

· 病例报告 ·

立体定向脑电图引导射频热凝毁损治疗儿童下丘脑错构瘤1例报告

钱 静,祝永杰,王 刚,何俊平*

南京医科大学附属儿童医院神经外科,江苏 南京 210019

[关键词] 儿童下丘脑错构瘤;立体定向脑电图;射频热凝毁损;痴笑样癫痫

[中图分类号] R729

[文献标志码] B

[文章编号] 1007-4368(2022)12-1779-04

doi:10.7655/NYDXBNS20221223

下丘脑错构瘤(hypothalamic hamartoma, HH)又名灰结节错构瘤(hamartoma of the tuber cinereum),病理上又称为下丘脑神经元错构瘤,是一种罕见的先天性疾病,它并非真性肿瘤,而是一种脑组织发育异常的先天性畸形,瘤体多起自下丘脑的灰结节或乳头体,可独立存在或同时伴有其他畸形。HH的典型临床表现包括性早熟和癫痫,而癫痫以婴儿期起病的痴笑样癫痫最为多见。现在多数学者主张HH所致单纯性性早熟的患儿首选药物治疗^[1]。而对于HH引起的癫痫,外科治疗是最有效的治疗手段,包括开颅切除术、伽玛刀、神经内镜治疗、激光消融术以及热凝毁损术^[2]。

立体定向脑电图(stereotactic-electroencephalogram, SEEG)引导下的射频热凝毁损(radiofrequency thermocoagu, RF-TC)是一种针对药物难治性癫痫的微创治疗手段,近年来在国内外逐步开展。即在应用SEEG更精确定位致痫区的同时,置入的记录电极可通过射频电流发生器,进行SEEG引导下的致痫灶RF-TC(SEEG RF-TC),从而治愈或减少癫痫发作^[3]。

本文报告南京医科大学附属儿童医院神经外科收治的1例下丘脑错构瘤患儿行立体定向脑电图引导射频热凝毁损治疗,并结合文献分析该治疗方式的安全性和有效性。本研究符合《赫尔辛基宣言》原则,患者监护人均知情同意并签署知情同意书。

[基金项目] 南京市医学科技发展基金(YKK16189)

*通信作者(Corresponding author), E-mail: junpinghe1118@sina.com

1 临床资料

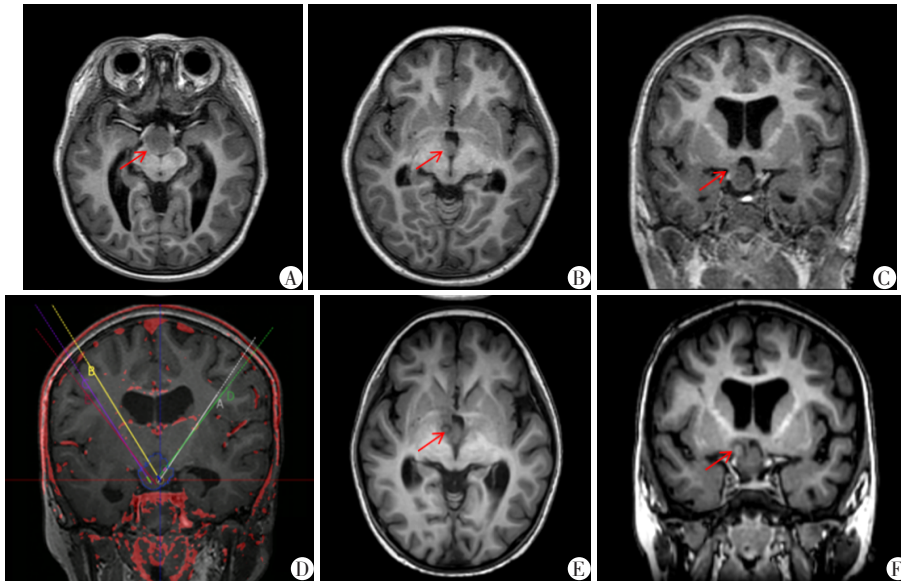
女,2岁,因间断抽搐1年余入院。1年余前家长发现其反复出现痴笑,未在意,后出现四肢僵直,双眼凝视,每次持续数秒后自行缓解,开始每日1次,后发作增多,予德巴金治疗无明显效果,此次入院前发作频率每日十余次。9个月余前家长发现患儿双侧乳房呈进行性增大。患儿智力较正常同龄儿低下,性格暴躁有加重趋势,运动发育无异常,体格生长较同龄儿明显较快。患儿为第2胎第2产,足月剖宫产。出生前后无异常。有一兄长,生长发育正常。既往无特殊病史。此次入院患儿神经系统体格检查未发现明显异常,查体见双侧乳房增大,B3期,乳核2.5 cm×2.5 cm。脑电图检查示大量广泛性尖慢波、尖波、多棘波发放,前后头部显著;监测到清醒期多次痉挛、痉挛-强直发作。MRI示鞍上池异常信号影,增强后强化不明显,错构瘤可能,双侧脑室增宽,三脑室饱满(图1A~C)。左腕部骨龄片示骨龄发育相当于3岁6个月~4岁2个月。入院后经评估认为患儿目前性早熟及癫痫症状为HH引起,需手术治疗。

在全麻下,使用SINO机器人引导行颅内深部电极置入术,术中向瘤体共置入5根电极,右侧3根、左侧2根,其中右侧3根覆盖瘤蒂(图1D)。术后行CT扫描,将CT和术前MRI融合后显示颅内电极各触点的位置,与术前规划均相符。随后患儿进行视频脑电图监测,捕捉到惯常发作,找到错构瘤内发作起始的触点及间歇期有癫痫放电的触点,SEEG见图2。在患儿清醒状态下,将发作起始的触点及

间歇期癫痫放电的触点进行射频热凝毁损术。并根据视频脑电图监测结果,将致痫灶仍有异常放电的触点1周内进行再次热凝毁损。

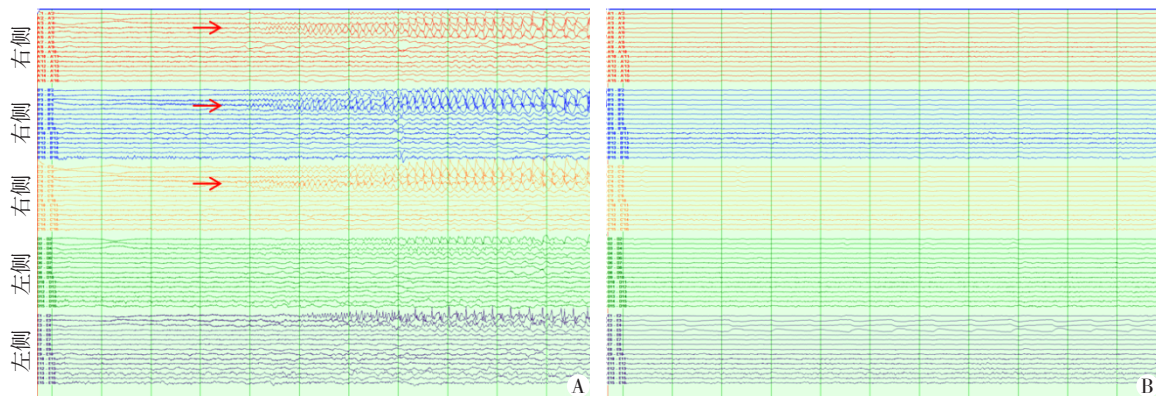
RF-TC术后第2天患儿出现发热和一过性血钠减

低,3 d后体温正常,每日监测血电解质稳定,复查内分泌指标正常。术后患儿癫痫症状消失,1周复查MRI可见错构瘤毁损术后改变(图1E、F)。出院继续口服原抗癫痫药物。目前术后3个月随访无癫痫发作。



A-C:术前MRI T1像,HH与灰质一样呈均匀的等信号;D:SEEG电极植入方案;E、F:术后1周MRI T1像,可见瘤蒂毁损后形成的毁损灶。

图1 SEEG引导下射频毁损术治疗前后的MRI表现



该患儿HH共植入5根电极,3根右侧植入,2根左侧植入。A:毁损前发作期脑电图,可见右侧植入的3根电极触点低波幅快节奏起始演变;B:毁损后可见电极触点异常放电均消失。

图2 颅内深部电极置入后脑电图表现

2 讨论

HH是位于下丘脑或三脑室内的一种罕见的非肿瘤性的先天发育畸形,2007年WHO中枢神经系统肿瘤的分类中将其归于类肿瘤病变。据估计儿童发病率1/200 000^[4]。HH有多种不同的分型方法,最常用的分型是按照肿瘤的解剖结构和临床的相关性可分为下丘脑旁型(有蒂型)和下丘脑内型(无蒂型)^[5]。这两种亚型有不同的临床表现,下丘脑旁型(有蒂型)的患者通常在3个月~9岁之间发生

性早熟。在这种类型的HH中没有发现行为功能障碍、智力迟钝或其他神经系统症状。相反,在下丘脑内型(无蒂型)中,性早熟很少见;患者通常会出现痴笑样癫痫或其他类型的癫痫发作^[6],同时伴有智力发育障碍等神经系统症状。根据错构瘤和下丘脑的关系,HH又可分为4个类型(Delalande和Fohlen分型):I型HH水平附着于第三脑室底面;II型HH垂直附着于第三脑室壁,并在第三脑室底上方;III型为I型和II型的综合;IV型为所有巨大的HH^[7]。Delalande和Fohlen分型更有利于手术方

式的选择。根据本例患儿的核磁表现,病变较大,三脑室上下方均有,考虑为Ⅲ型(图1)。

HH通常以典型的临床症状和MRI影像明确诊断。HH在MRI T1加权像上与灰质一样呈均匀的等信号,在T2加权像上显示高信号。静脉注射钆造影剂后HH无强化。在鉴别HH的亚型中MRI起着至关重要的作用,它为临床医生提供了详细的解剖信息。本例患儿进行了3.0 T MRI检查,可清晰显示病变基底和下丘脑的关系,瘤蒂位于下丘脑右侧,基底较广(图1)。对于少儿,尤其是婴幼儿出现的性早熟、痴笑样发作及行为异常,如果MRI检查在脚间池或垂体柄后方出现等信号改变,注药后病变无强化,不需手术和病理检查即可诊断为下丘脑错构瘤^[8]。

多项研究已证明,HH具有致病性,其所引起的各种类型的癫痫发作中,痴笑样发作被认为是其特异性的临床表现,且大多数HH以此为首发癫痫症状^[9]。HH引起的典型的痴笑样癫痫,可以在新生儿期发病,而随着病程的延长,往往出现其他多种类型的癫痫发作形式,如复杂部分性发作、强直发作或继发全身性发作等。本病例早期表现为痴笑样癫痫,随着病情的发展,出现了痉挛、强直等其他发作形式,与HH的典型发病进程相符,是临床确诊HH的重要证据,也是选择治疗方案的依据。HH还与多种神经、精神类合并症相关,包括神经发育迟缓、行为异常和精神类疾病。超过50%的患儿出现精神类合并症^[10],如脾气暴躁、攻击性行为、注意力缺乏等。约60%的患儿出现认知障碍^[10],且随着癫痫发作的加重,认知状况变得更差。本例患儿随着癫痫发作的进展,逐渐出现脾气暴躁、学习能力差、智力发育落后,且有进行性恶化趋势,均与文献报道一致。

抗癫痫药物治疗对于HH引起的痴笑样癫痫无效,仅对其他继发性癫痫症状,如部分性发作及失神发作可部分缓解^[11],尤其是HH引起的儿童难治性癫痫必须尽早行手术治疗以控制癫痫发作,否则会对患儿认知功能造成灾难性的损伤,也会增加患儿死亡的风险。唯一一项涉及药物难治性癫痫的儿童药物治疗组和手术治疗组比较的随机试验显示,接受早期手术的患儿癫痫无发作率是仅接受药物治疗的患儿的10倍^[12]。因此国内外学者均建议对以癫痫为首发症状的HH患儿采取积极的外科手术治疗方案,这一点已基本达成共识。

手术治疗HH的主要方法是切除病灶、离断病灶或损毁病灶。传统的开颅或内镜手术主要是切除病灶,这类方法的术后癫痫缓解率偏低(15%~

54%)^[13],围手术期并发症多,且在巨大HH患儿中更为多见和严重^[14],现在已很少作为首选方法。近年来,伽玛刀、热凝毁损术以及激光间质热疗等新的治疗形式被引入HH的治疗,这类方法主要是离断病灶或损毁病灶,而对周围正常脑组织损伤较小,其中SEEG RF-TC是一种很有前途的方法。即通过机器人引导,在病灶中放置多个深部电极进行颅内脑电图监测,从而确定病灶内癫痫发作的起始点,进而再经由这些深部电极的触点利用射频电流对癫痫灶进行热凝消融治疗。与传统治疗相比,SEEG RF-TC的侵袭性最小,并发症发生率低,安全性相对更好,还可以避免非癫痫性HH的假消融^[15]。日本学者通过大宗病例的治疗效果证明RF-TC技术是一种微创、高效的方法,适用于各种形式的致病性HH,术后癫痫完全缓解率可达71.0%,其中痴笑发作的无发作率高达86.0%^[16]。国内学者在2021年中华医学杂志上发表的《立体定向脑电图引导射频热凝毁损治疗药物难治性癫痫的中国专家共识》中,将HH列为SEEG RF-TC的A类适应证,认为该技术对于HH不仅仅是诊断方法,也是一种有效的临床治疗方法。对于HH导致的药物难治性癫痫,指南认为SEEG RF-TC技术可作为推荐的治疗方式(1C)^[13]。

HH导致癫痫的发病机制虽然仍不清楚,但是多种研究表明HH是导致患儿癫痫发作的致痫灶。较新的研究关注在HH瘤体与下丘脑的交界面上,即HH瘤蒂作为异常放电的传导通路,可能比HH的瘤体更重要。Buckley等^[17]采用SPECT与MR图像融合技术发现下丘脑与错构瘤间的过度灌注区域,认为此区域可能是癫痫传导的关键部位,对该区域进行射频毁损获得了良好的临床疗效。Delalande和Fohlen提出了离断瘤体和下丘脑之间联系的重要概念,以阻断痴笑样癫痫的直接传导^[14]。对于较小的病灶,不需要将HH完全毁损,只需要将瘤体和下丘脑之间的连接处,即瘤蒂热凝毁损,切断病变和下丘脑的联系,而不需完全毁损瘤体,就能达到手术目的。将这一理念应用到SEEG引导的RF-TC中时,对于SEEG电极植入的设计原则,指南专家推荐靶点应覆盖瘤蒂,同时应尽可能增加瘤体内毁损的容积。既往各项研究亦表明,HH术后仍有癫痫发作的患者与病变基底处未完全离断或毁损密切相关。因此,SEEG电极置入和热凝毁损的关键是尽可能完全离断瘤体和下丘脑的联系。本例患儿因HH体积较大,靶点设计除了考虑全面覆盖瘤蒂,

也尽可能增加瘤内触点。因此共设计置入5根电极,其中3根经过右侧HH瘤体与下丘脑连接处,经过SEEG记录,发现发作起源于此,遂予此处和发作间期瘤内异常放电触点给予射频热凝毁损。毁损后再次记录SEEG,发作消失,但是部分电极触点仍有异常放电,于是对仍有异常放电的触点进行了再次热凝。术后患儿发作消失,充分验证离断瘤蒂可以有效治疗HH引发的癫痫这一理论。

RF-TC后患儿依然可能出现中枢性高热、尿崩、电解质紊乱、食欲变化、记忆力下降等并发症,但应用SEEG引导RF-TC治疗的安全性较高,术后患者并发症的发生风险降低。该项技术治疗HH患者更加安全、有效。对于需要重复热凝的患者,Hiroshi等^[18]研究表明,与首次热凝相比,重复热凝其短暂性和长期并发症发生率相对较低,且与其他开颅手术、内镜治疗等相比并不高。本例患儿因瘤体较大,重复热凝后出现了一过性的高热和电解质紊乱,而未出现长期并发症。

综上所述,SEEG RF-TC是治疗儿童HH相关癫痫安全、有效的微创技术,术后并发症更少,一次热凝毁损治疗效果不理想还可多次使用。SEEG电极置入和热凝毁损的关键是尽可能完全离断瘤体和下丘脑的联系。

[参考文献]

- [1] 李 苹,赵 瑞. 下丘脑错构瘤的临床治疗新进展[J]. 中华神经外科杂志,2021,37(2):206-209
- [2] RÉGIS J, HELEN CROSS J, KERRIGAN J F. Achieving a cure for hypothalamic hamartomas: a Sisyphean quest? [J]. *Epilepsia*, 2017, 58(Suppl 2): 7-11
- [3] BOURDILLON P, RHEIMS S, CATENOIX H, et al. Surgical techniques: stereoelectroencephalography-guided radiofrequency-thermocoagulation (SEEG-guided RF-TC) [J]. *Seizure*, 2020, 77: 64-68
- [4] COHEN N T, CROSS J H, ARZIMANOGLU A, et al. Hypothalamic hamartomas: evolving understanding and management [J]. *Neurology*, 2021, 97(18): 864-873
- [5] BECKWITH N L, KHIL J C, TENG J, et al. Inappropriate laughter and behaviours: How, what, and why? Case of an adult with undiagnosed gelastic seizure with hypothalamic hamartoma [J]. *Hawaii J Med Public Health*, 2018, 77(12): 319-324
- [6] WAN CHEK W A, TEH T G, EDDY SURYONO D N, et al. MR imaging of hypothalamic hamartoma in a patient with gelastic seizures [J]. *Radiology Case Reports*, 2021, 16: 2706-2709
- [7] ARITA K, IKAWA F, KURISU K, et al. The relationship between magnetic resonance imaging findings and clinical manifestations of hypothalamic hamartoma [J]. *J Neurosurg*, 1999, 91(2): 212-220
- [8] 罗世祺,李春德,马振宇,等. 儿童下丘脑错构瘤的诊断和治疗[J]. 中华医学杂志,2001,81(4):212-215
- [9] 刘 畅,张 凯,郑 重,等. 立体脑电图引导射频热凝毁损治疗下丘脑错构瘤相关癫痫的长期疗效观察[J]. 中华神经外科杂志,2021,37(8):771-775
- [10] CORBETBURCHER G, LIANG H, LANCASTER R, et al. Neuropsychiatric profile of paediatric hypothalamic hamartoma: systematic review and case series [J]. *Dev Med Child Neurol*, 2019, 61(12): 1377-1385
- [11] 张宏武,刘宝富,沈笠雪,等. 儿童下丘脑错构瘤合并灰质异位和多小脑回一例并文献复习[J]. 中华神经外科杂志,2020,36(5):516-518
- [12] CHANDRA P S, DODDAMANI R, TRIPATHI M. Gamma knife for giant hypothalamic hamartomas-not the only effective tool in the kit [J]. *Indian J Pediatr*, 2021, 88(11): 1066-1067
- [13] 单永治,周 健,梁树立,等. 立体定向脑电图引导射频热凝毁损治疗药物难治性癫痫的中国专家共识[J]. 中华医学杂志,2021,101(29):2276-2282
- [14] WANG M, ZHOU Y F, ZHANG Y, et al. One-stage high-density focal stereo-array SEEG-guided radiofrequency thermocoagulation for the treatment of pediatric giant hypothalamic hamartomas [J]. *Front Neurol*, 2020, 9(11): 965
- [15] WEI P H, AN Y, FAN X T, et al. Stereoelectroencephalography-guided radiofrequency thermocoagulation for hypothalamic hamartomas: preliminary evidence [J]. *World Neurosurg*, 2018, 114: e1073-1078
- [16] 郑 重,李冬智,宋 杉,等. 立体脑电图引导射频热凝毁损治疗下丘脑错构瘤继发癫痫[J]. 中华神经外科杂志,2018,34(12):1227-1231
- [17] BUCKLEY R T, WANG A C, MILLER J W, et al. Stereotactic laser ablation for hypothalamic and deep intraventricular lesions [J]. *Neurosurg Focus*, 2016, 41(4): E10
- [18] HIROSHI S, HIROSHI M, SHIGEKI K. Repeat stereotactic radiofrequency thermocoagulation in patients with hypothalamic hamartoma and seizure recurrence [J]. *Epilepsia Open*, 2020, 5: 107-120

[收稿日期] 2022-08-19

(本文编辑:唐 震)