

文章编号:1003-2754(2019)08-0743-03

中图分类号:R742.1

短篇与个案报告 灰质异位伴癫痫发作5例报告及文献复习

邓 馨, 王利霞, 王薇薇, 吴 迅

关键词: 灰质异位; 癫痫样发作; 磁共振成像(MRI); 脑电图(EEG)**Key words:** Heterotopia; MRI; EEG

灰质异位(heterotopia)为皮质发育异常的一个类型。特点为正常神经元位于异常的部位^[1]。由于胎儿在6~16周龄时神经元从侧脑室壁胚芽基层向大脑表面移行过程中发生障碍,因而移行停顿使神经元停留于白质^[2],称之为神经元移行疾患(neuronal migration disorders, NMD)^[3]。Tungel于1857年在尸检的病理检查中首次发现灰质异位^[4]。但在MRI出现前临床难以诊断,上世纪80年代MRI应用于临床后,尤其是高分辨率MRI可以清晰地发现异位的灰质团簇^[5]。根据灰质异位的部位,一般分为3型:脑室周围(室管膜下)结节状灰质异位(PNH);白质内结节状灰质异位以及皮质下带状灰质异位(SBH)又称双皮质^[2~6]。其中以PNH最为常见^[7],临床症状主要为癫痫发作,少数患者可有智力发育迟滞或其他大脑以及躯体畸形^[8]。PNH可再分为双侧对称,一侧性及限局性3类^[9]。由于灰质异位与正常皮质形成复杂的异常网络^[4],所以癫痫发作类型与灰质异位的部位没有明确的相关性^[8]。本文报告5例并结合此5例对灰质异位进行讨论。

1 病例资料

例1:巩某,女性,23岁。2014年开始发作性大脑空白,似乎进入梦境,对周围场景有种熟悉感,而后想唱歌持续2~3 min恢复正常。每日均在清醒中发作5~8次。开始服用卡马西平、丙戊酸钠发作减少,约1 w~10 d发作一次。2015年底换奥卡西平、妥泰仍有发作。2017年发作时伴有尿失禁的症状。经神经系统检查未见异常。MRI:双侧脑室外侧白质可见结节状灰质信号,并突入脑室(见图1),双后角后也有异常信号(见图2)。左颞角稍大。脑电图:左枕、后颞以中高幅9~11 Hz α波及α节律为主,部分α波尖样化,右侧α波少于左侧,波幅低于左侧。右枕、后颞可见稍多中高幅负相尖波、双相尖波呈周期样发放(见图3)。

例2:刘某,女性,33岁。2003年开始出现无诱因的发作性抽搐,一年发作5次。2004年开始服用得理多。2008年~2012年规律服药无发作。2013年以后每年发作一次。2015年以来每月均有发作性意识丧失。经神经系统检查未见异常。MRI:双侧脑室外侧白质可见结节状和条状灰质信号,并突入脑室。脑电图:以中高幅8~10 Hz α波及α节律为主。右侧前中后颞、蝶骨电极少量中高幅1.5~3 Hz复形δ波清醒及睡眠期右前中后颞较多高波幅1~3 Hz负相尖慢复合波单个发放。

例3:白某,男性,29岁。2016年12月,因前一日空腹醉酒,次日出先大叫而后神志丧失,口吐白沫,四肢抽动,双上肢屈曲,双下肢伸直。1~2 min停止,5 min左右恢复清醒。

发作前无先兆。2017年无发作。2018年1月无先兆再次发作。经神经系统检查未见异常。MRI:双侧侧脑体有连续结节状灰质信号突入脑室,左侧著。脑电图:背景正常。双额、中央、后颞、额中线、中央中线、顶中线尖波、棘波、棘慢复合波,额区右侧著,枕颞区左侧著。

例4:李某,女性,22岁。2007年起无明显诱因出现眼前闪光、冒金星,多在右侧,有时伴有视幻觉及头晕。经神经系统检查未见异常。MRI示双枕白质内有团状灰质信号,右侧著(见图4)。脑电图:背景以中高幅8~10 Hz α波及不规则α节律为主。清醒期左中央、顶、枕少量不典型尖波单个发放。睡眠期双前中颞偶见中高幅不典型尖波发放,两侧不同步。

例5:吴某,男性,6岁。年前(2015年)出现愣神向后倒继而抽搐2~3 min。2016年7月发热时出现四肢发僵,呼之不应,牙关紧闭,1~2 min缓解。发热持续3~4 d,其间出现两次发作性点头、双上肢上举,似受惊吓状。2017年出现发作性点头、双上肢上抬。服用丙戊酸钠后发作消失。2018年发作两次睡眠中眨眼、四肢僵直略有抖动,呼之不应,持续2~3 min。经神经系统检查未见异常。MRI:双额叶双皮质,右著(见图5)。脑电图:广泛不规则棘慢复合波,前头部及额、中央及顶中线著。睡眠中慢多棘慢复合波。基因:CACNA1D突变。

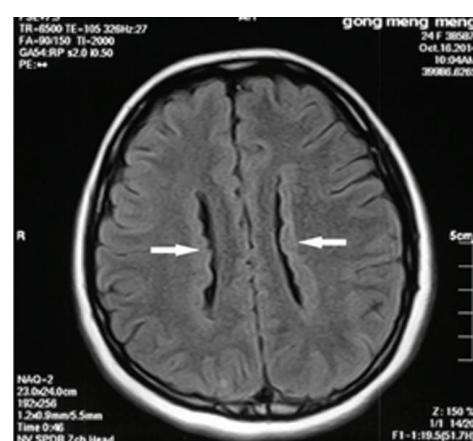


图1 T₂ FLAIR轴位,双侧脑室外侧白质可见结节状灰质信号,并突入脑室

收稿日期:2019-04-17;修订日期:2019-05-29

作者单位:(北京大学第一医院神经内科,北京100034)

通讯作者:王薇薇,E-mail:13671012265@163.com

2 讨 论

皮质发育畸形(MCD)为一大组中枢神经发育障碍的疾病,根据不同发育阶段分为3大类:(1)继发于神经元及胶质细胞增殖或凋亡的畸形;(2)神经元移行异常所致的畸形;(3)移行后发育异常所致的畸形。PNH归属于第2类^[10]。PNH在一般人群及癫痫患者中的发生率尚不了解^[9,11]。据报告在难治性癫痫术前评估中 PNH 占 7%^[1],在 MCD 中占 15%~20%^[12],在成人难治性癫痫中为 2%^[1]。本文报告 5 例。研究 PNH 癫痫的文献很少^[13]。PNH 80%~90% 有癫痫发作^[1],多起病于 10~20 岁^[14],女性明显多于男性,台湾报告男女之比为 9:13^[2],Raymond 等^[14]总结过去文献为 4:30。本文 5 例中 3 例为女性,除例 5 起病于 4 岁外,其他患者均起病于 20~30 岁。双侧对称 PNH 神经系统检查大多无异常,IQ 在平均以上^[15]。双侧 PNH 及双侧不对称或一侧性 PNH 可有轻度神经系统异常及轻度智力低下^[16]。IQ 正常者神经心理测试可发现阅读速度障碍及阅读困难^[9]。此外尚可合并其他颅内畸形,多小脑回畸形最为常见^[12]以及全身其他脏器发育障碍^[2,16]。本文 5 例神经系统检查均无异常,MRI 亦未发现大脑有其他异常。

PNH 的癫痫发作可有多种类型,发作类型与灰质异位的侧别或部位不一定相关^[8]。灰质异位与相关皮质(overlying cortex)其他部位(特别是颞叶内侧结构)甚至对侧皮质形成复杂的癫痫网络^[11]。癫痫发作最常起源于灰质异位及相关皮质,其他部位皮质,仅起源于灰质异位本身者仅为 6%^[17]。癫痫发作最基本的原因是异常的神经元间的联系而非异位神经元^[18]。癫痫发作的类型主要为局限性发作和继发全面性发作^[2,14]。部分性发作可始于内侧边缘系统、颞叶内侧、枕叶区、顶叶及额叶^[3]。其中以颞叶内侧发作最常见,其次为枕叶^[14,16]。幼儿期起病者可表现为婴儿痉挛^[2]。本文报告 5 例其中 2 例为部分性发作(例 1 为颞叶内侧发作,例 4 为枕叶发作),例 2 临床表现虽为“抽搐”发作,但脑电图表现为右侧中后颞特高波幅(300 μv)以上的尖慢复合波,例 3、例 5 为全身抽搐。

与其他 MCD(如 FCD)不同,PNH 头皮脑电图多无异常。Battaglia 等^[3]总结过去文献 200 例灰质异位清醒及睡眠时背景均正常,但他本人报告 54 例 PNH 中 36 例有发作间癫痫样发放。多位于双侧不对称 PNH 的灰质异位显著侧,或一侧性 PNH 的同侧。其中 5 例为多灶性异常。54 例中 10 例还有非特异性异常,慢波增多,54 例中 32 例于闪光刺激时有后头部节律同化(双侧 15 例,单侧 17 例)。其中 5 例节律同化现象出现于一侧 PNH 的对侧。本文 5 例中 2 例(例 2、例 4)背景 α 频率慢以 8~10 Hz 为主,1 例(例 1)右侧后头部 α 节律少于左侧。4 例均有癫痫样发放,例 1:临床为颞叶发作,脑电图于右后颞、枕区周期性尖波(见图 3),PNH 表现为周期性尖波者尚未见报告;例 2:MRI 为双侧 PNH,而脑电图为右颞癫痫样发放;例 3:脑电图为双侧癫痫样发放;例 4:MRI 为右侧后角结节状灰质异位为主,脑电图为双侧不同步发放;例 5:双额叶皮质下带状灰质异位,脑电图为广泛双侧不规则棘慢复合波。脑电图癫痫样发放部位与灰质异位可不一致与文献报告一致^[3,13~15]。

深部电极(包括 SEEG)对确定 PNH 发作的起源及扩布过程对外科治疗术前设计有重要价值,并有助于研究灰质异

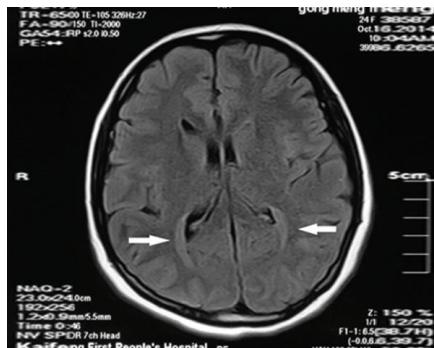


图 2 T₂ FLAIR 轴位,双后角后有结节状灰质信号



图 3 清醒期右枕、后颞稍多高幅负相尖波、双相尖波呈周期性发放



图 4 T₁轴位,双枕白质内有团状灰质异常信号,右侧著

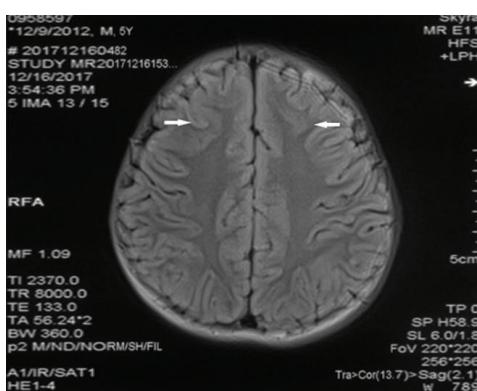


图 5 T₂ FLAIR 轴位,双侧额叶可见带状灰质信号,右著

位的功能及异常网络^[3,11,12,20~21]。近年颅内电极的fMRI(iEEG-fMRI)可以发现异位灰质在癫痫异常网络中的作用^[22]。本文5例由于患者不同意做术前评估未能做颅内电极监测。

PNH临床发作及头皮脑电图无特殊性,临床诊断主要依靠MRI,CT无能为力^[9,14]。灰质异位的MRI表现在各序列均与正常皮质密度(信号)相同(isointense)。结节呈圆形或椭圆形(<5 mm为小结节,>5 mm为大结节),多个结节可融在一起沿整个脑室壁排列并突入脑室,使脑室壁呈凸凹不平状,但不涉及Ⅲ、Ⅳ脑室。连续结节可位于双侧脑室壁,对称或不对称,亦可位于一侧脑室壁,多为右侧^[14],亦可为单个结节多位于脑室后角或三角区,较少见于颞角。少数病例结节可深入白质,甚至侵犯正常皮质。PNH可以合并其他大脑发育障碍如:脑室扩大、胼胝体发育障碍、小脑发育障碍、枕大池扩大、相关皮质萎缩、多小脑回畸形、颞叶内侧体积小或扭转以及海马硬化^[1,2,5,9,11,14,15,23,24]。本文5例中2例(例1、例2)为双侧对称PNH,1例(例3)为双侧PNH,右侧著;1例(例4)为双侧单个结节,右侧著;1例(例5)为双额叶皮质下带状灰质异位。5例MRI均未见大脑其他异常。

灰质异位的癫痫发作几乎均为药物难治者^[9,15]。在癫痫源区明确者手术治疗有效,由于灰质异位的致痫机制非常复杂,不但涉及异位灰质及其相关皮质,甚至涉及其他部位灰质,所以术前评估非常重要,SEEG是必不可少的。只有SEEG可以发现致痫区的范围,有助于设计手术方案。其他颅内电极(硬膜下电极、深部电极)难以完全达到此目的^[12,15,20]。如Mai等^[16]报告1例灰质异位发作性黑矇及视错觉,根据SEEG定位仅切除右颞下回后1/3及梭状回,未切除结节,术后发作基本消失。Stefan等^[15]报告1例颞叶发作,MRI、DTI、PET、颅内电极发现两个致痫区,右侧颞枕区底部及脑室周灰质异位结节,由于该结节接近视通路,仅切除颞枕叶底部皮质,发作消失。亦有射频热凝(radiofrequency thermocoagulation)异位结节有效的报告^[19]。

〔参考文献〕

- [1] Spreafico R, Becker AJ. Pathology of malformation of cortical development. In: Luders HO (editor) [M]. Textbook of Epilepsy Surgery Informa UK, 2008. 1354-1356.
- [2] Hung PC, Wang HS, Chou ML, et al. Clinical and neuroimaging findings in children with gray matter heterotopias: A single institution experience of 36 patients [J]. European J Paediatr Neurol, 2016; 20 (5):732-737.
- [3] Battaglia G, Granata T, Farina L, et al. Periventricular nodular heterotopia: epileptogenic findings [J]. Epilepsia, 1997, 38(11):1173-1182.
- [4] Valton L, Guye M, McGonigal A, et al. Functional interactions in brain networks underlying epileptic seizures in bilateral diffuse periventricular heterotopia [J]. Clin Neurophysiol, 2008, 119(1):212-223.
- [5] d'Orsi G, Tinuper P, Bisulli F, et al. Clinical features and long term outcome of epilepsy in periventricular nodular heterotopia. Simple compared with plus forms [J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2004, 75(6):873-878.
- [6] Aminoff MS, Boller F, Swaab ADF. Handbook of clinical neurology [M]. Elsevier Amsterdam, 2012. 359.
- [7] Kuzniecky RI, Jackson GD. Malformation of cortical development. Pedley TA (editors): epilepsy A comprehensive textbook [M]. 2-edition. Lippincott Williams & Wilkins USA. 2008. 2575-2588.
- [8] Srour M, Rioux MF, Varga C, et al. The clinical spectrum of nodular heterotopias in children: report of 31 patients [J]. Epilepsia, 2011, 52 (4):728-737.
- [9] Rathakrishnan R, Aghakkari Y, Dubeau F. Periventricular nodular heterotopia. In: Shorvan SD, Andermann F, Guerrini R (editors). The cause of epilepsy [M]. Cambridge University Press Cambridge UK. 2011. 322-329.
- [10] Barkovich AJ, Guerrini R, Kuzniecky RI, et al. A developmental and genetic classification for malformations of cortical development: update 2012 [J]. Brain, 2012, 135(5):1348-1369.
- [11] Tassi L, Colombo N, Cossu M, et al. Electroclinical, MRI and neuropathological study of 10 patients with nodular heterotopia, with surgical outcomes [J]. Brain, 2005, 128(2):321-337.
- [12] Mirandola L, Mai RF, Francione S, et al. Stereo-EEG: Diagnostic and therapeutic tool for periventricular nodular heterotopia epilepsies [J]. Epilepsia, 2017, 58(11):1962-1971.
- [13] Battaglia G, Frantescetti S, Chiapparini L, et al. Electroencephalographic recordings of focal seizures in patients affected by periventricular nodular heterotopia: role of the heterotopic nodules in the genesis of epileptic discharges [J]. J Child Neurol, 2005, 20(4):369-377.
- [14] Raymond AA, Fish DR, Stevens JM, et al. Subependymal heterotopia: A distinct neuronal migration disorder associated with epilepsy [J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 1994, 57(10):1195-1202.
- [15] Stefan H, Nimsky C, Scheter G, et al. Periventricular nodular heterotopia: A challenge for epilepsy surgery [J]. Seizure, 2007, 16(1):81-86.
- [16] Mai R, Tassi L, Cossu M, et al. A neuropathological, stereo-EEG and MRI study of subcortical band heterotopia [J]. Neurology, 2003, 60 (11):1834-1838.
- [17] Pizzo F, Roehri N, Catenoix H, et al. Epileptogenic networks in nodular heterotopia: A stereoelectroencephalography study [J]. Epilepsia, 2017, 58(12):2112-2123.
- [18] Filippi CG, Maxwell AWP, Watts R. Magnetic resonance diffusion tensor imaging metrics in perilesional white matter among children with periventricular nodular gray matter heterotopia [J]. Pediatr Radiol, 2013, 43(9):1196-1203.
- [19] Cossu M, Fuschillo D, Casaceli G, et al. Stereoelectroencephalography-guided radiofrequency thermocoagulation in the epileptogenic zone: a retrospective study on 89 cases [J]. J Neurosurg, 2015, 123 (6):1358-1367.
- [20] Francione S, Kahane P, Tassi L, et al. Stereo-EEG of interictal and ictal electrical activity of a histologically proved heterotopic gray matter associated with partial epilepsy [J]. Electroencephalogr Clin Neurophysiol, 1994, 90(4):284-290.
- [21] Kothare SV, VanLandingham K, Armon C, et al. Seizure onset from periventricular nodular heterotopias: depth-electrode study [J]. Neurology, 1998, 51(6):1723-1727.
- [22] Cunningham CB, Goodyear BG, Badawy R, et al. Intracranial EEG-fMRI analysis of focal epileptiform discharges in humans [J]. Epilepsia, 2012, 53(9):1636-1648.
- [23] Farquharson S, Tournier JD, Calamante F, et al. Periventricular nodular heterotopia: Detection of abnormal microanatomic fiber structures with whole-brain diffusion MR imaging tractography [J]. Radiology, 2016, 281(3):896-906.
- [24] Pardoe HR, Mandelstam SA, Hiess RK, et al. Quantitative assessment of corpus callosum morphology in periventricular nodular heterotopia [J]. Epilepsy Res, 2015, 109:40-47.