统称为多系统萎缩。也有人根据 OPCA 病人所来自的家系进行分型。然而无论是哪种分类标准,都不能全面包括 OPCA 的各个类型,因为即使是同一家系的各个病例,其临床、病理形态及细胞分子学改变也各不相同。所以,Harding 在他提出的遗传性共济失调疾病分类标准中则干脆取消了“萎缩”这一疾病诊断术语,而将 OPCA 分别归入早发性小脑共济失调类、迟发性小脑共济失调类和代谢性疾病类等,但这种以发病年龄作为标准的分类,既不能反映疾病的病因、病理,也不能反映疾病的遗传特性,其科学性尚值得商榷。鉴于 OPCA 的临床、病理极端复杂,任何一种基于临床、病理的分型都有一定的困难,于是有研究者不主张将 OPCA 再作进一步分型。但随着生化、遗传及其他新检查技术的不断发展,此类疾病的新的亚型将会不断出现。

综上所述,橄榄桥脑小脑萎缩只是一大类异质性疾病的共同的特征性病理形态学表现,在其病因、病理及发病机制尚不十分清楚的情况下,对这类疾病使用 OPCA 这一疾病形态学分类诊断术语,仍有其特定的临床意义。现在临床上较为广泛使用的 OPCA 疾病分类标准是由 Greenfield 于 1954 年提出的。即将橄榄桥脑小脑萎缩(OPCA)分为遗传型(Menzel 型)和散发型(Dejerine-Thomas 型)。

OPCA 的基本病变为桥脑、下橄榄和小脑萎缩,大脑半球也可有一定程度的改变。

重度 OPCA 病例的脑大体表现有高度的特异性。小脑变小,半球表面与枕骨间距增大。尽管小脑体积减小,但表面仍可致密而无叶间沟、裂的扩大。蚓部及相邻半球的萎缩,使小脑延髓池和环池相对扩大。桥脑一般明显缩小,基底部萎缩,失去正常隆凸形态,桥脑盖正常。小脑中脚萎缩,小脑上脚形态一般正常。延髓下橄榄核的凸出部形态一般无明显改变,但延髓看起来可比正常形态稍小。

镜下见延髓下橄榄核有严重的神经元丢失和显著胶质增生。

桥脑腹侧萎缩,神经元和横行纤维都有减少。小脑浦倾野细胞、颗粒细胞、中间神经元、爬行纤维、苔藓纤维及平行纤维减少,颗粒层变薄。小脑半球中央白质和小脑中脚纤维脱髓鞘。小脑上脚和齿状核偶可有轻度变性。脊髓病变的差异颇多,病变多在脊髓小脑束、背柱、皮质脊髓束及 Clarke 柱,脊髓前角也可受累。Steal 等曾报道一个家族有周围神经受累及交感神经纤维束间及神经节内钙化。黑质、红核、蓝斑、纹状体、颅神经核如面神经核、舌下神经核、三叉神经核及大脑皮质也可有神经元脱失。

【临床表现】 关于 OPCA 的临床资料方面,Berciano 的报道最具有代表性,他收集了 1980 年迄止的 117 例经尸检证实的病例(共 146 篇文献),其中遗传型 OPCA 54 例,散发型 OPCA 63 例,其临床特点如下:

发病年龄:遗传型 OPCA 的平均发病年龄为 28.25 ± 1.18 岁(2 个月~53 岁),散发型 OPCA 的平均发病年龄为 49.22 ± 1.64 岁(由先天发病~66 岁)。两者有明显差别($P < 0.001$)。

性别:遗传型 OPCA 病例的男/女为 1.9 : 1(34/20);散发型 OPCA 病例的男/女为 1 : 1(31/32)。

病程:遗传型 OPCA 的平均病程为 14.88 ± 1.22 年(3 个月~38 年);散发型 OPCA 的平均病程为 6.31 ± 0.53 年(4 个月~22 年)。两者也有明显差别($P < 0.001$)。

遗传方式:为常染色体显性或隐性遗传。偶有性连锁遗传。

首发症状:小脑共济失调占 76.9%,双下肢易疲劳占 13.6%,帕金森综合征占 9.4%,精神异常占 3.4%,其他症状共占 16.2%(包括痉挛性或闪电样疼痛、不自主运动、肌阵挛、痉挛、括约肌障碍、吞咽困难、视力减退、精神运动退变及平衡障碍等),未能确定者占 8.5%。而当首发症状为痴呆或锥体外系强直时,它将在整个病程中都属重要的症状。

症状及体征:(1)小脑机能障碍是本症的突出临床表现。(2)构音障碍也较常见,往往早期出现,有时且甚为严重,为球或假球型,断续、缓慢、单调或是这些形式的混合。(3)锥体外系征与小脑征合

并存在,前者可减轻并掩盖小脑征。(4)不自主运动在遗传型 OPCA 有较高的发生率,可表现为肌阵挛、痉挛性斜颈、舞蹈—跳跃运动、舞蹈样或手足徐动样运动。这些往往不是明显的症状,通常出现在病程晚期。(5)痴呆作为主要特征,在遗传型 OPCA 占 22.2%,散发型 OPCA 占 11.1%。可出现在病程的任何时期,但特别多见于疾病的中后期。(6)锥体束征,大部分只表现为腱反射亢进和(或)伸侧跖反射,并经常在首次临床检查时被发现。(7)其他脊髓征,在遗传型 OPCA 中较多见,如肌萎缩、肌束震颤、下肢震动觉减退、闪电样疼痛、反射消失、脊柱后侧凸、弓状足等。在脊髓的锥体束、后柱以及前角经常可见病理改变,但其相应的临床表现却较少,病理与临床间有明显的分离现象。(8)括约肌障碍既往未受到充分注意,但事实上并不少见。尿失禁一般出现在病程晚期,也可发生两便失禁,尿潴留则较少发生。(9)核上性或核性眼肌麻痹主要发生在遗传型 OPCA 病人,多为核上性眼肌麻痹,核性眼肌麻痹较为少见。(10)发生在遗传性共济失调病人中的各种视觉缺陷,如黄斑变性、弥漫性视网膜色素变性、视神经萎缩、球后视神经炎以及白内障等,在 OPCA 病例中均可发生。(11)吞咽困难,进食呛咳。既往也未受重视,现在发现这也是 OPCA 常见的症状之一,通常发生在病程后期。此外曾有报道患者虽有 OPCA 的病理改变,临床却无共济失调症状。

遗传型 OPCA 与散发型 OPCA 比较,其发病较早,病程较长,异常运动、眼肌麻痹、脊髓症状以及位于齿状核和脊髓(锥体束例外)的病损有较高的发生率。

OPCA 由于快速扫视运动(saccadic eye movement)障碍导致的慢眼球运动(slow eye movement)已受到广泛重视。大部分有关慢眼球运动的报道来自临床观察,仅有的少数尸检研究,都是 OPCA 改变,因此慢眼球运动很可能是 OPCA 的特征性临床标志。其表现为:(1)眼球凝视,自发扫视运动(spontaneous saccades)缺乏。(2)早期仅眼球自发运动或对命令的反应减慢,晚期眼球几乎固定。(3)早期眼球运动范围不受限;(4)Doll 试验或前庭热刺激,

眼运动充分；(5)早期水平运动比垂直运动受累重；(6)为使眼球固定在靶目标上，患者往往用 Doll 头运动来代偿眼球运动障碍。产生眼球运动障碍的机制不清。一般认为是核上性损害，因经病理研究，动眼、滑车、外展神经核以及内侧纵束均正常，故推测病变可能在桥脑旁正中网状结构，但尸检未得到证实。值得重视的是临床有此种眼征的患者，其尸检研究均发现有 OPCA 的病理改变，因此有学者推测，慢眼球运动可能是由于橄榄和桥脑神经元缺失，苔藓和爬行纤维减少，小脑视觉传入紊乱，因而有可能小脑不再能经桥脑旁正中网状结构执行适当的传出，造成眼运动障碍。

【CT 和 MRI 表现】 在计算机辅助下的各种断层影象仪器未应用于临床以前，OPCA 的影象学诊断手段主要是气脑造影。通过脑室、脑池的对比显影间接地显示脑的形态学特征。但这种检查方法有一定的危险性，摄片的质量也受气量的多少、投照角度等因素的影响。随着 CT、MRI 等新的影象检查技术的出现，临床上现已基本不再使用气脑造影检查技术。

CT 的使用，是影象科学检查技术的一大突破，它大大提高了组织的密度分辨率，能清晰地显示脑内各种解剖结构，成为诊断 OPCA 的主要影象检查手段之一。由 CT 证实的 OPCA 肉眼可见的病理形态学特征，如小脑、脑干的萎缩性改变，已为许多人所报道，但这类文献的一大特点就是多系病例报道，对 OPCA 的各种病理形态学改变缺乏精确的定量分析。CT 可观察到的 OPCA 形态学改变有：小脑蚓部、小脑前叶、小脑半球甚至全小脑萎缩，小脑脑沟、裂增宽加深，小脑上池、桥小脑角池、小脑延髓池增大，小脑半球白质的萎缩可呈“裸眼征”；桥脑、桥脑臂、大脑脚盖萎缩，萎缩变细的小脑脚及萎缩的桥脑在横断面 CT 图象上呈“磨牙征”，桥前池也有不同程度的增大；中脑萎缩，大脑脚变细，四叠体池、环池增大；额叶和顶叶萎缩；外侧裂增宽以及三、四脑室的扩大等。后来，Huang 等从放射学的角度，深入地研究了各种类型 OPCA 的 CT 表现，对小脑、脑干、大脑及脑室、脑池、蛛网膜下腔的径线等 22 项指标进行了定量分析，并与年龄配对的正常对照组进行比

较,提出了CT诊断OPCA的定量标准。这项研究为其后的许多人所引用。而国内在这方面的研究开展得不多,尚属空白。

CT研究脑的形态学改变比尸体解剖更有价值,通过对OPCA不同时期的研究,可以动态观察疾病的演变过程。但由于CT图象中后颅凹骨性伪影较多,以及亨氏暗区的出现,均不同程度地影响了天幕下结构的显示,降低了CT对OPCA的诊断价值。

MRI关于OPCA的形态学改变,基本沿用了CT的诊断标准,其表现也与CT观察类似,但MRI多角度、多层面图象,无电离辐射,无骨性伪影,使得病变的显示更加清楚,可提供比CT更多的诊断信息。土屋一洋研究了高场强MRI的OPCA表现,发现在脑干和小脑萎缩的同时,常伴有黑质致密带信号的减低,而少有壳核的信号减低,他认为据此可将OPCA与Shy-Drager综合征以及纹状体—黑质变性疾病相区别,后两者常有壳核,特别是壳核后外侧部的信号减低。MRI对OPCA伴发的其他病变也很敏感。有人曾报道1例,MRI除清晰地显示了OPCA的形态学变化,还发现了左颈内动脉缺如和巨长基底动脉畸形,后以血管造影证实。Savoiardo在他的研究中指出,OPCA形态学改变在 T_1 加权图象上显示最佳。尤其是正中矢状面图象,对桥脑萎缩的显示十分清楚。另外,MRI还可观察到桥脑横纤维在 T_2 加权图象上的高信号,有时小脑半球和小脑中脚也可观察到类似病变,锥体束和小脑上脚一般不受侵犯。

OPCA的症状一般呈进行性加重,病程时间越长,病情越重,病程的长短在一定程度上多少反映了病情的轻重。多数学者认为,OPCA病情的轻重与形态学改变并无关联。但有人研究了OPCA的MRI形态学改变与病程的关系,发现病程与蚓部的大小呈相关关系($r=0.8960, P<0.001$),与小脑半球的萎缩程度、四脑室的扩大也有相关性。

Gilman使用正电子发射断层仪器(PET)研究了OPCA病人脑局部葡萄糖代谢率(LCMR),他用 $2\text{-}^{18}\text{F}\text{-}2\text{-脱氧右旋葡萄糖}$ 为标记物,显示了OPCA病人小脑半球,蚓部及脑干的代谢率明显降

低,且与小脑、脑干的萎缩程度呈显著的相关性。

正是由于CT、MRI等影像学检查技术的出现,才大大提高了临床上OPCA的确诊率,使OPCA的临床诊断与治疗工作进入了一个新阶段。

第九节 小脑橄榄萎缩(Holmes型)

小脑橄榄萎缩(cerebelloolivary atrophy, COA)也称原发性小脑实质变性(primary parenchymatous degeneration of cerebellum),由Holmes于1907年首报。

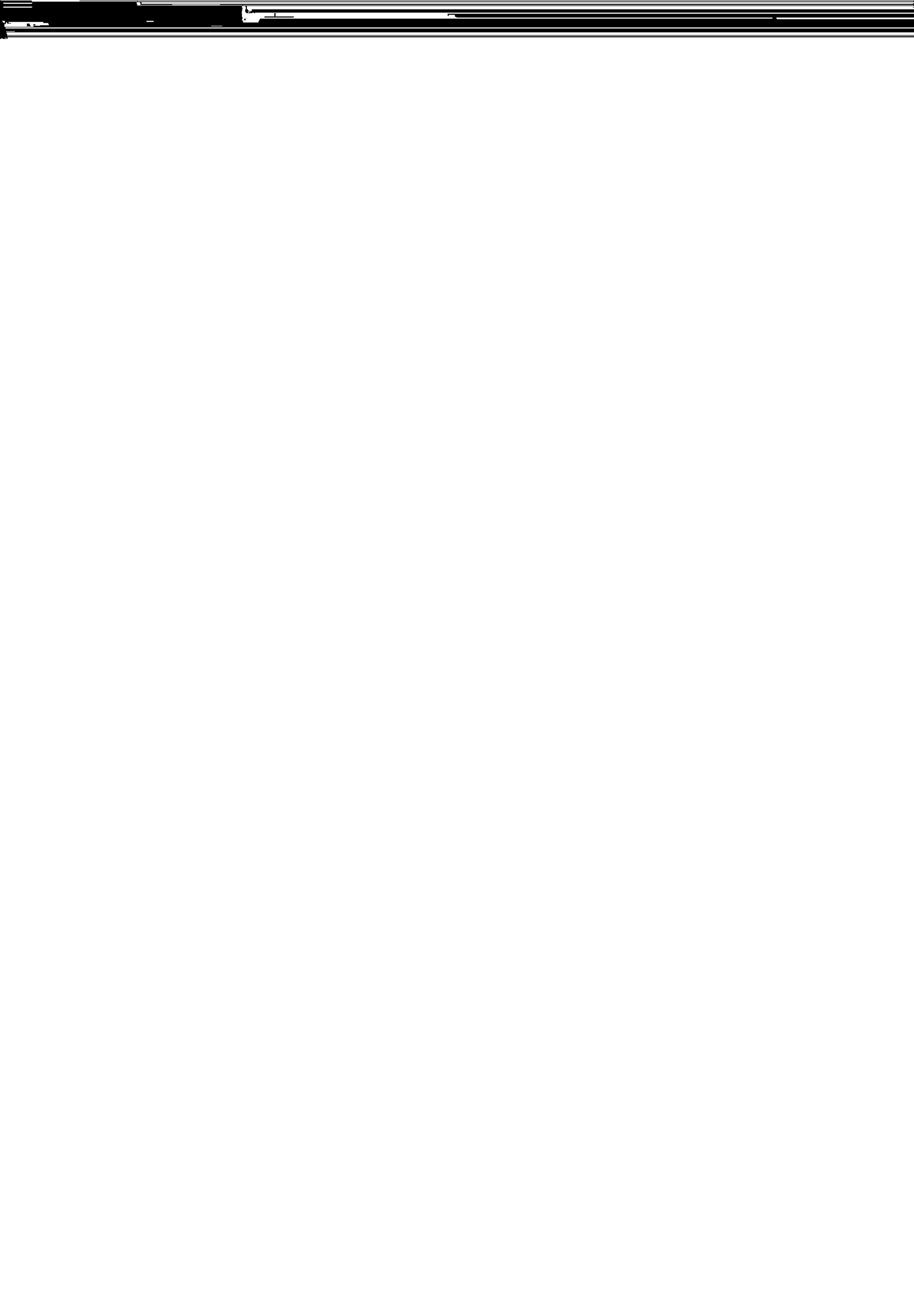
【病因病理】 病因及发病机制不明。小脑皮层先变性,尔后橄榄体神经元和轴索逆行性变性。小脑浦倾野细胞变性,随后顺行性影响齿状核和小脑上脚;病变似从轴索末梢开始,后影响神经元胞体。

遗传呈常染色体显性遗传和隐性遗传两种,隐性较少。

病理表现为小脑皮层萎缩尤见于蚓部,浦倾野细胞严重脱失,残留细胞有染色质溶解和空泡形成,齿状核有类似表现。橄榄体细胞脱失伴胶质增生,小脑下脚变细。额颞叶神经元改变。偶见脊髓改变,脑桥正常。

【临床表现】 起病于中老年,男女发病例数相近,或男性略多。2/3病例在33~57岁起病,平均年龄46.1岁。表现为行走不稳,宽基步态,易跌倒,终至卧床不起。上肢共济失调,意向性震颤,动作不能。言语含糊,吞咽困难。晚期可有眼震和复视。肌张力早期低而后期高,指鼻试验和跟膝胫试验差,腱反射可增高或减弱,少数有病理反射,可有帕金森样表现或手足徐动及性功能低下。病程10~26年。

【CT和MRI表现】 影像学表现无特征性。较重要的征象是小脑蚓部的显著萎缩,表现为原裂的增宽、加深以及蚓叶脑沟的增多等,矢状面蚓部面积明显减少。小脑半球也可有萎缩性表现,但较蚓叶的萎缩为轻。冠状面图象上还可观察到紧挨小脑外侧角的两侧半月叶外侧部分的中度萎缩,小脑脚也有程度不同的萎缩。脑干



Leigh 病的较具特征性的常见 CT 征象。

一般认为, MRI 对 Leigh 病的检测较 CT 敏感, MRI 也可显示两侧基底节区对称性病变, 呈长 T_1 、长 T_2 改变, 病变边界清晰, 也可略不清楚。除壳核外, 病变还可侵及苍白球、尾状核, 以及脑室周围白质、胼胝体、黑质、小脑上脚、导水管周围脑质和脑干等。Martin(1990 年)曾报道一例 Leigh 病, MRI 未见特征性的双侧对称性基底节区病变, 而是表现为 T_2 WI 上延髓中下部双侧对称的结节性高信号灶, 病理证实为网状上行系统和孤束核的胶质增生和脱髓鞘改变。Leigh 病的脑部损害还常见于脑干顶盖和被盖, 延髓橄榄也常受侵。Heckmann(1993 年)认为, 脑干被盖, 尤其是中脑被盖, 是 Leigh 病早期病变的特征性部位。

Leigh 病的病理表现与婴儿乳酸性酸中毒相似。Medina(1990 年)认为, Leigh 病表现为特征性的双侧对称的基底节区病变, 而乳酸性酸中毒的病人尽管也有双侧对称性的脑部病变, 一般不侵及壳核。这一点可作为鉴别要点。但大部分研究证实, Leigh 病的表现各异, 也可不侵及壳核而表现为脑部其他区域的对称性病变。对 Leigh 病基底节区的磁共振频谱(MRS)研究发现有乳酸含量的明显增高。

(秦志宏)

第十六章 神经皮肤综合症

第一节 概 述

神经皮肤综合症(neurocutaneous syndromes),又称为斑痣性错构瘤病(phakomatoses),是指源于外胚层的组织和器官发育异常的一类疾病。目前,这类疾病的病因还不清楚,可能与胚胎发育早期的某些变异有关。神经系统和皮肤来自外胚层,在胚胎发育的早期,胚胎背侧正中线的外胚层细胞逐渐增厚,形成神经板,胚胎第三周时,神经板的两侧向背侧隆起,形成神经嵴,其中间凹陷形成神经管,神经管以后发育为脑、脊髓等,一部分则演化为视泡,进而发育为眼球。胚胎表面的外胚层衍化成皮肤等组织。由于胚胎早期细胞增殖衍化活跃,故遗传和其他因素引起外胚层细胞的发育异常,可导致出生时,神经系统、皮肤和眼同时受累,来自中胚叶和内胚叶的组织如心、肺、肾、骨、软骨和肠也可有不同程度受累,特点是组织和器官的发育不良和瘤样物的形成。因此,临床上该类疾病常表现为许多系统和器官的形态和功能异常,出生时皮肤就有明显的斑点状、痣状雀斑,有家族聚集倾向,其中一部分已明确为遗传性疾病,尤以常染色体显性遗传方式居多。目前已知该类疾病多达40余种,最常见的包括:

1. 神经纤维瘤病(NF) (1)NF1型(Von Recklinghausen病);(2)NF2型(双侧听神经鞘瘤)。
2. Sturge-Weber综合征(SWS)
3. 结节性硬化(TS)
4. 遗传性斑痣性错构瘤(VHL)
- 5 其他 (1)线形痣皮脂腺综合征;(2)基底细胞痣综合征

(Gorlin 综合征)。(3)共济失调—毛细血管扩张症;(4)Wyburn-Mason 综合征。

神经皮肤综合征是中枢神经系统先天性遗传性疾病。主要影响外胚层结构,并伴有特征性的皮肤表现,有时定义为斑痣性错构瘤病,其表现特点为肿瘤样畸形并具有未分化胚叶成分的肿瘤和色素斑,或源于外胚层组织的血管瘤,尤常见于皮肤、周围神经和中枢神经系统。这一系列疾病包括 NF、TS、VHL 及 SWS 等。其他少见的斑痣性错构瘤病,有基底细胞痣综合征和共济失调—毛细血管扩张症等。这些疾病的表现变化多样。本文仅概括中枢神经系统异常。

一、神经纤维瘤病(NF)

神经纤维瘤病 1 型和 2 型的比较

1 型	2 型
Von Recklinghausen 病 1:4000(占 90%的 NF 病例) 17 号染色体 显著的皮肤表现 伴有神经元肿瘤(错构瘤)和星形细胞瘤(胶质瘤)、丛状神经纤维瘤、恶性神经鞘的肿瘤 脊柱神经纤维瘤(体积小,单个) 这些病人是否发生脊髓胶质瘤仍属疑问	双侧听神经鞘瘤 1:50000(<10%NF 病例) 22 号染色体 很少有皮肤改变 伴有脑膜(脑膜瘤)和雪旺细胞(神经鞘瘤)的肿瘤 脊柱神经鞘瘤(体积大,双侧多节段) 脊髓室管膜瘤、星形细胞瘤

尽管已经描述了 8 种类型的 NF,但是 Von Recklinghausen 病(NF1)和双侧听神经瘤(NF2)这两种分型是被认可的。名词“中央型”和“周围型”多发神经纤维瘤病应被摒弃,因为它们是不准确的,NF1 和 NF2 两者均累及中枢神经系统。神经纤维瘤病是常染色体显性遗传疾病,无性别差异。最近已查明 NF1 和 NF2 的染色体异常位置,NF1 型的基因已分离出来。

(一) Von Recklinghausen 病(NF1) 似与神经元肿瘤、星形胶质细胞瘤有关

1. 发病率 约 1/4000 的新生儿患 NF1 病。90%以上的 NF

病例是 NF1。

2. 遗传 (1)常染色体显性遗传。(2)无性别差异。(3)染色体 17 号异常。(4)已分离出致病基因。

3. 诊断标准 对 NF1 的确诊应包括以下两项或两项以上：
(1)有 6 处或大于 5mm 的奶油咖啡斑。(2)有 1 个丛状的神经纤维瘤，或 2 个以上任何类型的神经纤维瘤。(3)2 个或多个着色的虹膜错构瘤(也可称为 Lisch 结节)。(4)腋窝和腹股沟长雀斑。(5)视神经胶质瘤。(6)I 级胶质瘤与 NF1 有关。(7)骨缺陷为特征性表现(如：蝶骨大翼发育不全)。

4. NF1 病人中有 15%~20% 出现中枢神经系统表现

(1)视神经胶质瘤：①常见的发生在 NF1 的中枢神经系统肿瘤。②病变累及单侧或双侧视神经、视交叉、视束、外侧膝状体和视放射。③NF1 病人出现视神经胶质瘤的平均年龄是 5 岁，与 NF 无关的视神经胶质瘤发病年龄为 12 岁。④大部分组织学表现相对良性(低级星形细胞瘤)。⑤CT 见视神经鞘复合体增粗。⑥MRI 的 T₁ WI 上病变呈等信号或稍低信号。在 T₂ WI 上，病变呈等到明显高信号。在 T₂ WI 上，基底节、内囊、桥脑、大脑脚、小脑半球和其他部位常看到无占位效应的高信号，有可能是错构瘤。注射对比剂后强化应高度怀疑为肿瘤。

(2) 低级胶质瘤在 NF1 病人中的发生率较高，常位于顶盖导水管周围区和脑干。

(3) 恶性程度高的非视神经胶质瘤不是 NF1 的特点。

(4) 血管异常：Willis 环附近的血管发育不全或狭窄，颅内、外动脉瘤。

(5) 颅神经肿瘤：视神经肿瘤，在组织学上是脑肿瘤，而且是唯一的与 NF1 有关的颅神经肿瘤。第Ⅲ至Ⅻ颅神经鞘瘤是 NF2 的特点，不是 NF1 的特点。

(6) 丛状神经纤维瘤：原发于颅外，但常沿着自然的孔裂向颅内侵犯(如：从眼眶和翼腭窝进入到海绵窦)。

(7) 恶性周围神经鞘膜的肿瘤占 5%~10%。

神经皮肤综合征的眼部所见

1. 神经纤维瘤病(NF1 型)
 - (1) 视神经胶质瘤
 - (2) Lisch 结节
 - (3) 丛状神经纤维瘤
 - (4) 由于中枢神经系统肿瘤颅内压增高,出现视乳头水肿
 - (5) 牛眼症(眼积水)
2. Sturge-Weber 综合征
 - (1) 巩膜毛细血管扩张
 - (2) 牛眼症(眼积水)
3. 结节性硬化:眼的错构瘤(视网膜晶状体瘤)
4. Von Hippel-Lindau 病
 - (1) 视网膜血管母细胞瘤
 - (2) 视网膜分离
 - (3) 玻璃体出血
 - (4) 眼球癆(眼过小,部分可见异常钙化)
5. Wyburn-Mason 综合征:视网膜乳头侧动、静脉畸形

(8) 颅骨病变:①头大。②异常钙化。③蝶骨大翼发育不全,合并颞叶向眼眶疝出,搏动性突眼。④颅顶病变(如人字缝)。

(9) 硬膜膨出,内听道扩大,但无面神经和听神经肿瘤。

5. 脊柱表现

(1) 1/3~1/2 的病人有脊柱侧弯:①可能是原始中胚层发育不全所致。②常见于 T₃~T₇ 范围。③短节段成角畸形。④常缓慢进展,偶有迅速发展并导致截瘫。

(2) 椎体后部扇形变和椎弓根破坏:①常为多节段水平。②常因硬膜膨出引起。③脊柱神经纤维瘤呈哑铃状占 13%~20%。④有 3%丛状神经纤维瘤病表现椎管增大。

(3) 侧方脊膜膨出:①薄弱的发育不全的脊膜通过增大的椎间孔突出(憩室)。②胸椎常见,多位于右侧。腰骶及颈可发生,但

少见。③CT 见哑铃形脑脊液密度病变,经扩大的神经孔外突。邻近椎弓根变薄,椎体扇形变。④MRI 上所有序列均为 CSF 信号。

(二) 伴有双侧听神经瘤的神经纤维瘤病(NF2) 似与脑膜及雪旺细胞的肿瘤有关

1. 发病率 大约 1/5 万(较 NF1 明显少见)。

2. 遗传 (1)常染色体显性遗传。(2)无性别差异。(3)22 号染色体异常。

3. 诊断标准 为以下一项或多项:(1)双侧第Ⅷ颅神经肿块。(2)或以下任何两个:神经纤维瘤、脑脊膜瘤、胶质瘤、神经鞘瘤或青少年后被膜下晶状体混浊。

4. 因为皮肤的表现较 NF1 明显减少,所以 NF2 在初诊时较迟。其皮肤表现有 (1)一些小的苍白的奶油斑。(2)极少或无皮肤神经纤维瘤。(3)无 Lisch 结节。

5. 中枢神经系统表现

(1)前庭耳蜗神经鞘瘤(注:一些病人不伴听神经瘤,而硬膜膨出可使内听道扩大)。(2)其他颅神经鞘瘤(Ⅲ~Ⅻ颅神经)。(3)单发或多发脑脊膜瘤。(4)其他肿瘤:①颅内胶质瘤是否在 NF2 病人中发生仍有疑问。②髓内星形细胞瘤。③髓内室管膜瘤(在 NF2 中是更常见的髓内肿瘤)。(5)脊柱多发的神经鞘瘤(个大、双侧、多节段)。

二、结节性硬化(TS)

也称为 Bourneville 病,它是一种遗传性疾病。在许多器官系统中有错构瘤的生长。

(一) 概述

1. 发病率 1/1 万~5 万。

2. 遗传 (1)常染色体显性遗传,但外显率低。(2)无性别或种族差异。

3. 临床表现 典型的三联征并非同时出现:(1)皮脂腺瘤(占 90%)。(2)癫痫发作(80%~90%)。(3)智力低下(50%~80%)。

4. 病理 (1)室管膜下错构瘤和巨细胞星形细胞瘤。(2)皮层

错构瘤(这种皮层错构瘤非常罕见有肿瘤退变)。(3)眼部错构瘤又称巨大脉络膜小疣:50%的 TS 病人合并视网膜错构瘤,在视乳头或其周围有钙化存在。(4)其他病变:①肾脏血管肌脂瘤占 40%~80%。②心脏横纹肌瘤占 50%。③肺囊性淋巴管肌瘤和慢性纤维化。④肝平滑肌瘤和腺瘤。⑤胰、脾腺瘤。⑥肢体:骨囊肿和指(趾)甲下纤维瘤。⑦头颅:板障内多发骨岛。⑧血管:引起非动脉粥样硬化性狭窄的罕见原因。

(二) 影像学

1. CT (1)颅内异常高达 90%。(2)钙化:随年龄增长而增多(1 岁以前罕见,50%的 TS 病人中可见)。(3)10%~15%的病人发展为恶性变。(4)注射对比剂后增强预示肿瘤样改变。(5)典型的肿瘤是室管膜下巨细胞星形细胞瘤,常位于室间孔附近。(6)CT 显示脑实质错构瘤在 10%~15%。(7)脑室扩大(既可是发育不良,又可是巨细胞星形细胞瘤阻塞室间孔,导致脑积水形成)。

2. MRI (1)室管膜下结节(信号强度与白质相似)。(2)皮层结节不强化(病变边缘有时不清楚,在 T_1 WI 是等或低信号,在 T_2 WI 上是高信号,可能因为胶质增生或脱髓鞘所致)。(3)灰质异位和胶质增生,信号与皮层结节相似。(4)巨细胞星形细胞瘤,近室间孔区有强化的肿块;此外,若其他部位的室管膜下结节出现强化,应考虑为恶性病变,至少组织学是活跃的病变,并有可能进展。

三、Sturge-Weber 综合征(SWS)

它也称为脑颜面神经血管瘤病。“葡萄酒色”血管痣发生于第五颅神经分布区(部分或整个面部,可以包括巩膜)。软脑膜静脉血管瘤病、癫痫、痴呆、智力迟钝、轻偏瘫、偏盲、先天性青光眼、牛眼症、内脏血管瘤均可为此疾病的特点。此病为散发性。

(一) 概述

1. 病理 可能由于引流静脉发育不完善,导致在软脑膜的软膜层产生静脉瘤;同侧侧脑室脉络丛也常累及;30%有眼的脉络膜血管瘤、青光眼;15%有牛眼症。

2. 典型的颅内病变为单侧,与面部病变同侧,也可为双侧,偶

是对侧的

(二) 影像学 典型所见为血管瘤病畸形的后遗症,非畸形本身。

1. 头颅平片 曲线或脑回样钙化,大都位于枕顶区。

2. CT

(1) 在 SWS 中钙化很常见:①沿脑回曲线形钙化。②2 岁以前很罕见。③常始于枕叶。④渐向前发展。⑤位于软膜血管瘤下方的大脑皮层,发育不良典型的皮质受累层为第二或第三层。⑥双侧病变出现率最高达 20%,偶而病变位于面部损害对侧。

(2) 脑萎缩:①常为单侧,与面部痣同侧。②典型者位于枕部,也可累及整个大脑半球。③静脉注射对比剂后,灰质增强。④75% 同侧脉络丛增大,并显著增强(常为增生,但也有丛状血管瘤的报道)。

3. MRI

(1) T₂ WI 上皮层钙化区为低信号。

(2) 脑萎缩和各种各样脑实质异常:①颅盖骨板障增厚。②脑沟增宽。③在 T₂ WI 上白质区局灶性高信号可能是反应性胶质增生。④选用梯度回波扫描可证实有钙化。

(3) 75% 脉络丛显著增强及增大。

(4) 注射对比剂后,灰质可轻度或显著增强。

(5) 引流静脉(如髓静脉和室管膜下静脉)明显扩张和扭曲。

(6) 有报道,患 SWS 的婴儿髓鞘形成加快。

4. 血管造影

(1) 动脉期正常。

(2) 可表现为弥漫、均匀的毛细血管染色,这不是真正的静脉瘤,而是皮层静脉引流异常,血流淤滞和静脉引流延迟。

(3) 缺乏皮层浅静脉引流,这些静脉常为发育不全、稀少和不规则。

(4) 髓静脉和室管膜下静脉扩张,形成侧支静脉引流。

四、Von Hippel-Lindau 病

多系统疾病,特点为囊性血管瘤和腹部内脏及中枢神经系统肿瘤。

(一) 概述

1. 遗传 (1)常染色体显性遗传,3号染色体短臂异常。(2)外显率约100%。(3)无性别差异。(4)建议检查每个家族成员。

2. 发生年龄 青春期前极少。若是视网膜血管瘤,则小于20岁;血管瘤小于30岁,肾细胞癌小于35岁。

3. 该病已被描述的,至少有25种不同的病变,最重要的是(1)视网膜血管瘤(50%)。(2)血管网织细胞瘤,小脑(30%~50%)、延髓脊髓(50%)。(3)嗜铬细胞瘤(10%)。(4)肾细胞癌(25%~35%)。

4. 临床诊断 VHL 的依据 (1)存在一个以上的中枢神经系统血管网织细胞瘤。(2)一个中枢神经系统血管网织细胞瘤,伴有一个内脏病变。(3)或病人有阳性家族史,同时存在一种阳性表现。

(二) 影像学

1. CT

(1)小脑血管网织细胞瘤:①占有后颅窝肿瘤的7%~12%。②一半以上的病人伴发VHL。③大都发生于20~50岁,儿童非常罕见。④多发占10%。⑤实质性、显著强化肿物占20%~25%。⑥肿瘤呈囊性,等密度,壁结节明显增强的占80%。⑦小脑半球、蚓部为最常见部位,脑干次之,大脑半球病变极罕见。

(2)视网膜血管瘤占5%~20%。

2. MRI

(1)小脑半球血管网织细胞瘤(易发生在颅颈交界处):①大都表现长 T_1 和长 T_2 (出血时信号混杂)。②可以见到比脑脊液信号高的大囊。③注射对比剂后,结节明显强化(95%的实性病灶直径小于1cm)。④病变的血管显示流空。

(2)大脑病变:①幕上血管网织细胞瘤罕见。②曾有报道,在 T_2 WI上白质内有局灶性高信号区,其原因不明。

(3)眼部病变:①高信号玻璃体病变,伴视网膜脱落。②病情

严重者,注射对比剂后,视网膜增强,有时可见眼球癆。

(4) 脊髓病变(8%~35%):①瘻管样囊肿和邻近血管增粗。
②在 T₁ WI 为等信号结节,注药后显著增强。

3. 血管造影

- (1) 一个或多个血管结节染色。
- (2) 囊性病变表现为大的无血管区。

4. 表现为强化的、囊性的后颅窝肿瘤的鉴别诊断

(1) 成人:转移癌。

(2) 青春期:囊性星形细胞瘤,髓质母细胞瘤少见,血管网织细胞瘤在儿童期非常罕见。

五、其他各种斑痣性错构瘤

(一) 线形痣皮脂腺综合征

1. 颅外表现 (1)面、鼻、头皮痣。(2)常见恶性变(20%~25%),基底细胞癌是很常见的肿瘤。(3)常见眶部异常:①泪腺异常。②眼组织缺损。

2. 颅内表现 (1)大脑半球不对称(单侧萎缩或巨脑)。(2)单侧巨大脑室,脑积水及穿通畸形。(3)灰质异位,或发育不良,脑沟形成异常。(4)大脑肿瘤,微小血管瘤、软膜血管瘤的发生率增高。

(二) Gorlin 综合征

1. 颅外表现 (1)躯干表面的基底细胞癌。(2)下颌骨囊肿(牙源性角质囊肿),口腔及颌骨肿瘤(或造釉细胞瘤、鳞状细胞癌、纤维肉瘤)。(3)骨骼异常(如:肋骨分叉;椎骨异常,如脊柱裂;或融合异常;多指(趾)畸形)。

2. 颅内表现 (1)胼胝体发育不全。(2)大脑和脉络丛囊肿。(3)先天性脑积水。(4)板层状硬膜钙化(如:脑镰、脑幕)。(5)肿瘤(髓母细胞瘤,脑膜瘤,颅咽管瘤,小脑星形细胞瘤)。

(三) 共济失调—毛细血管扩张症

1. 颅外表现 (1)皮肤、粘膜毛细血管扩张。(2)合并免疫缺陷:①复发性副鼻窦炎和肺部感染。②淋巴瘤,白血病。

2. 颅内表现 (1)小脑萎缩(半球、蚓部,或两者均有)。(2)出

血,部分合并隐匿性血管畸形。

(四) Wyburn-Mason 综合征

1. 颅外表现 皮肤病变从微弱的皮肤变色,到广泛的三叉神经分布区出现皮肤痣。

2. 颅内表现 (1)眼部:视网膜或眶后血管畸形,部分合并搏动性突眼;视神经萎缩。(2)脑实质 AVMS。

(五) 变形杆菌属综合征

1. 颅外表现 (1)皮肤疣。(2)不完全巨人症。(3)多发脂肪瘤和淋巴管瘤。

2. 颅内表现 巨头。

(六) 其他

表皮痣综合征和神经皮肤黑变病。

其他神经皮肤综合症的临床特点

疾病名称	神经系统	皮肤	其他
1. 共济失调毛细血管扩张症(ataxia telangiectasis)	慢性进行性小脑共济失调,舞蹈、手足徐动,小脑皮层萎缩,脊髓小脑后索脱髓鞘	毛细血管扩张	眼毛细血管扩张,鼻窦、呼吸道感染,免疫系统、泌尿、生殖系、内分泌、肝脏均受累
2. 色素失禁症 (incontinentia pigmenti)	1/3 患儿智力低下,可有惊厥、小头畸形、脑积水	皮肤色素异常,约 1/4 的患者躯干、四肢有大小不等囊泡和褐色、灰褐色色素斑	白内障、晶状体发育不良,小眼球,蓝巩膜渗出性视网膜脉络膜炎和视乳头炎,秃发
3. 线状皮脂痣 (linear sebaceous nevus)	智力低下,60% 患儿有惊厥	面部中线有皮肤痣	眼、肾异常
4. Cediak-Higashi 病	肌纤维的神经萎缩,末梢神经淋巴细胞浸润,变性脱髓鞘,智力低下,惊厥植物神经功能紊乱,多汗无泪和心动过速	皮肤、头发色素缺乏	肌肉萎缩、无力,血液改变
5. 伊藤色素减少症 (hypomelanosis of Ito)	智力低下,惊厥	色素脱失,呈条纹状、点片状灰白色斑,常见于腹部及肢体屈侧	眼及骨骼异常

(续表)

疾病名称	神经系统	皮肤	其他
6. 原发性皮肤脑膜黑变病 (primary cutaneous and meningeal melanosis)	软脑膜的黑色素沉积, 颅内压增高	躯干部皮肤黑色素沉积	
7. Wardenburg 综合征 (先天性耳聋、眼病、白额发综合征)		大小不等的中央白色额发	不同程度的耳聋 巩膜色浅
8. 家族性毛细血管扩张症 (hemorrhagic telangiectasis)	脑出血引起的神经损害, 脊髓异常和肿瘤	皮肤粘膜毛细血管扩张	
9. 掌跖角化病 (keratosis palmoplantaris)	智力低下和惊厥常伴随出现	掌跖面过度角化和胼胝形成	
10. 面部偏侧萎缩 (facial hemiatrophy)	全身性惊厥, 三叉神经痛和偏头痛	面部正中旁区, 头发和眉毛变细、脱落	一侧面部及皮下脂肪萎缩
11. Bloch-Sulzberger 综合征	癫痫, 智力低下, 小脑回, 脑镰钙化, 成神经细胞瘤, 脑积水	囊泡, 疣状, 色素沉着, 毛发干、稀, 多发性基底细胞瘤, 掌跖角化不良	牙、骨、眼损害, 内脏囊肿, 神经管闭合不全
12. 神经皮肤黑变病	软脑膜黑色素沉着, 恶性黑色素瘤	巨大痣, 恶性黑色素瘤	
13. 着色性干皮病	智力低下, 共济失调, 惊厥	皮肤干燥, 色素沉着	骨发育迟缓
14. 弥漫性血管瘤	颅内出血, 脑积水	多发性血管瘤	
15. Ehlers-Danlos 综合征 (皮肤弹性过度综合征)	癫痫, 颅内动脉瘤	皮肤无弹性, 弹性组织瘤	
16. Rud 综合征	癫痫, 多神经炎	鱼鳞病	性腺发育低下
17. Marinesco-Sjögren 综合征	智力低下, 小脑共济失调	淡黄色胎发, 手足发绀	白内障
18. Klopfer 综合征	痴愚	日晒后起红斑, 水疱	
19. Well 综合征	智力低下	鱼鳞病	性腺机能减退
20. Fuerstein 综合征	智力低下, 癫痫	鼻部皮脂腺瘤	
21. 多发性纤维瘤病	癫痫	瘢痕瘤, 手掌足底纤维瘤, 牙龈纤维瘤	Dupuytren 氏挛缩, 内脏纤维瘤

(续表)

疾病名称	神经系统	皮肤	其他
22. 染色体 20 三体综合征 (头小、纹状体小脑钙化和白质营养不良综合征)	智力低下, 耳聋, 小脑共济失调	对光敏感, 面部脂肪消失	侏儒
23. Patau 综合征	智力低下, 癫痫, 耳聋	头皮缺如, 血管瘤	
24. Turner 综合征	偶有智力低下	多发色素斑	性腺机能减退 侏儒
25. Edward 综合征 (全身弥漫性血管角质瘤)	智力低下	指甲缺如	足畸形
26. Fabry 病	无汗, 四肢远端神经性疼痛	血管瘤	视网膜有糖脂沉积
27. Refsum 综合征(遗传性共济失调多发性神经炎综合征)	多发性神经炎, 小脑共济失调	鱼鳞病	耳聋
28. Hartnup 病(先天性色氨酸转运异常)	小脑共济失调, 智力低下	糙皮病, 头发干脆	中性氨基酸尿
29. 精氨基琥珀酸尿症	癫痫, 智力低下	结节性脆发	生长发育迟缓
30. 硫醚尿	智力低下, 癫痫	颊红, 头发红而脆	肢端肥大, 耳畸形
31. 苯丙酮尿症	智力低下, 癫痫	头发和皮肤呈淡黄和浅粉色	
32. 血卟啉病	癫痫, 抑郁, 外周神经麻痹	皮肤大疱, 色素沉着	腹痛
33. Seabright-Bantham 综合征(类甲状腺机能亢进综合征)	智力低下, 癫痫	皮肤钙化, 骨瘤	白内障, 身材矮小
34. Lawrence-Seip 综合征(全身脂肪营养不良症)	智力低下, 偶有癫痫	脂肪缺如, 棘皮病, 色素沉着	糖尿病, 生长过速而身材高大

由于该类疾病表现复杂, 临床表现虽有许多相同之处, 但每种疾病又都有其各自的特点, 早期识别和明确诊断对于预先了解合并症以及计划生育和优生工作都有十分重要的意义。影像学检查尤其是 CT 和磁共振成像(MRI)对于这类疾患的明确诊断和临床

处理有重要作用。第一,尽管一些临床的病变特征通常情况下容易诊断,但是当临床上的特征在还不明显时或斑痣还未出现时,对该疾患的诊断可能主要依赖于影像学表现,一个准确的诊断对于它的预后的判断是有益的,而建立诊断对于病人及其家属的遗传方面的考虑是十分重要的,就是说,更精确地分析这些病人的遗传类别,有利于发现处于亚临床期的病变;第二,神经纤维瘤病、视网膜小脑血管瘤病和结节性硬化易形成瘤样新生物,尤其是前两者,易形成多发性肿瘤,CT及MRI的研究对于这些患者的早发现、早治疗以及改善预后和治疗提供了一个好的机会;第三,神经纤维瘤病、结节性硬化以及脑颜面血管瘤综合征的典型临床特征是癫痫的发病率高,因此,诊断此类疾病时,患者的癫痫病史可作为支持该类疾病的强烈病因学证据。

第二节 神经纤维瘤病

神经纤维瘤病(neurofibromatosis)最早由 Smith 于 1849 年描述其临床表现,直到 1882 年, Von Recklinghausen 通过病理学研究,才较详细地阐述了本病的组织学特点及与神经系统的关系,故又称为 Von Recklinghausen 病。本病的特征是中枢及末梢神经多发性肿瘤以及皮肤的牛奶咖啡色素斑和血管、内脏损害。

一般认为该病几乎一半为常染色体显性遗传,另一部分推测是由显性基因的突变所致,其发病率为 30~40 人/10 万人。男略多于女。

【病理】 多数学者认为主要是神经外胚层的异常,也可伴有中胚层的过度增生和肿瘤形成。因此,本病除主要累及中枢神经系统、皮肤组织外,还可累及骨、软骨、肾等其他脏器。

典型的病理为由梭形细胞组成的神经纤维瘤,基本上系由神经鞘膜细胞组成,其细胞核排列似栅栏状。在颅内主要为听神经瘤。双侧的听神经瘤比单侧的听神经瘤常见,在 Rodriguez 等报道的 49 例中 82%发生于双侧,18%发生于单侧,并认为双侧听神经

瘤为中枢型神经纤维瘤的特征。神经纤维瘤病患者的听神经瘤的发病年龄一般在 30 岁,而非神经纤维瘤病的患者,其听神经瘤发病年龄一般较晚,为 50 岁。神经纤维瘤病患者,侵及颅神经除听神经外,其次易受侵犯的为三叉神经,其他第三到第十二对颅神经者有可能受累。

视神经的胶质瘤在本病中的发病率也较高,仅次于听神经瘤,而大脑及小脑的胶质瘤则相对较少,主要为基底神经节和丘脑部位的胶质瘤。

颅内的脑膜瘤在本病中也可见,常为多发,一般生长缓慢。

椎管内,其神经纤维瘤则好发于脊神经根和马尾。Kernohan 分析了 266 例,颈段 27%、胸段 46%、腰段 37%、骶段 5%,一个病人可以在两个以上的脊髓节段发生神经纤维瘤,椎管内的神经纤维瘤长在感觉根上的远比运动根上的为多。大部分位于椎管内,少数是哑铃状,在椎管内外都有。

本病椎管内脊髓还可发生星形细胞瘤和室管膜瘤。在脑和脊髓还可见到胶质增生、室管膜过度生长和血管增生现象。椎管内也可发生脊膜瘤。

皮肤常可见咖啡牛奶斑,皮肤的神经纤维瘤表现为皮下结节,多数位于真皮和侵入皮下组织,并波及结缔组织,病变界限不清,肿瘤无包膜,含有成熟的、新生的胶原纤维,无髓鞘及有髓鞘的纤维轴索参杂,并可见到成团的雪旺氏细胞,另外肿瘤组织纤维丰富,排列成囊及栅栏状或漩涡状,纤维之间有许多梭形或椭圆形的细胞核。皮肤的神经纤维瘤属 I 型(NF1)神经纤维瘤,椎管内的神经纤维瘤也属于此型。

神经纤维瘤在病理上除了上述的 I 型改变外,发生在颅内的多为 II 型(NF2),显微镜下的特点是:瘤细胞排列松散,纤维无一定走向,细胞间有较多的液体,常有小腔形成。细胞一般不作栅栏或漩涡状排列,瘤细胞的形态变化较多,常为多极性,瘤细胞的境界不清,常有巨核细胞,网状纤维很少。曾有学者认为 II 型是 I 型变异的结果。颅内及椎管内的神经鞘瘤一般生长很慢,恶变罕见,

神经纤维瘤病的临床特点

中枢神经系统

1. 新生物

- (1) 颅和脊神经的雪旺细胞瘤
- (2) 脑膜瘤、脑膜瘤病
- (3) 胶质瘤
 - ① 视束
 - ② 脑干
 - ③ 下丘脑/三脑室
 - ④ 脊髓、常伴有痿
 - ⑤ 弥漫性(罕见)
 - ⑥ 四脑室(罕见)

2. 错构瘤

- (1) 神经胶质的错构瘤
- (2) 脑膜瘤血管瘤病
- (3) 神经鞘病(神经鞘炎)

3. 发育不良

- (1) 导水管狭窄
- (2) 脑灰质异位(到白质区)
- (3) 多微脑回
- (4) 脑回肥厚
- (5) 脊髓空洞
- (6) 脊膜膨出(通常位于侧胸椎旁)
- (7) 脑积水
- (8) 硬脑膜膨出

4. 临床症状

- (1) 智力迟钝
- (2) 癫痫
- (3) 性早熟(青春期早期)

皮肤

1. 皮肤和皮下神经纤维瘤和神经鞘瘤
2. 咖啡豆样雀斑(直径大于 6mm,最大者可达 15mm)
3. 腋窝处小斑块

眼

牛眼征

骨

1. 脊椎侧弯后凸
2. 透亮的人字形骨缝(左>右)
3. 胫骨(腓骨)呈弓形和假性关节炎
4. 带状肋骨
5. 肋骨切迹
6. 椎体后部呈扇形
7. 骨膜的病理改变(骨膜下出血)
8. 局部骨增生、发育不良(蝶骨的发育不良)
9. 骨软化
10. 脊椎裂
11. 巨颅畸形

胃肠道

1. 神经纤维瘤/神经纤维肉瘤
2. 类癌瘤

内分泌

嗜铬细胞瘤

生殖道

1. 神经纤维瘤/神经纤维肉瘤
2. Wilms 瘤

肺

间质性肺纤维化

其他

1. 白血病
 2. 横纹肌肉瘤
-

向颅外转移更罕见。

【临床表现】 本病是一慢性进行性疾病,在婴儿或早期患者,除皮肤有咖啡牛奶斑外,其他症状很少,随着年龄增长而症状逐渐增多,其表现如下:

- (1) 皮肤的咖啡牛奶斑为本病的一个重要体征。呈浅棕色(咖

啡牛奶色),界限清楚、大小不等、呈不规则卵圆形或其他形状的色素斑,多见于躯干或四肢。该斑可随年龄增长而逐渐增多。

(2) 皮肤及皮下的神经纤维瘤,呈针头至桔子大小,数目较多,分布于躯干、面部者为多。

(3) 中枢神经系统:约 30%~40%的病人有神经系统症状,除少数是由胶质增生、血管增生或骨骼畸形所致以外,绝大部分是由于发生在中枢和外周神经上的神经纤维瘤、脑膜瘤、胶质瘤引起,临床上可出现耳鸣、耳聋、头晕、双目失明、突眼、视力下降,还可出现神经根痛、感觉异常、肢体或肌群无力。部分病人可有智力迟钝、惊厥。

(4) 其他器官如骨、肾上腺、生殖系统及血管受侵,可产生相应的临床症状。

【CT 表现】 平扫、增强扫描以及空气脑池造影 CT 扫描对发现神经纤维瘤病人的颅内和脊椎的神经源性肿瘤及其他病变较敏感。平扫时,可发现颅内的各种肿瘤,如听神经瘤、三叉神经瘤、视神经胶质瘤、颅内脑膜瘤、基底节及丘脑胶质瘤以及椎管内一些肿瘤和继发性改变。

1. 神经纤维瘤 在神经纤维瘤病患者中,听神经瘤通常为双侧性,CT 扫描可见双侧桥小脑角区的占位,通常一侧瘤体较大,一侧瘤体较小,其形态可规则或不规整,境界清晰,一般无明显占位效应,病灶密度均匀,与一般性听神经瘤相比极少发生坏死、囊变。增强后,可见肿瘤明显均匀强化,并可见双侧听神经均扩大、增粗、强化明显。骨窗位 CT 可显示内听道扩大、甚至内听道壁的骨质破坏。瘤体较小时,有时 CT 难以显示,此时,应薄层扫描和增强检查方可显示小的听神经瘤。颅内的三叉神经瘤较听神经瘤少,平扫可见中颅凹鞍旁海绵窦区域的实性肿块,可跨颅凹向后生长,形成哑铃状肿块,密度均匀,很少有钙化;增强后,肿块明显强化。其他颅神经的神经纤维瘤根据其发生部位而有其相应表现。

2. 颅内脑膜瘤 神经纤维瘤病患者的脑膜瘤病变,通常为多发,平扫时因一些瘤体密度和脑实质相近,故而有时不易区分。增

强后,肿瘤因明显均一强化,很易和脑实质相区分。此时,瘤体境界清晰,部分肿瘤可见脑膜强化,为“脑膜尾征”。因肿瘤生长极为缓慢,因而肿瘤通常无明显水肿,占位效应不明显。和一般的脑膜瘤相比,其钙化少。

3. 颅内胶质瘤 神经纤维瘤病患者的颅内胶质瘤的发生有一定的部位,即好发于视束、下丘脑、脑干等部位,CT 由于横断层面及颅骨骨性伪影的干扰,有时显示不佳。当这些部位的肿瘤较大时,CT 也能较好显示,表现为均匀或不均匀的等或略低密度病变,境界可清楚或不清楚。视束胶质瘤一般境界清晰,无颅内占位效应;增强后,明显强化或轻度强化,肿瘤较大时鞍上池部分闭塞、额叶受压移位等继发性改变可出现。脑干及下丘脑胶质瘤具有颅内散发胶质瘤特征,肿瘤密度不均匀,可有坏死、囊变、脑室受压、脑干变形、甚至移位;增强后,可见不规则强化,囊变坏死区不强化。

4. 其他 神经纤维瘤病患者的脑膜可增生肥厚,平扫不能显示;增强后,部分病人可示增生、肥厚的脑膜呈线条状高密度影。脑积水时,CT 可很好地发现其脑室扩张的形态、程度。累及眼部时,CT 可显示眼部丛状神经纤维瘤的瘤体、眼球突出、玻璃体扩大、积水,以及眼球出血等异常改变。

脊椎可表现为脊椎侧弯畸形,CT 扫描不如平片观察全面,但 CT 能较细致地显示其椎体、附件、椎间孔的改变,伴发神经纤维瘤时,可见类圆形或哑铃形的等密度软组织肿块。椎间孔扩大,肋骨及椎体可见弧形压迹,严重者,可见压迫性骨质吸收、破坏;增强后,纤维瘤能明显强化。

椎管内的其他肿瘤如脊膜瘤、脊髓的胶质瘤、室管膜瘤以及脊髓空洞症和散发者表现类似。

【MRI 表现】 MRI 因多层面、多角度成象以及较高软组织分辨率和信号变化等特点,能更好地展现神经纤维瘤病的多种病理表现。

1. 颅内神经纤维瘤 颅内神经纤维瘤可发生于第三到第十二对颅神经,但最常见于听神经,其次为三叉神经。听神经瘤常为

双侧, MRI 在横断及冠状层面上可同时显示双侧的听神经瘤, 桥小脑角池被肿瘤组织充填而消失, 肿瘤边界清晰, 常双侧不对称; 较大一侧肿瘤瘤体可推压桥脑和小脑, 出现轻度占位效应, 四脑室变形, 向对侧移位, 肿瘤周边可见薄层水肿带; 肿瘤的信号在 T_1 加权图象上呈等信号, 在 T_2 加权图象上呈高信号, 少数在 T_2 加权上呈略高信号; 双侧听神经也不同程度地增粗, 行 Gd-DTPA 增强后, 肿瘤瘤体及听神经均明显强化。

三叉神经瘤及其他颅神经的神经纤维瘤的 MRI 表现, 除其发生部位与听神经的神经纤维瘤部位不一样外, 其肿瘤的信号变化和增强情况均与之一样。

丛状神经纤维瘤是一个特殊的神经纤维瘤, 由扭曲的雪旺细胞、胶原和一些杂乱的细胞内基质组成, 不转移, 但可以局部侵犯和向心性生长。因此, 它的发展是沿着起源神经或沿脊髓或脑干生长, 可能导致致命的脊髓或脑受压。

眼眶部的丛状神经纤维瘤较常见, 常常通过裂隙向眼眶或同侧海绵窦生长, 这是一个典型的向心性(向中枢性)的生长方式; 同时还可见眶骨的发育不良。

眶部的丛状神经纤维瘤可能伴有牛眼征, 大约有 50% 的病例中可发生。神经纤维瘤可能侵及脉络膜或睫状体或前房角, 可以导致房水流出道阻塞, 眼内压升高的结果导致眼球的扩大及眼的外弹力层消失。

丛状神经纤维瘤在 T_1 加权图象上, 其信号相对于肌肉信号为略高信号, 在 T_2 加权图象上, 呈明显的高信号, 同时在 T_2 加权图象上, 还可见病灶中心部存在着不同的低信号, 可能是由于纤维成分伴有周围的基质。

2. 颅内脑膜瘤 神经纤维瘤病患者的脑膜瘤, 其好发年龄在 30 岁, 而不伴有神经纤维瘤病的患者, 其发病年龄大约是 50 岁。在神经纤维瘤病患者中, 大约 1/4 的脑膜瘤在儿童时就能发现, 在中枢型神经纤维瘤病患者中, 脑膜瘤的发病部位通常不恒定, 但侵犯脉络丛是常见的。和 CT 相比, MRI 在确定脑外肿瘤的部位、肿

瘤的血管、动脉的包绕、静脉窦的侵犯方面明显优于 CT,而 CT 对于发现钙化和骨肥厚则优于 MRI。

神经纤维瘤病患者的颅内脑膜瘤常为多发,也称为脑膜瘤病,其肿瘤的信号特点是和临近的脑白质相比,脑膜瘤通常在 T_1 加权图象上呈低信号,在 T_2 加权图象上呈高信号,而肿瘤信号若和脑灰质相比,在 T_1 加权图象上为低信号到等信号,在 T_2 加权图象上为等信号到高信号。肿瘤的形态为圆或类圆,也有呈扁平形,边缘清晰,周围无明显占位效应,脑水肿不明显,除非肿瘤引起大的回流静脉或矢状窦受阻。行 Gd-DTPA 等顺磁性造影剂增强后,肿瘤呈均匀、明显强化,同时,还可见增生肥厚的脑膜明显强化,呈“尾征”。

3. 胶质瘤 在神经纤维瘤病中,胶质瘤的好发部位是视束,其次是脑干的胶质瘤、下丘脑及三脑室的多形性星形细胞瘤、脊髓的室管膜瘤并常伴有脊髓空洞。大脑、小脑、脊髓的弥漫性胶质瘤是不常见的。胶质瘤在伴有神经纤维瘤病和不伴有神经纤维瘤病患者中,其发生没有年龄上的不同。但先天性的新生物通常比同一类散发性肿瘤的发生要早。

视神经胶质瘤最常发生于儿童。Hope 和 Mulvihill 发现,因神经纤维瘤病住院的儿童中,视神经胶质瘤是最常见新生物。一些学者报道视神经胶质瘤伴发神经纤维瘤病的发生率为 5%~15%,相反,神经纤维瘤病患者伴发视神经胶质瘤的发生率为 6%~58%。但准确地估计它的发生率可能困难,因为在人的一生中,视神经胶质瘤通常发生较早,可能在神经纤维瘤病的特征还没出现时就已发生。

在 MRI 上,视神经胶质瘤表现为增粗的视神经。多数学者认为 MRI 能有效地显示视神经的各段,尤其是颅内部分,而使用 CT 则显示欠佳。肿瘤累及视交叉、视束以及视放射时,也会有相应表现,即对于正常脑实质,在 T_1 加权图象上呈低信号或等信号,在 T_2 加权图象上呈高信号。视交叉和视束的增粗也可能被发现。

MRI 能很好地展现脑干的胶质瘤,准确地定位,且无骨性伪

影,比 CT 明显优越。MRI 能显示瘤体、瘤体中的坏死、血管的包绕、出血、囊变等。行 Gd-DTPA 增强,肿瘤实质区能强化,坏死、囊变区不强化。神经纤维瘤病的胶质瘤和一般散发性脑干胶质瘤无明显区别。

4. 其他 一些研究者还发现,中枢型神经纤维瘤病患者,在脑实质区, T_2 加权图象上可见一些小的斑点状和融合的高信号病灶,而在 CT 上则没有发现这些异常。

它们被发现在苍白球、脑干、小脑、半卵圆区、丘脑、胼胝体。中枢型神经纤维瘤病可能发现在脑白质区有脑灰质异位,在所有的回波序列中,可见异位的脑灰质和皮质区脑灰质相比呈等信号,不过中枢型神经纤维瘤病变通常在 MRI 的 T_2 加权图象上表现为高信号,因此,灰质异位的证据是不可靠的。其他的可能性是典型的胶质细胞灶、血肿、多形性胶质瘤。

局部典型的胶质细胞灶可能起源于一些胶质瘤或者罕见的弥漫性胶质增生。如果局部发现了这些胶质细胞灶,则意味着在将来可能有瘤样新生物生长。磁共振对于早期发现这一转变可能起着重要作用。

在中枢型神经纤维瘤病中,中枢神经系统的发育不良是硬膜的肥厚、导水管的狭窄、脑积水、脑回肥厚、多微脑回、脑膜膨出以及脊髓空洞症,磁共振和使用水溶性造影剂的 CT 扫描诊断与评价脊髓空洞症的价值基本一样或 MRI 略优越于增强 CT。中脑导水管狭窄时,MRI 可显示狭窄的导水管和狭窄上方的脑积水,三脑室呈球状疝出或膨隆、中脑被盖的移位、导水管处可见阻塞的软组织。另外,这些病人在导水管处脑脊液的流空征象消失。

神经纤维瘤病脊椎改变为骨骼的异常及神经纤维瘤。对 29 例患者行脊椎 MRI 检查,其中 23 例发现异常。骨骼异常 10 例,包括脊椎侧弯、脊椎后凸、椎体压缩、扁平颅底。脊椎侧弯在胸段呈典型的突然弯曲,可有硬膜囊扩大及病变部位椎体后缘凹陷,脊膜膨出及假性脊膜膨出。其中多发性神经纤维瘤常可侵犯神经根,增强检查呈现强化,在横断图象上呈典型的哑铃状。

【鉴别诊断】

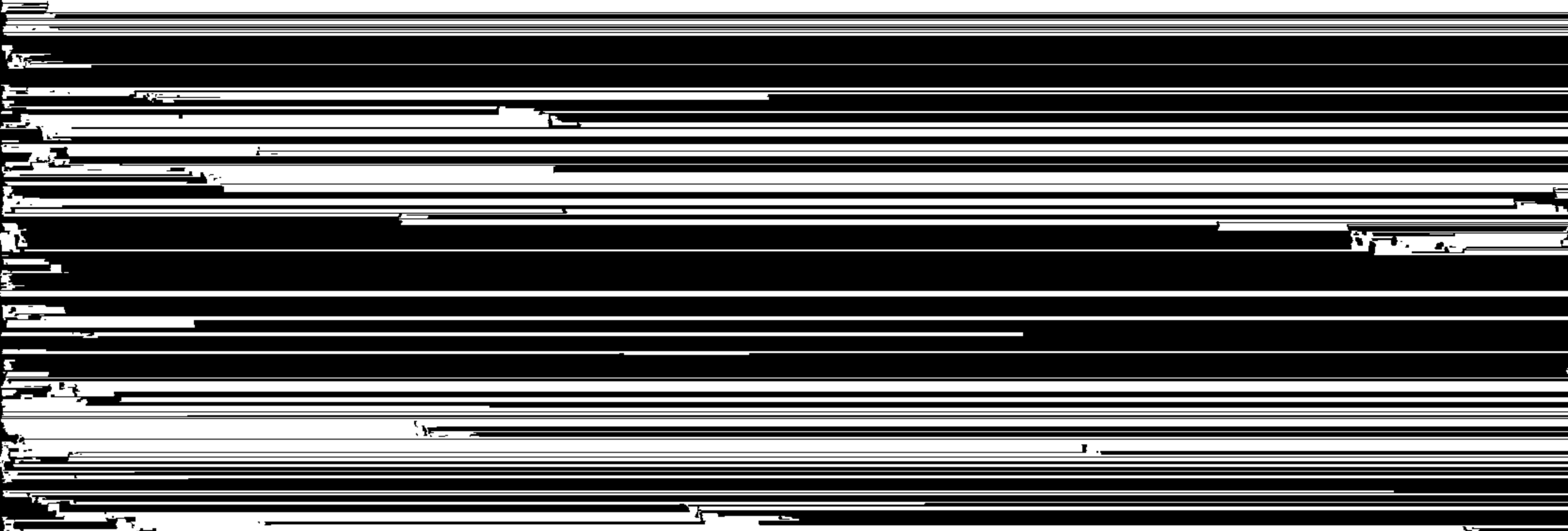
1. 神经纤维瘤病和桥小脑角区病变鉴别 即单纯的听神经瘤、脑膜瘤、蛛网膜囊肿等,单纯的听神经瘤一般为单侧发病,易于囊变,而神经纤维瘤病患者的听神经瘤常为双侧发病;另外,神经纤维病患者还有其他病变发现,皮肤可见雀斑、色素痣等改变,故而这些改变有助于鉴别。脑膜瘤发生于桥小脑角时,其鉴别为:(1)脑膜瘤在 T_2 加权图象上绝大多数信号同脑灰质一致为等信号,而神经纤维瘤则为高信号;(2)脑膜瘤一般不累及内听道,神经纤维瘤病的听神经瘤,CT 可发现内听道扩大甚至破坏,MRI 可显示听神经的增粗,故而易鉴别;蛛网膜囊肿,一般密度较低,在 CT 上为水样密度或略高密度,在 MRI 上,蛛网膜囊肿的信号同水的信号变化一致。增强后,无论 CT 或 MRI 均不强化或囊壁轻度强化,易鉴别。

2. 神经纤维瘤病的多发性脑膜瘤和脑内转移瘤鉴别 两者均可在颅内形成多发占位病变,但前者一般无明显占位效应,周围无明显脑水肿,而后者可有明显脑水肿;增强后,一般前者均匀明显强化,而后者可表现多种形式强化,可为圆形、环形、不规则形等形式强化;两者的病史也有助于鉴别诊断。

3. 和颅内其他肿瘤的鉴别 颅内胶质瘤发生于脑实质常见,神经纤维瘤病患者的发病年龄一般较年轻,胶质瘤有其好发部位如视束、脑干等,前者无特殊病因及临床皮肤症状,而后者可见皮肤雀斑、色素痣等皮肤改变,脑部也可见一些发育不良征象如脑积水、导水管梗阻、脑回肥厚等,有助于鉴别诊断。

第三节 结节性硬化

结节性硬化首先被 Recklinghausen 用于描述一个患有多发性心脏横纹肌瘤和多发脑部硬化灶的新生儿。随后 Bourneville 用这一名称描述脑皮层病变;Balzer 和 Menetrier 用这个术语描述该疾患皮肤的皮脂腺瘤,而 Pringle 指出这个皮肤的异常表现常伴有智



结节性硬化

中枢神经系统

1. 神经病理学改变
 - (1) 皮质结节
 - (2) 脑白质内簇状异位巨细胞
 - (3) 室管膜下结节
 - (4) 巨细胞星形细胞瘤
2. 临床症状
 - (1) 癫痫
 - (2) 智力迟钝

皮肤

1. 面部皮脂腺瘤(血管纤维瘤)
2. 黑色素斑
3. 鲨鱼皮样斑
4. 双侧指(趾)甲纤维瘤

眼

晶状体瘤(错构瘤)

心脏

心脏横纹肌瘤

肾

1. 血管平滑肌脂肪瘤
2. 上皮样囊肿

肺

淋巴管肌瘤病

骨骼

1. 颅盖内板或板障、脊椎、骨盆骨化
2. 指(趾)骨囊肿(破骨细胞的活动)手>脚
3. 跖骨的骨膜新骨

其他

1. 脾血管瘤
 2. 脾的组织细胞增生
 3. 肝错构瘤
 4. 肠系膜、小肠、胰、肾上腺、甲状腺的错构瘤
- (以上所有疾病都比较少)
-

2. 脑白质异常 脑白质内含有异位、簇状的巨细胞,这些细胞在皮层的结节内也可发现。它们的排列方向呈放射状分布、浸润,从脑室的室管膜到正常的皮层或皮层结节。这种放射状排列形式可能特别容易在额叶出现,因为该部位是簇状异位细胞的好发部位,髓鞘化的缺失和一个分化良好的类纤维神经胶质增生在异位细胞小岛处可能会出现。

3. 室管膜下结节 常发生在尾状核的表面,最常出现在丘纹沟、室间孔层面,较常出现在三、四脑室以及 sylvius 脚处。它位于室管膜下,向脑室内生长,使室管膜层上抬,但和临近的室管膜相连。在脑室表面,它的外貌象一个蜡烛滴效应(candle-guttering effect)。这个部位在组织学上,常为巨大的星形细胞类型。不像皮层结节和白质内异位的细胞丛,室管膜下结节组织学上总是可见一些钙化。

4. 室管膜下巨细胞星形细胞瘤 结节性硬化病人,室管膜下和脑室内的星形细胞瘤的发生率为 1.7%~10%,这种肿瘤起源于室管膜结节的巨大星形细胞。在室间孔附近易发现。这个部位说明了在临床上易产生阻塞性脑积水,从而易引起临床注意。在组织学上显示活动性恶性生长的证据较少。这种肿瘤生物学行为表现为持续性良性肿瘤外貌,即缓慢生长,渐渐地产生阻塞性脑积水症状。像室管膜下结节一样,它们通常有钙化。在该处,血管可以扩张很大,而其他脑内肿瘤很少有这些特征,如恶性巨细胞瘤、室管膜瘤、原纤维型星形细胞瘤、大脑半球的弥漫性胶质瘤病。

【临床表现】 本病的临床表现主要为:智力低下、惊厥、面部皮脂腺瘤和包括脑在内的各器官的肿瘤,其症状出现频率和严重程度随发病年龄而不同。

1. 智力低下 其程度有不同,约 1/3 患儿可保持智力正常;少数患儿在 1~2 岁时智能发育正常,逐渐表现语言发育和智能落后,到 8~14 岁智力明显衰退。

2. 惊厥 为本病重要表现,约 80%~90%的病儿有此表现,多在 2 岁以内发病,开始时常为婴儿痉挛样发作,或小运动型发

作,随着年龄增长,逐渐变成局限性发作或大发作,用抗癫痫药很难控制,有时死于癫痫持续状态。

3. 面部皮脂腺瘤 80%患者可见到,但婴儿时期常不表现,多在2~6岁时才开始出现,逐渐增多,青春期最明显。常呈肉红色或稍白的丘疹结节,在鼻旁、面颊和颌部最多,左右对称为其特点。

4. 其他 在躯干及四肢还可出现色素脱失斑,20%~50%的病人皮肤可见鲨鱼皮样斑。

颅内肿瘤不常发生。如果不长在室间孔附近,并不引起颅内压增高。约半数患儿发生视网膜晶体瘤,视网膜透明变性或囊性结节也较常见。皮肤、肺、肾、骨和心脏也可能出现肿瘤。此外,还发现本病患者中有多种内分泌异常。

【CT表现】

1. 皮层结节 CT平扫时,尤其是在高分辨率CT扫描图象上,可见扩大的脑皮层,脑回扩大、增宽,皮层结节呈低密度。钙化不常见。增强检查,该皮层结节一般不增强。

2. 脑白质内异位细胞簇 一般CT平扫对这一改变无异常发现,但高分辨率CT在皮髓质交界区或更弥漫的脑白质区可见一些更低密度区。

3. 室管膜下结节 CT平扫可见室管膜下脑室边缘有多个结节状阴影,结节可大小不等,部分结节显示高密度钙化,50%以上病例为双侧对称呈多发性。这些结节的钙化甚至在头颅平片也可见到。增强扫描室管膜下结节更为清晰,还可发现平扫未能显示的结节。结节非钙化部分可强化。

4. 室管膜下巨细胞型星形细胞瘤 CT平扫可见其底紧连室管膜,向脑室内生长的软组织肿块,瘤体一般为等密度,坏死囊变部分为低密度,钙化部分为高密度,肿瘤边界清晰,呈良性肿瘤外观。增强后,肿瘤能中等程度强化,坏死及钙化部分不强化。同时,还可见室管膜下的其他结节。

5. 其他改变 结节性硬化病人可有不同程度的脑沟增宽等脑萎缩表现,病变阻塞室间孔时,可见一侧脑室积水或双侧脑室积

水表现。

【MRI表现】

1. 皮层结节 显示和准确地描述皮层结节的病理特征,MRI比CT敏感。在大体病理中见到的脑回增宽以及皮层结节也可在 T_1 加权图象上显示,其信号和脑实质相比,肥厚脑回的局部区域可呈低信号,而在 T_2 加权图象上,这些区域则呈高信号。这些区域的异常信号,可能是皮层结节中致密的胶质增生和溶解的髓鞘的缘故,故而增强检查时,皮层结节一般不出现强化。一些研究者发现,MRI上发现的脑皮层结节和临床的严重程度有关联,因此,他们建议,使用MRI可预测临床症状的轻重程度。

2. 脑白质内异位的细胞簇 在MRI的 T_1 加权图象上显示不佳,在 T_2 加权图象上表现为脑白质中的异常高信号,更具特征的是MRI的 T_2 加权图象可以展现脑白质区呈放射状排列的高信号带,这些高信号带可能是由异位在白质区的细胞团所造成,也可能和髓鞘的缺失和神经胶质增生有关。

3. 室管膜下结节 在MRI上,横断的室间孔层面最易显示室管膜下结节,结节的钙化部分呈低信号,非钙化部分呈中等信号;在 T_2 加权图象上,除钙化部分外,都呈高信号表现;行Gd-DTPA增强后,结节可增强,甚至平扫未发现的结节也可显示,增强后,结节可因钙化的程度出现不同形式强化,如环形、圆形、斑状等。

4. 室管膜下巨细胞星形细胞瘤 在MRI的 T_1 加权图象上呈等信号,其中的钙化为低信号,在 T_2 加权图象上,肿瘤呈明显高信号。巨细胞星形细胞瘤一般和室管膜结节鉴别点为:(1)前者在 T_2 加权图象上为异常高信号;(2)前者体积大。尽管进一步进行研究是必要的,但使用MRI对于发现室管膜下结节转变将是敏感的。巨细胞星形细胞瘤仅仅在出现临床症状、有阻塞性脑积水时,才使用外科手术切除。无症状的病变,而在MRI或CT上有巨细胞星形细胞瘤的特征时,应临床监测,每年或每隔一年用MRI或CT扫描监测。而另一些学者则主张尽早外科手术。

5. 其他 结节性硬化病人,在 MRI 上可发现脑室的扩大,常常是非特异性的征象,另还可见脑萎缩,或发育不良等其他改变。

MRI 可以清晰而敏感地描绘出结节性硬化病人的四种主要脑内病理特征;CT 能很敏感地发现室管膜下结节的钙化。但这种钙化,并不影响 MRI 发现这些结节。MRI 对于区别巨细胞型星形细胞瘤和室管膜下结节可能和 CT 一样敏感,但是,为了更精确地得出一些结论,其他的研究也是必要的。MRI 对于发现皮层结节比 CT 更准确和敏感。皮层结节的数量增加可能反映临床上病情轻重,而异位在白质区的细胞簇的放射状排列是结节性硬化在 MRI 上的又一个特征。

【鉴别诊断】

1. 和脑囊虫病鉴别 脑囊虫病在脑内可形成弧形或斑块状钙化和囊虫结节,但一般钙化出现在脑实质内,不像结节性硬化钙化发生在室管膜下结节,其他病史及临床表现也有助于鉴别诊断。

2. 和室管膜瘤鉴别 室管膜瘤在 MRI 的 T_2 加权图象上也呈高信号,但结节性硬化的室管膜下星形细胞瘤一般在 T_2 加权图象上为异常高信号,还可在室管膜下发现其他结节是结节性硬化疾患的一个佐证;巨细胞星形细胞瘤一般发生在室间孔附近,易引起脑积水。尽管如此,但此两种肿瘤的鉴别有时较困难。

第四节 脑颜面血管瘤病

脑颜面血管瘤病(encephalotrigeminal angiomatosis)实为脑三叉血管瘤病,又名软脑膜血管瘤病或 Sturge-Weber 综合征。1879 年,Sturge 描述一个癫痫病人伴有面部色素痣,同侧突眼和对侧偏瘫,他推断,这种神经性综合征在脑部可能是由于痣样物的形成,类似于面部的色素痣。继而 Kalischer 描述了同侧脑膜血管瘤;1910 年,Durk 首先报道了该病变的脑部钙化,继而 Weber 等用 X 线平片描述了典型的灰质团的钙化并有颅内皮层钙化。

该病很少有家族发病史,可能偶然有遗传因素,表现为常染色

体显性遗传,但大多数可能为散发,无种族差异和性别差异。

【病理】 脑颜面血管瘤病的表现可用下表概括之。Alexander 和 Norman 认为本病有两个基本的病理特征,其一为面部的皮肤血管痣,通常发生于上眼裂和眶上区;二为软脑膜的血管瘤病,通常发生在同侧的顶枕区。可不同程度地向额叶及颞叶延伸。另外,眼部脉络膜的血管瘤病也常发生。皮肤血管病变为毛细血管瘤。脑部血管瘤瘤体可为小静脉型或毛细血管型。由于长期供血障碍与瘤体挤压,局部脑细胞呈层状坏死、胶质增生及钙盐沉积。血管瘤下的脑皮层局限性萎缩,邻近脑室代偿性扩张。

血管瘤的血管类似于胚胎类型的毛细血管,但缺乏弹力层和肌纤维鞘。自从出生后,由于血流灌注,因压力作用血管产生分支,眼脉络膜的血管瘤和同侧软脑膜血管瘤病可导致眼球内压上升,从而导致牛眼(先天性白瞳症),大约发生于 1/3 的病人。脑部神经病理学改变是软脑膜的血管瘤、皮层硬化、偏侧萎缩、脑实质内斑状胶质增生和脱髓鞘变性。

软脑膜血管瘤是由薄壁的静脉型血管形成,其血管直径为 150 μm ,一般位于软脑膜表面,而很少穿过脑灰质,但少数扭曲的血管在脑皮层非钙化的区域被发现,可出现脑膜动脉内膜下的钙化。

位于软脑膜血管瘤病变下的皮层钙化一般很少伸展到脑白质内;不过,这种钙化可以广泛扩张,向颞叶及两侧延伸。脑实质内的钙化可以继发皮层的缺氧,可因血管瘤病中软脑膜血管内血液的淤滞引起或是由于一些血管的通透性异常而引起,这个钙化的过程是个非常缓慢的阶段,大约需 20 年时间才能进入静止期。

脑皮层的钙化和血管异常引起的脑实质的缺氧以及白质内胶质增生、缺血性改变、脱髓鞘变等一系列改变,引起脑功能紊乱,引起大脑实质发生不同程度的萎缩。一般这种萎缩性变化局限于患侧,但常超出皮层钙化的区域。

【临床表现】

(1) 额面部血管瘤:出生时即有,最常见于三叉神经眼支的分

Sturge-Weber 综合征

中枢神经系统

1. 神经病理学

- (1) 软脑膜血管瘤
- (2) 脑实质钙化
- (3) 萎缩
- (4) 脑皮质和白质胶质增生、缺血性损害、脱髓鞘改变
- (5) 脉络丛血管瘤
- (6) 垂体和神经性下丘脑的血管瘤

2. 临床症状

- (1) 癫痫
- (2) 同侧偏盲
- (3) 半身感觉缺失
- (4) 半身麻痹
- (5) 智力迟钝
- (6) 蛛网膜下腔出血(罕见)

皮肤

血管痣,常发生在眼裂和(或)上眼眶区

眼部

眼的脉络膜血管瘤病/牛眼征

其他

肾、脾、卵巢、肾上腺、甲状腺、胰腺、心脏

血管瘤、四肢末端肢端肥大

布区,也可见于唇舌或他处皮肤。血管瘤略高出皮肤,呈紫红色,位于颅内血管瘤的同侧,偶可位于对侧。

(2) 癫痫发作:为主要临床表现,大约 90% 的病人都有该症状,可为单纯部分性发作或全身性强直一阵挛发作。

(3) 智能减退:大约多于 50% 的病人有智能减退及精神障碍。

(4) 神经障碍:软脑膜血管瘤的对侧常有偏瘫、偏身感觉障碍和同向偏盲等局部定位体征,大约有 2/3 的患者可出现此症状。

(5) 少数病人在额面血管瘤同侧可合并青光眼与眼球突出。还可合并隐睾、脊柱裂等先天性畸形。

(6) 脑内和蛛网膜下腔出血罕见。

【CT 表现】

(1) 大脑半球的萎缩:通常发生于额面血管瘤的同侧,以顶枕区或额顶区最多见而明显,局部脑沟明显加深、增宽,蛛网膜下腔扩大,伴侧裂池及纵裂池扩大。脑萎缩的范围,通常较广泛,超过了软脑膜血管瘤和皮层钙化的范围,这可能是由于血管的异常引起脑实质内钙盐的贮存及缺氧,使脑实质结构紊乱的缘故。

(2) 脑回状钙化:为该病特征性表现。早期一般 X 线平片不能看到这些钙化,直到这种钙化发生至少 1~2 年后才可看见。在早期,CT 能发现这些钙化,即为在局限性脑萎缩的皮层下可见花纹状钙化影,迂曲致密,软廓似脑回。

(3) 增强检查:钙化灶的周围及钙化区可见明显强化,但如钙化较多,则增强现象往往被掩盖,需仔细观察才可分辨出非钙化区的强化,如有同侧脑室内脉络丛的血管瘤病时,增强后,可显示脉络丛的血管瘤明显强化。

【MRI 表现】

(1) 大脑半球的脑萎缩:MRI 显示脑萎缩的能力和 CT 相同或更优越于 CT。可见患侧脑池扩大、增宽,同侧侧脑室也代偿扩大,中线结构及大脑镰轻度向患侧移位,患侧蛛网膜下腔扩大等,还可看到因脑萎缩而引起的继发征象,岩骨边缘的上抬及矢状窦移位等。

(2) MRI 显示大脑皮层的钙化不如 CT 敏感,尤其对小的钙化易遗漏。在 MRI 上,皮层的大量钙化是薄的、葡行的低信号灶,即在 T_1 和 T_2 加权图象上均呈低信号,在长 TR、长 TE 序列(T_2 WI)中显示最好。这可能是由于在高信号的脑脊液和高信号异常的脑实质内增加了对比,使得低信号的皮层钙化易显示的缘故。

(3) MRI 在显示无信号的皮层下脑回状钙化的同时,还可特

征性显示流空的小静脉瘤灶。即无钙化的患者皮层下流空的低信号,呈蚯蚓状排列,此为软脑膜血管瘤的征象。当这些病人伴发脉络丛的静脉血管瘤时,由于正常的脉络丛被薄壁的毛细血管与静脉取代,而形成海绵状血管瘤,位于脑颜面血管瘤的同侧,由于其血流较慢及静脉淤滞,引起偶数回波复相现象,在 T_2 加权图象上呈高信号,最多见于同侧的侧脑室脉络丛。

(4) 白质内胶质增生、缺血性改变、进行性脱髓鞘可被 MRI 发现,而 CT 较难发现。在 MRI 的长 TR 序列上,表现为脑实质内的高信号病灶。

【鉴别诊断】 脑回状钙化在胶质瘤、梗塞、化脓性脑膜炎、病毒性脑炎、骨化性脑病、白血病、骨骼的放射治疗后、蛛网膜下脂肪等一系列疾患中均可发现。而颅脑半球的高度萎缩是 Sturge-Weber 综合征的特点,结合病史和临床表现不难和其他疾病鉴别。

第五节 视网膜小脑血管瘤病

视网膜小脑血管瘤病(retino-cerebellar angiomatosis)是一个家族遗传性疾病,以小脑的血管母细胞瘤伴发视网膜血管瘤为特征。该病被科学地认识经历了一个漫长的过程。Panas 和 Remy 首先报道一个视网膜血管母细胞瘤,但他们没有认识这个基本病变。Fushs 诊断本病为一个动-静脉畸形;Collins 则把该病归为遗传类疾病,描述为毛细血管痣。Von Hippel 认为视网膜病变为血管母细胞瘤。Jackson 和早期其他一些研究者报道为囊状的、血管性的肿瘤,侵犯几个器官。Lindau 认为该病是一个视网膜、小脑和内脏的血管瘤病,有一个明确的症状。故本病又称为 Von Hippel-Lindau 病,简称 VHL。它也被认为是中枢神经系统的血管瘤病,呈常染色体显性遗传,伴有不完全的外显率,其发生无性别差异。

【病理学】 视网膜小脑血管瘤病(以下称 VHL)特点是在许多不同的身体部位影响血管系统(见下表)。

视网膜小脑血管瘤病

中枢神经系统

1. 神经病理学

- (1) 小脑血管母细胞瘤
- (2) 蚓部或脊髓的血管母细胞瘤(不常见)
- (3) 幕上血管母细胞瘤(罕见)

2. 临床表现

- (1) 颅内压增高
- (2) 小脑功能紊乱
- (3) 蛛网膜下腔出血
- (4) 红细胞增多症(继发于血管母细胞瘤、肾细胞癌或嗜铬细胞瘤)

皮肤

皮肤和粘膜痣

眼部

视网膜血管母细胞瘤/牛眼征

肾

肾细胞癌、肾囊肿

内分泌系统

嗜铬细胞瘤

胰

胰腺囊肿、胰腺恶性肿瘤(不常见)

VHL 诊断的建立,一般在中枢神经系统(CNS)有多个血管母细胞瘤,或 CNS 的一个血管母细胞瘤和在内脏伴发血管母细胞瘤,或者是 CNS 的一个血管母细胞瘤加上有内脏血管母细胞瘤病变的一个表现和一个已知的家族病史的基础上完成。

CNS 的血管母细胞瘤好发于小脑半球,很少发生于蚓部和脊髓。VHL 通常可出现 CNS 的小脑血管母细胞瘤、视网膜的血管母细胞瘤、肾细胞癌、嗜铬细胞瘤等。患者最常见的死亡原因是小脑的血管母细胞瘤和肾细胞癌。

在 VHL 患者中,50%~70%的病人,可伴有视网膜血管母细胞瘤;1/3~2/3 的病人为多发病变,双侧发病者占 20%~50%。直

接眼底镜从基底部周边可见来回往复搏动肿块,并可见传入动脉和输出静脉扩张。肿瘤可钙化或骨化,并可伴有炎症、出血、视网膜剥离、青光眼、白内障、葡萄膜炎。

在 VHL 患者中,肾细胞癌的发生率为 25%~38%;嗜铬细胞瘤的发生率为 10%,通常为双侧。Horton 的系列研究表明,患肾细胞癌的病人,其中有一半可发生转移。

小脑血管母细胞瘤病人伴发 VHL 的发生率为 35%~60%,而 VHL 病人伴发小脑血管母细胞瘤则为 10%~40%。在 VHL 病人中,多发性小脑血管母细胞瘤的发病率为 10%。小脑血管母细胞瘤占脑部肿瘤的 1%~2%。占后颅窝肿瘤的 7%~10%。在有 VHL 病变的病人中,小脑血管母细胞瘤的发病年龄较年轻,高峰年龄为 32 岁。在没有 VHL 这一综合征病人中,其发病年龄较晚,为 50~60 岁。肿瘤通常为一个充满液体的大囊或许多不同大小的小囊,周围为一个血管结节,在这种情况下,肿瘤被结合成囊壁,成为一个壁结节;不过肿瘤为实体性的大约占 20%,血管结节是由正常的毛细血管和血管间的组织(肿瘤细胞和网状纤维)组成。在组织学上与转移的肾细胞癌的鉴别通常是困难的。富含蛋白的液体可以积聚在这些网状组织网眼中,随着这种液体增加,网状组织膨胀、撕裂,于是出现小囊,随着囊的互相融合而形成大囊。如果肿瘤位于小脑表面,可达软脑膜表面。它常位于小脑半球的后侧面,但常常侵及蚓部。有明显扩大的输入和输出皮层的血管是一个特点。由小脑血管母细胞瘤向远处转移还没见报道。

血管母细胞瘤可以发生于脊髓,尤其在富含血管的后髓区,常见于下颈及下胸部。脊髓血管母细胞瘤患者 80%伴有脊髓空洞症(syringomyelia),病变一般位于髓内,很少位于脊神经根和髓外。

幕上的血管母细胞瘤非常罕见。在不常见的位置,肿瘤常常是实性多于囊性。

【临床表现】

(1) 小脑血管母细胞瘤的临床表现与一般小脑肿瘤相同,起病后常有头痛、呕吐、眩晕及视力减退等颅内压增高的征象。然后

逐渐出现眼球震颤及小脑性共济失调。

(2) 视网膜血管瘤位于视网膜周边部,可为单发,少数双眼底均有。可出现视网膜剥离、出血、视力下降乃至失明。

(3) 血管母细胞瘤位于幕上者可引起癫痫发作、偏瘫、失语、感觉障碍或视野缺损等大脑半球定位体征。

(4) 脊髓的血管母细胞瘤并脊髓空洞形成可引起一系列临床表现,如节段性分离性感觉障碍等。

(5) 部分病人有皮肤痣、牛奶咖啡色素斑等皮肤病变,少数病人可出现肝、肾、胰及附睾囊肿、肾癌、嗜铬细胞瘤等。

【CT表现】

(1) 小脑病变:小脑血管母细胞瘤多数位于小脑半球,少数位于小脑下蚓部。由于肿瘤多数为囊性,故CT平扫时呈现为均匀的低密度灶。囊液富含蛋白或出血,CT值约为 $10\sim 20\text{Hu}$,其密度高于脑脊液。囊壁边界清楚,常可见一个小的壁结节,结节密度呈等密度或稍低密度。少数病例仅可见一个低密度的囊性病変而不见壁结节。部分血管母细胞瘤为实体病变,CT平扫则为等密度或略高密度均匀一致的病灶。瘤体一般位于小脑半球,但可累及小脑蚓部。瘤体因有占位效应,可使四脑室向对侧移位、四脑室变形,严重者引起梗阻性脑积水。

增强后,囊性病変不强化或有轻微强化,而囊性病灶边缘的壁结节明显强化,病灶外常有一根或数根较粗大的血管伸入病灶,少数囊壁也可增强。囊壁不增强或轻微增强者,提示囊壁为神经胶质纤维所构成,手术时切除壁结节即可。囊壁明显增强者,提示此肿瘤原为实质性,囊腔为坏死、囊变所致,手术时必须切除壁结节和整个囊壁。部分病灶无壁结节或多个壁结节。实质性病灶增强后,整个病灶一般呈均匀一致的明显强化,但也可呈不均匀强化,可能是病灶中存在囊变、坏死区域。

病灶一般呈圆形或类圆形,多数病灶边缘清楚锐利,轮廓光滑圆整,少数较小的实质性病灶边缘与正常结构分界不清,除极少数病灶外,病灶周围一般不见水肿所造成的低密度带。

(2) 多发性血管母细胞瘤:由于肿瘤不局限于小脑可向大脑侵犯,其常常为实质性病灶,平扫为多个圆形或类圆形病灶,增强后病灶明显强化,有时,很难和转移性肿瘤相区别。多发性囊性病灶也可见,但较实性病灶少。

(3) 眼部:视网膜血管母细胞瘤,CT 可显示肿块,但早期 CT 很少能发现病灶中的钙化,增强效果也不明显,可能是由于未治疗的病变产生的炎性渗出物、出血、视网膜剥离、青光眼、白内障、葡萄膜炎的缘故。

(4) 脊髓:脊髓的血管母细胞瘤发病较少,一般位于下颈及下胸部,由于肿瘤 80% 伴发脊髓空洞症,CT 平扫时,显示脊髓增粗,蛛网膜下腔缩小,肿瘤呈中心密度低,周围可见等密度环,平扫很难区分肿瘤的原发部位和脊髓空洞,增强后,肿瘤区可见环形或均匀强化,而脊髓空洞区域则不见强化现象。由于肿瘤引起的脊髓空洞内的囊性液体含蛋白等有形成分较多,故其空洞内液体密度高于蛛网膜下腔脑脊液密度。

(5) 其他:体部可发现肝、肾、肾上腺的囊肿和癌等的 CT 征象。

【MRI 表现】 磁共振成象由于不受后颅窝骨伪影的影响,且能三维成象,软组织分辨率高,用于显示小脑病变明显优于 CT,对发现小的实质性肿瘤的供血血管、壁结节等具有明显的优越性。

CNS 的血管母细胞瘤的血管结节(壁结节)在 SE 序列的 T_1 加权图象上为低信号到等信号,在 T_2 加权图象上呈高信号。准确地发现这些壁结节有助于外科在术前和术中计划切除这个结节而不是囊。血管母细胞瘤的囊液,因其成分含蛋白较脑脊液高,因而在 T_1 加权图象上,其信号为低信号到等信号,少数囊性病变或实性病灶并发出血时,红细胞破坏和血红蛋白变成正铁血蛋白之后,在 T_1 加权图象上呈高信号;而在质子密度和 T_2 加权图象上呈明显高信号,这是由于蛋白液体和正铁血蛋白缩短了 T_1 和 T_2 值的缘故。与脑脊液相比,其 T_1 加权图象信号高于脑脊液信号,而 T_2 加权图象其信号也高于脑脊液。肿瘤血管在 MRI 图象上位于

病灶中心或周围一侧,呈蛇形迂曲的条状无信号区,这是扩张、增粗的病理血管,因流空效应,在 T_1 和 T_2 加权图象上均表现为信号丧失,即低信号或无信号。

当血红蛋白为吞噬细胞吞噬并变成含铁血黄素沉积于囊壁或实质病灶边缘时,囊壁或实质性病灶的边缘在 T_2 加权图象上可呈现为低信号区(以高场强 MRI 显示更佳)。

实质性病灶在 T_1 加权图象上呈等信号,在质子密度和 T_2 加权图象上呈高信号。

肿瘤一般呈圆形或类圆形,大多数病灶边缘清楚锐利,轮廓光滑圆整,少数实质性病灶边界不清,病灶周围无水肿带。肿瘤较大时可引起四脑室变形、移位甚至阻塞,可见幕上脑室积水、扩大。

行 Gd-DTPA 等顺磁性造影剂增强后,可见壁结节明显强化,囊壁可有轻、中度强化或不强化,而囊腔一般不强化。实质性病灶增强后明显强化,有时可见扩张增粗的肿瘤血管强化后,呈条状高信号带伸入病灶。

多发性血管母细胞瘤可表现脑内(小脑、大脑)广泛分布的实质性或囊性病灶,平扫时 T_1 加权图象为等信号, T_2 加权图象为高信号,周围无明显水肿,增强后,实质性病灶明显均匀强化。囊性者不强化或仅有囊壁强化。

在脊髓,MRI 对这种肿瘤的囊腔的显示特点是边界不清、信号不均匀、与脑脊液信号不同,这是由于肿瘤导致 T_1 和 T_2 弛豫时间延长的缘故。相比之下,单纯的脊髓空洞其脊髓空洞区信号和脑脊液信号基本一致,且边缘清晰。

【诊断及鉴别诊断】 VHL 综合症以多部位发病为特点,其各部位的发病年龄也有一些特点,即视网膜母细胞瘤的好发年龄为 21 岁(8~67 岁),小脑血管母细胞瘤的发病为 32 岁(9~62 岁),肾细胞瘤的发病年龄为 43 岁(31~69 岁),嗜铬细胞瘤为 25 岁(10~56 岁)。

小脑血管母细胞瘤通常好发于小脑半球,很少累及蚓部,其典型的 CT 表现为囊性病灶伴壁结节强化,而 MRI 更优于 CT,可见

典型的大囊腔、小的壁结节和肿瘤血管,尤其是 MRI 发现血管母细胞瘤扩张的血管,可作为鉴别诊断的一个特征。

小脑的血管母细胞瘤主要和后颅凹几种囊性病变相鉴别:

(1) 囊性星形胶质细胞瘤:在 CT 图象上,肿瘤可有钙化,且边界不清楚。

(2) 髓母细胞瘤:一般仅位于小脑蚓部,发病年龄轻,实性多,囊性少,一般无壁结节,无肿瘤血管可见。

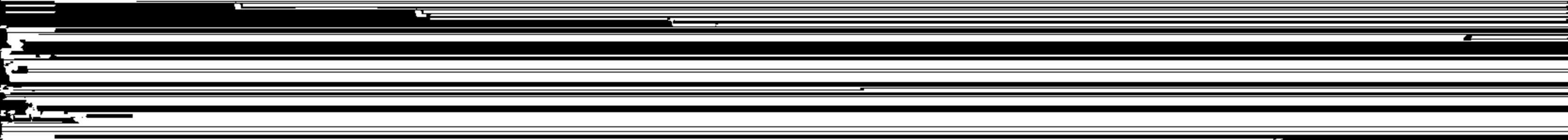
(3) 蛛网膜囊肿:为脑外占位,CT 示密度低;MRI 示长 T_1 、长 T_2 信号,增强后不强化。

(4) 脑脓肿:常有感染病史,增强后脓肿壁有环形强化,无肿瘤血管。

(5) 转移瘤:一般有明显占位效应,可引起明显脑水肿,有时可找到原发瘤。

(6) 脑膜瘤:脑外实性占位, T_2 加权图象一般为等信号。而血管母细胞瘤为脑内占位,一般 T_2 加权图象上为高信号。

(王中秋 施增儒)



29. William GB et al. MRI of the Brain I : Non-Neoplastic Disease. Reven Press, New York, 1991
30. Michael BZ et al. MRI of the Brain I : Non-Neoplastic Disease. Reven Press, New York, 1991
31. Rosalind BD et al. Pediatric MRI. Raven Press, New York, 1991
32. Byrd SE et al. Computed tomography in the evaluation of encephaloceles in infants and children. J Comput Asst Tomogr, 1978, 2:81
33. Rapport RL et al. Anterior encephalocele. J Neurosurg, 1981, 54:213
34. Tardieu M et al. A treatable cause of progressive encephalopathy. Pediatrics, 1981, 68:198
35. Ohno K et al. Lissencephaly (agyria) on computed tomography. J Comput Asst Tomogr, 1979, 3:92
36. Garg BP. Colpocephaly. An error of morphogenesis? Arch Neurol, 1982, 39:242
37. Demyer W. Megalencephaly in children. Clinical syndromes, genetic patterns and differential diagnosis from other causes of megalencephaly. Neurology, 1972, 22:634
38. Singer WD et al. The value of neuroradiology in infantile spasms. J Pediatrics, 1982, 100:47
39. Cuibert TF et al. Agenesis of the corpus callosum. J Neuroradiology, 1982, 9:135
40. Fitz CR. Midline anomalies of the brain and spine. Radio Clin Nor Am, 1982, 20:95
41. Burck V et al. Holoprosencephaly in monozygotic twins clinical and computer tomographic findings. Am J Med Genet, 1981, 9:13
42. Derakshan J et al. Holoprosencephaly. Computerized tomographic and pneumographic findings with anatomic correlation. Arch Neurol, 1980, 37:55
43. O'Duyer JA et al. Radiologic features of septo-optic dysplasia: de Morsier Syndrome. AJNR, 1980, 1:443
44. Masden JC et al. Dandy-Walker syndrome studied by computed tomography and pneumoencephalography. Radiology, 1983, 147:109
45. Raybaud C. Cystic malformations of the posterior fossa: abnormalities associated with the development of the roof of the fourth ventricle. J Neuroradiol, 1982, 9:103
46. Korosue K et al. Arachnoid cyst of fourth ventricle manifesting normal pressure hydrocephalus. Neurosurg, 1983, 12:108
47. Bamberger BC. The Chiari I malformation: Arnold Chiari of the literature. J Neuroradiol, 1982, 9:47
48. Di Lorenzo N et al. Arnold-Chiari malformation detected by unenhanced multiplanar CT scan. Surg Neurol, 1981, 16:340
49. Weisberg L et al. Computed tomographic findings in the Arnold Chiari type I mal-

formation. *Comput Tomogr*, 1981, 5:1

50. Bronen RA et al. MRI of temporal lobe: normal variations, with special reference epilepsy. *Magnetic Resonance Imaging*, 1991, 9(4):501
51. Brooks BS et al. MR imaging in patients with intractable complex partial epileptic seizures. *AJR*, 1990, 154(2):577
52. Bronen RA. Epilepsy: the role of MR imaging. *AJR*, 1992, 159(6):1165
53. Gates JR et al. Medial temporal sclerosis: Pathogenesis, diagnosis and management. *Epilepsia*, 1990, 31(3):s55
54. Berkovio S et al. *Ann Neurol*, 1991, 29(2):175
55. Takayama Y et al. A case of foreign accent syndrome without aphasia caused by a lesion of the left precentral gyrus. *Neurology*, 1993, 43(7):1361
56. Leckman JF et al. Severe disturbances in speech, swallowing, and gait following stereotactic infrathalamic lesions in Gilles de la Tourette's syndrome. *Neurology*, 1993, 43(5): 890
57. Darby DG. Sensory aprosodia: a clinical clue to lesions of the inferior division of the right middle cerebral artery? *Neurology*, 1993, 43(3):567
58. Gaffney GR et al. Cerebellar structure in autism. *Am J Dis Child*, 1987, 141(12): 1330
59. Courchesne E et al. The brain in infantile autism: posterior fossa structures are abnormal. *Neurology*, 1994, 44(2):214
60. Kleiman MD et al. The brain in infantile autism: are posterior fossa structures abnormal? *Neurology*, 1992, 42(4): 753
61. Piven J et al. Magnetic resonance imaging evidence for a defect of cerebral cortical development in autism. *Am J Psychiatry*, 1990, 147(6):734
62. Lotspeich LJ et al. The neurobiology and genetics of infantile autism. *Int Rev Neurobiol*, 1993, 35:87
63. Krageloh Mann I et al. The Rett syndrome magnetic resonance imaging and clinical finding in four girls. *Brain Dev*, 1989, 11:(3):175
64. Olmos Garcia de Alba G et al. Rett's syndrome with Lennox-Gastaut pattern. *Clin Electroencephalogr*, 1987, 18(4):187
65. Jura E et al. Sneddon's syndrome (livedo reticularis and cerebrovascular lesions) with antiphospholipid antibodies and severe dementia in young man: a case report. *Acta Neurol Scand*, 1994. 89(2):143
66. Schifer T et al. Neuroimaging in infantile autism. *J Child Neurol*, 1994; 9(2): 155
67. Cavalleri Fn et al. Amyotrophic lateral sclerosis with dementia. *Acta Neurol Scand*, 1994, 89(5):391

68. Mayo Smith W et al. Intravertebral fat measurement with quantitative CT in patients with Cushing disease and anorexia nervosa. *Z Kinder Jugendpsychiatr*, 1995, 23(2): 104
70. Woodside DB. A review of anorexia nervosa and bulimia nervosa. *Curr- Probl Pediatr*, 1995, 25(2): 67
71. Sakka S et al. Anorexia nervosa and necrotizing colitis; case report and review of the literature. *Postgrad Med J*, 1994, 70(823): 369
72. Park RJ et al. Post viral onset of anorexia nervosa. *Br-J- Psychiatry*, 1995, 166(3): 386
73. Vitousek K et al. Personality variables and disorders in anorexia nervosa and bulimia nervosa. *J Abnorm Psychol*, 1994, 103(1): 137
74. Chipkevitch F. Brain tumors and anorexia nervosa syndrome. *Brain Dev*, 1994, 16(3): 175
75. Sicard D et al. Anorexia nervosa and gelatinous transformation of bone marrow. *Nouv Rev Fr Hematol*, 1994, 36: s85
76. Hori T et al. Chronic herpes simplex encephalitis with somnambulism: CT, MR and SPECT findings. *Jpn J Psychiatry Neurol*, 1990, 44(4): 735
77. Lindquist C et al. functional neurosurgery a future for the gamma knife? *Stereotact Funct Neurosurg*, 1991, 57(1-2): 72
78. Potts NL et al. The role of nuclear magnetic resonance imaging in psychiatric research. *J Clin Psychiatry*, 1993, 54: 13
79. Mouridsen SE et al. Regional cerebral blood-flow measured by HMPAO and SPECT in a 5-year-old boy with Landau-Kleffner syndrome. *Neuropediatrics*, 1993, 24(1): 47
80. Jones SJ et al. Visual evoked potential in phenylketonuria: association with brain MRI, dietary state, and IQ. *J Neurol Neurosurg- Psychiatry*, 1995, 59(3): 260
81. Smith I. Treatment of phenylalanine hydroxylase deficiency. *Acta Paediatr Suppl*, 1994, 407: 60
82. Ullrich K et al. White matter abnormalities in phenylketonuria: results of magnetic resonance measurements. *Acta Paediatr Suppl*, 1994, 407: 78
83. Cleary MA et al. Magnetic resonance imaging in phenylketonuria: reversal of cerebral white matter change. *J Pediatr*, 1995, 127(2): 251
84. Reiss AL et al. Neuroanatomy in fragile X females: the posterior fossa. *Am J Hum Genet*, 1991, 49(2): 279
85. Cleary MA et al. Magnetic resonance imaging of the brain in phenylketonuria. *Lancet*, 1994, 344(8915): 87

86. Ichiyama TJ et al. Two possible cases of Alexander disease. Multimodal evoked potentials and MRI. *Brain Dev*, 1993, 15(2):153
87. Sunaga Y et al. Two siblings with partial trisomy 1. *Brain Dev*, 1993, 15(2):119
88. Sugimoto T et al. MRI of the head in the evaluation of microcephaly. *Neuropediatrics*, 1993, 24(1):4
89. Volcke P et al. Macrocephaly and mental retardation. The unique association with short stature, Spastic paraplegia and CNS malformations. *Genet Couns*, 1993, 4(1):47
90. DeLong GR. Effects of nutrition on brain development in humans. *Am J Clin Nutr*, 1993, 57(2):286s
91. Kardana A et al. Polypeptide nicks cause erroneous results in assays of human chorionic gonadotropin free betasubunit. *Clin Chem*, 1992, 38(1):26
92. Gherpelli JL et al. Follow-up study of macrocephalic children with enlargement of the subarachnoid space. *Arq-Neuropsiquiater*, 1992, 50(2):156
93. Lin JP et al. Heterogeneity of neurological syndromes in survivors of grade 3 and 4 periventricular haemorrhage. *Childs Nerv Syst*, 1993, 9(4):205
94. Byrd SE et al. Development disorders of the pediatric spine. *Radiologic clinics of North America*, 1991, 29(4):711
95. Brunberg JA et al. Magnetic resonance imaging of spinal dysraphism. *Radiologic Clinics of North America*, 1988, 26(2):181
96. Fitz CR. Midline anomalies of the brain of the spine. *Radiologic Clinics of North America*, 1982, 20:95
97. Uyama F, Teraski T et al. Type 3 GM₁ gangliosidosis: characteristic MRI findings correlated with dystonia. *Acta Neurol Scand*, 1992, 86(6):609
98. Streifler JY, Gornish M et al. Brain imaging in late-onset GM₂-gangliosidosis. *Neurology*, 1993, 43(10):2055
99. Palmeri S, Dattisti C et al. Hypoplasia of the corpus callosum in Niemann-Pick type C disease. *Neuroradiology*, 1993, 36(1):20
100. Demaeral P, Paubert C et al. MR finding in leukodystrophy. *Neuroradiology*, 1991, 33(4):368
101. Uchiyama M, Hata Y et al. MR imaging of adrenoleukodystrophy. *Neuroradiology*, 1991, 33(1):25
102. Brismar J, Brismar G et al. Canavan disease: CT and MR imaging of the brain. *AJNR*, 1990, 11(4):805
103. Bobele GB, Garnida A et al. Neuroimaging findings in Alexander's disease. *J Child Neurol*, 1990, 5(8):253
104. Choi S, Enzmann DR. Infantile krabbe disease: complementary CT and MR findings.

- AJNR, 1993,14(5):1164
105. Demaerel P, Wilms G et al. MR findings in Globoid cell leukodystrophy. *Neuroradiology*, 1990,32(6):520
106. Krageloh MI et al. Assessment and therapy monitoring of Leigh disease by MRI and proton spectroscopy. *Pediatr Neurol*, 1992,8(1):60
107. Ueyama H et al. Hereditary motor and sensory neuropathy type V with spinal cord atrophy on magnetic resonance imaging. *Eur Neurol*,1993,33(5):399
108. Heckmann JM et al. Leigh disease (subacute necrotizing encephalomyelopathy): MR documentation of the evolution of an acute attack. *AJNR*, 1993,14(5): 1157
109. Ormerod IE et al. Magnetic resonance imaging in degenerative ataxic disorders. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1994,57(1):51
110. Bilaniuk LT et al. MR of Sturge-Weber syndrome. *AJNR*,1987,8:945
111. Brown EW et al. MR imaging of optic pathways in patients with neurofibromatosis. *AJNR*, 1987,8:1031
112. Burk DL et al. Spinal and paraspinal neurofibromatosis: surface coil MR imaging at 1.5T. *Radiology*, 1987,162:797
113. D'Reilly GV et al. Supratentorial haemangioblastoma: the diagnostic roles of computed tomography and angiography. *Clin Radio*,1988,32:389
114. 施增儒 Chiare I型畸形 MRI 诊断。中华放射学杂志。1990,6(24):364
115. 施增儒 胎儿 MRI 技术及正常胎儿脑解剖 MRI 研究,中国医学计算机成像杂志。1995.2(1):73
116. 施增儒 Galen 静脉瘤 2 例。中华放射学杂志。1993,10(27):713
117. 王中秋 正常胎脑髓鞘发育状况的 MRI 研究,中华放射学杂志,1996.10(30):659