

小脑发育不全的最新进展

张艳花¹ 温弘² 林俊^{1,2}

(1. 浙江大学, 浙江 杭州 310058; 2. 浙江大学附属妇产科医院, 浙江 杭州 310006)

【中图分类号】 R714.53 【文献标识码】 A

小脑发育不全是指小脑的部分或全部的阙如, 是一种较为罕见的中枢神经系统畸形, 包括原发性及继发性两大类。Combettes^[1]于 1981 年首次报道一例 11 岁女孩的小脑阙如, 其小脑结构被连接于脑干的膜状物取代。通过尸检统计中枢神经系统畸形的发病率, Pinar 等^[2]报道围产期和新生儿小脑畸形占有中枢神经系统畸形中的 3%。有关文献报道确诊小脑发育不全的年龄段从妊娠几周到出生后 74 岁不等^[3]。

1 病因

小脑发育不全的病因目前尚不清。在胚胎发育中, 小脑发育出现较早却成熟最晚, 其发育过程长, 形态结构变化复杂, 期间任何因素的变化均会影响其发育, 包括遗传, 如染色体疾病及基因突变, 9-染色体、13-染色体、18-染色体及三倍体, PAX-6 基因的突变^[3], 7q22 的络丝基因(RELN)的突变^[4]; 代谢疾病如先天性糖基化病^[5]; 宫内感染, 特别是巨细胞病毒; 产前暴露于致畸药物如抗惊厥药物^[6]或可卡因^[7]; 小脑缺血改变^[8]及出血性疾病^[9]。

2 诊断及鉴别诊断

小脑发育不全的诊断主要依靠影像学检查, 产前检查常常包括超声、CT 及磁共振检查, 产后可行尸体病理检查进一步确诊。超声以其简单无创和实时成像的优势成为检查胎儿的常规手段, 三维超声的应用也为宫内小脑的测量提供了可能, 但超声的空间分辨力、组织分辨力相对较低, 许多中枢神经系统发育的畸形声像图表现一样, 缺乏特异性, 无法明确诊断。普通 CT 因颅颈部骨性伪影且只能横断扫

描的诸多局限, 诊断此病亦较困难, 螺旋 CT 虽然可进行颅颈部三维重建, 但其步骤繁琐且患者受射线量大, 故也有较多局限。磁共振检查作为一种无侵入性和无辐射损伤的临床检查方法, 且 MR 技术不受扫描厚度、含气器官、骨骼影响, 能清晰分辨显示胎儿软组织、脑室及脑血管, 有利于胎儿宫内中枢神经系统疾病的诊断, 但容易受扫描序列及胎动影响, 因此患儿小脑发育不全常常给临床医生的诊断和预后提出一个挑战。

除先天性小脑发育不全外, Chiari 畸形导致小脑继发性发育不全亦不少见, 两者共同特点是相对较小的脑干和正常的脑桥结构。奥地利病理学家 Hans Chiari^[10]于 1891 首次描述了小脑扁桃体经枕骨大孔下移至椎管内, 称为 Chiari I 型; Chiari II 型是在 I 型基础上伴有延髓、第四脑室及小脑蚓部下移至椎管内, 此型常并有脑积水及其他颅内畸形; Chiari III 型延髓、小脑、第四脑室疝入枕部或上颈段脑、脊膜膨出中。Chiari 畸形首选磁共振检查, 主要影像学表现为小脑扁桃体疝入椎管内, 各期磁共振表现如表 1 所示。

表 1 各型 Chiari 畸形的磁共振表现

Chiari 分类	磁共振表现
Chiari I	小脑扁桃体向下移位, 位于枕大孔以下(位于枕大孔前后缘联线以下 5 mm 以上), 幕上脑结构及延髓、第四脑室位置正常。常合并脊髓空洞症, MRI 表现为髓内条状及串珠样低信号影, 脊髓空洞可从颈髓段起始直达脊髓圆锥部, T1 加权像显示最为清晰。
Chiari II	小脑扁桃体和延髓向下疝入颈椎椎管内, 进一步下降可达颈 2、3 椎体水平或更低, 脑干和第四脑室也相应拉长、变形且呈低位, 枕大池及桥池闭塞, 颈髓扭结明显, 几乎总是伴有幕上畸形。
Chiari III	延髓、小脑、第四脑室下移疝入枕部或上颈段脑、脊膜膨出之中, 此型见于婴幼儿。
Chiari IV	严重的小脑发育不全, 小脑缺失和发育不全, 但不疝入椎管内, 脑干细小及后颅凹大部被脑脊液腔占据。

小脑发育不全应与其他小脑缺陷相鉴别,包括 Dandy-Walker 综合征、Joubert 综合征和先天性橄榄桥新小脑萎缩。Dandy-Walker 综合征是以小脑蚓部部分或全部发育不良、第四脑室背侧与后颅凹囊腔相通、后颅凹扩张伴有横窦、小脑幕和窦汇的上移为特征的一类畸形。Joubert 综合征主要是小脑蚓部发育不良或者伴随其他畸形,常见症状是发作性气喘,在新生儿期出现发作性呼吸急促或呼吸暂停。眼球常有急促运动,智力发育迟钝,由于小脑蚓部发育不良而致共济失调和平衡障碍,某些患者的视网膜发育不良或缺失,导致先天性失明。先天性橄榄桥新小脑萎缩是一组原因不明的神经系统多部位进行性萎缩变性疾病,以小脑共济失调为主要临床表现,部分伴有自主神经及锥体外系症状以及其他神经系统症状体征。此外小脑发育不全也应区别于小脑的发育不良,发育不全指解剖结构部分或完全缺失,而发育不良是结构完整,但容积原发性减少,包含不同程度的脑萎缩成分的存在, Norman 等^[11]研究发现该组织病理学的基础最常见于颗粒细胞的变性。

3 临床表现及进一步处理

普遍观点认为小脑调控动作的协调性,其发育不全通常引起运动的极度不协调,但不少文献报道小脑发育不全与正常运动是可以兼容的,也就是说小脑并非正常运动必须的。然而, Glickstein^[12]总结小脑发育不全病例,发现无论小脑部分还是完全发育不全均与正常运动密不可分,小脑发育不全者与“走路缓慢,说话慢及动作的笨拙”有关。越来越多的证据表明,小脑涉及除动作的控制及协调性外更高的认知功能^[13-19]。Shevell 和 Majnemer^[20]发现小脑发育不全临床常见特征包括生长发育迟缓,精细动作困难,肌张力低下,蹒跚,震颤,辨距不良,眼球震颤,共济失调。Steinlin 等^[21]报道了先天性非进行性小脑性共济失调有着显著认知障碍,从而得出小脑在认知、社会和语言的发展中起到了重要作用。

如果产前检查发现小脑发育不全,孕妇需要到产前诊断中心进一步确诊,检查项目包括染色体、

PAX-6 基因以及 TORCH,同时患儿父母应被告知关于小脑发育不全的临床症状的多样性^[12]。鉴于小脑发育不全有诸多不良预后,一旦产前检查确诊小脑发育不全,结合优生优育原则,在充分知情告知患儿父母前提下,由患儿父母决定是否终止妊娠。

产前诊断小脑发育不全的婴儿经详细的影像学检查后,需请医学遗传学家和神经外科医师会诊,出生后的中枢神经系统影像学诊断包括 CT 及磁共振检查。若产前未行染色体分析的患儿需要于新生儿阶段进行检查,新生儿治疗的主要目标是明确稳定婴儿状态,若明确为原发性,目前则无治疗手段,暂行严密随访观察;若为继发性,出现临床症状者应尽早行适当检查明确诊断,采取适当治疗措施。目前临床多采用手术治疗,但手术一般也只能延缓或减轻该疾病发展,并不能完全解除病理改变,更不能修复已存在的脊髓功能的损害,可根据病变程度及类型考虑行颅后窝减压术、改良的骨性减压术。王楠等^[22]对 120 例病人行手术后随访,其中 84.85% 病人症状不同程度的治愈或改善。另外,最新一项研究表明神经干细胞(NSCs)合嗅鞘细胞(OECs)移植治疗脑萎缩已在动物模型及小范围的临床上取得了一定成就,成为近年来治疗中枢性神经系统疾病的热点^[23-25]。一旦患儿死亡,建议进行尸检进一步确诊。

4 总结

近年来随着影像学、基因技术的不断进步,使得小脑发育不全诊断的敏感性及准确性大大提高,但目前仍没有统一的指标用于明确诊断。目前对于小脑发育不全的研究仍在不断探求、完善和成熟中,对于产前检查发现胎儿小脑不全者,采用产前诊断小脑发育不全的分类方法,通过产前超声和磁共振联合检查并加强患者随访工作,或者产后尸检病理检查配合超声或磁共振对照检查,从而提高小脑发育不全的产前诊断水平,对于确诊继发性改变者,可考虑手术或尝试神经干细胞联合嗅鞘细胞的移植手段为患者找到最佳诊疗方法。

参考文献

[1] Combettes M. Absence complete ducervelet, despedoncles

- posterieurs et laprotuberance cerebrale chez une jeune fille morte dans sa onzieme annee[J]. Bull Soc Anat,1831, 5:148-157.
- [2] Pinar H, Tatevosyants N, Singer DB. Central nervous system malformations in a perinatal/neonatal autopsy series [J]. *Pediatr Dev Pathol*, 1998, 1(1):42-48.
- [3] Van Coster RN, De Praeter CM, Vanhaesebrouck PJ, et al. MRI findings in a neonate with cerebellar agenesis [J]. *Pediatric neurology*,1998,19(2):139-142
- [4] Miyata H, Chute DJ, Fink J, et al. Lissencephaly with agenesis of corpus callosum and rudimentary dysplastic cerebellum: a subtype of lissencephaly with cerebellar hypoplasia [J]. *Acta Neuropathologica*, 2004, 107(1):69-81.
- [5] Steinlin M, Blaser S, Boltshauser E. Cerebellar involvement in metabolic disorders: a pattern-recognition approach [J]. *Neuroradiology*, 1998, 40(6):347-354.
- [6] Squier W, Hope PL, Lindenbaum RH. Neocerebellar hypoplasia in a neonate following intra-uterine exposure to anti-convulsants [J]. *Dev Med Child Neurol*,1990, 32:737-742.
- [7] Bellini C, Massocco D, Serra G. Prenatal cocaine exposure and the expanding spectrum of brain malformations [J]. *Arch Intern Med*, 2000, 160(15):2393.
- [8] Afadapa FK, Elsapagh K. Isolated one-sided cerebellar agenesis following an attempted medical termination of pregnancy [J]. *J Obstet Gynaecol*, 2006, 26(6):581-582.
- [9] Poretti A, Prayer D, Boltshauser E. Morphological spectrum of prenatal cerebellar disruptions [J]. *European Journal of Paediatric Neurology*, 2009, 13(5):397-407.
- [10] Chiari H. Ueber Veranderugen des Kleinhirns infolge von Hydrocephalie des Grosshirns [J]. *Dtsch Med Wochenschr*, 1891,17: 1172-1175.
- [11] Norman RM. Primary degeneration of the granular layer of the cerebellum: an unusual form of familial cerebellar atrophy occurring in early life [J]. *Brain*,1940, 63:365-379.
- [12] Glickstein M. Cerebellar agenesis [J]. *Brain*, 1994, 117: 1209-1212.
- [13] Schmahan JD, Sherman JC. The cerebellar cognitive affective syndrome [J]. *Brain: a journal of neurology*, 1998,121(4):561-579.
- [14] Molinari M, Leggio MG, Solida A, et al. Cerebellum and procedural learning: Evidence from focal cerebellar lesions [J]. *Brain*, 1997, 120:1753-1762.
- [15] Appolonia IM, Grafman J, Schwartz MS, et al. Memory in patients with cerebellar degeneration [J]. *Neurology*, 1993, 43:1536-1544.
- [16] Grafman J, Litvan I, Massaquoi S, et al. Cognitive planning deficits in patients with cerebellar atrophy [J]. *Neurology*, 1992, 42:1493-1496.
- [17] Berquin PC, Giedd JN, Jacobson LK, et al. Cerebellum in attention-deficit hyperactivity disorder: A morphometric MRI study [J]. *Neurology*,1998, 50:1087-1093.
- [18] Guzetta F, Mercuri E, Bonanno S, et al. Autosomal recessive congenital cerebellar atrophy: A clinical and neuropathological study [J]. *Brain Dev*, 1993, 15:439-445.
- [19] Riva D, Giorgi C. The contribution of the cerebellum to mental and social functions in developmental age [J]. *Fiziol Che-loveka*,2000, 26: 27-31.
- [20] Shevell M, Majnemer A. Clinical features of developmental disability associated with cerebellar hypoplasia [J]. *Pediatr Neurol*, 1996, 15: 224-229.
- [21] Steinlin M, Styger M, Boltshauser E. Cognitive impairments in patients with congenital non-progressive cerebellar ataxia [J]. *Neurology*, 1999, 53:966-974.
- [22] 王楠. Chiari 畸形的不同手术方式及疗效对比 [D]. 山东大学硕士论文,2013.
- [23] 陶晓宇,刘波,滕晓华,等. 嗅鞘细胞联合神经干细胞移植治疗小儿脑发育不全 [J]. *中国组织工程研究与临床康复*,2011, 15(1):159-162.
- [24] Ramón-Cueto A, Cordero MI, Santos-Benito FF, et al. Functional recovery of paraplegic rats and motor axon regeneration in their spinal cords by olfactory ensheathing glia [J]. *Neuron*, 2000; 25(2):425-435.
- [25] Shi X, Kang Y, Hu Q, et al. A long-term observation of olfactory ensheathing cells transplantation to repair white matter and functional recovery in a focal ischemia model in rat [J]. *Brain Res*,2010,1317:257-267.

(收稿日期:2014-07-06)

编辑:陈萍