

## · 论 著 ·

## 软骨发育不全伴脑积水 5 例诊治分析并文献复习

徐 金 王杭州 陈 民 韩 勇

**【摘要】目的** 总结软骨发育不全(ACH)合并脑积水患儿的诊治经验。**方法** 回顾性分析经基因检测确诊的 5 例 ACH 合并脑积水的临床资料,并结合相关文献进行分析。**结果** 1 例外院接受脑室-腹腔分流术治疗脑积水,术后随访 3 年,脑积水未进展,未出现分流相关并发症。另外 4 例均采用随访观察,随访时间 2~12 年,其中 2 例单纯合并脑积水病人的脑室大小稳定,无脑积水相关临床表现;1 例脑积水合并枕骨大孔狭窄病人的脑室大小稳定,枕骨大孔狭窄及颈髓受压自发改善;1 例脑积水合并脊髓信号异常及脊柱畸形,未出现新发临床症状。**结论** ACH 患儿往往合并脑积水,但脑积水有自发趋于稳定甚至改善的可能,一段时间的随访观察可能会获得较好的临床预后。

**【关键词】** 软骨发育不全;脑积水;侏儒畸形;脑室-腹腔分流术

**【文章编号】** 1009-153X(2021)04-0233-04 **【文献标志码】** A **【中国图书资料分类号】** R 742.7

**Diagnosis and treatment of achondroplasia patients associated with hydrocephalus (report of 5 cases and literature review)**

XU Jin, WANG Hang-zhou, CHEN Min, HAN Yong. Department of Neurosurgery, Children's Hospital of Soochow University, Suzhou 215000, China

**【Abstract】 Objective** To summarize the experience in the diagnosis and treatment of achondroplasia (ACH) patients associated with hydrocephalus. **Methods** The clinical data of 5 ACH patients associated with hydrocephalus were analyzed retrospectively. The relative literatures were reviewed. **Results** One patient received ventriculoperitoneal shunt for hydrocephalus in other hospital, and the follow-up (3 years) outcomes showed no progress of hydrocephalus and no shunt-related complications. The other 4 patients only received follow-up (2~12 years), and the follow-up outcomes showed that 2 patients only associated with hydrocephalus had stable ventricles and no clinical manifestations related to the hydrocephalus; 1 patient associated with hydrocephalus and foramen magnum stenosis had stable ventricles and spontaneous improvement of foramen magnum stenosis and cervical spinal cord compression; 1 patient associated with hydrocephalus, abnormal spinal cord signal and spinal deformity had no new clinical symptoms. **Conclusions** ACH children often have hydrocephalus, which may be spontaneously stable or even improved. A good clinical outcome may be obtained after a period of follow-up.

**【Key words】** Achondroplasia; Hydrocephalus; Gnome deformity; Ventriculoperitoneal shunt

软骨发育不全(achondroplasia, ACH)又称软骨营养障碍性侏儒。软骨发育不全性侏儒,是一种最常见的以短肢和巨头为特征的遗传性侏儒症,是一种常染色体显性遗传疾病,发病率约为 1/26 000<sup>[1-5]</sup>。由于不正常的骨形成和结缔组织生长,神经结构受到压迫,可导致许多神经并发症,颅底、椎管是神经损害的关键区域<sup>[4,6,7]</sup>。本文就 5 例 ACH 的临床资料进行回顾性分析,总结诊治经验,为临床提供参考。

## 1 资料与方法

1.1 一般资料 5 例中,男 3 例,女 2 例;年龄 2~13

岁。5 例均通过基因检测被确诊为 ACH(表 1)。1 例是遗传自母亲的基因突变,其余 4 例均为自发突变。  
1.2 临床表现 5 例智力发育较同龄儿童无明显差异;头围均较同龄儿童增大,前额突出;眼球活动正常,无落日征表现;四肢短小,肌力及肌张力正常,身高明显低于同龄儿童。1 例还合并严重脊柱畸形。  
1.3 影像学检查 5 例均行 MRI 和(或)CT 检查,3 例单纯合并脑积水,1 例合并脑积水+脊髓信号异常+脊柱畸形,1 例合并脑积水+枕骨大孔狭窄(图 1、2)。

## 2 结果

2.1 治疗结果 1 例外院接受脑室-腹腔分流术治疗脑积水(图 1),术后随访 3 年,脑积水未进展,未出现分流相关并发症。另外 4 例均采用随访观察,随访时间 2~12 年,其中 2 例单纯合并脑积水病人的脑室大小稳定,无脑积水相关临床表现;1 例脑积水合并

doi:10.13798/j.issn.1009-153X.2021.04.004

作者单位:215000 江苏苏州,苏州大学附属儿童医院神经外科(徐金、王杭州、陈民、韩勇)

通讯作者:韩勇, E-mail: 974715506@qq.com

枕骨大孔狭窄病人的脑室大小稳定,枕骨大孔狭窄及颈髓受压自发改善(图2);1例脑积水合并脊髓信号异常及脊柱畸形,未出现新发临床症状。

2.2 典型病例 男性患儿,4岁。出生5个月,家属发现头围异常增大、四肢短小,遂来我院就诊。第一次就诊时体格检查:神志清除,精神可;双侧瞳孔等大等圆,对光反应灵敏;眼球活动可,前额突出,前囟平软,囟门大小约5 cm×5 cm,颈软无抵抗,四肢活动可,肌张力正常,肌力检查不配合,头围47 cm,四肢异常短小(图2A)。胸腰椎X线检查未见明显异常。髌关节X线检查示双侧髌臼呈“三叉戟”状,双侧股骨变粗,双侧股骨头骨骺未出,符合软骨发育不全影像(图2B~D)。头颅MRI示幕上脑室系统扩张,枕骨大孔狭窄伴脊髓受压改变(图2)。父母及患儿基因检测结果示患儿FGFR3基因突变,而患儿父母未见基因突变,推测为患儿的新发突变。因患儿无明显脑积水的临床表现,且智力发育无明显落后,门诊定期随访。目前,患儿智力发育较同龄儿未见明显落后,脑室大小未见进一步扩张,枕骨大孔狭窄及颈髓受压逐步改善(图2E~N)。

### 3 讨论

ACH 的发生与 FGFR3 基因点突变有关,是

FGFR3 基因 1 138 位核苷酸 G→A、G→C 或 G→T 的突变,导致 FGFR3 蛋白膜区的第 380 位甘氨酸被精氨酸取代(G380A)<sup>[5]</sup>。80%的 ACH 为自发突变,因此在一个特定的家庭中偶尔发生,ACH 的发生与父亲的年龄具有相关性,高龄父亲效应的机制目前尚不清楚<sup>[1,5,7,8]</sup>。FGFR3 基因是骨骼生长的调控因子,该基因抑制软骨板细胞的增殖和分化,导致软骨发育不全的上述突变放大了这种抑制功能<sup>[8]</sup>。颅后窝底、神经弓等通过软骨内成骨作用而生长和扩大,软骨内成骨的缺陷导致颅后窝狭小、枕骨大孔变小/畸形、颈静脉孔狭窄、椎弓根变短、椎间孔变小/畸形等一系列骨骼发育异常,从而导致脑积水、大头畸形、颅颈交界异常、椎管狭窄等。

脑积水是 ACH 患儿一种相对常见的表现,有症状的脑积水在 ACH 患儿的发生率在 15%~50%<sup>[6,9]</sup>。对于 ACH 婴儿,如果头围和脑室都增大,一段时间的观察和随访可能会获得正常认知功能的良好结果,因为绝大多数 ACH 患儿脑积水不需要治疗,除非头围大小迅速变化或出现症状<sup>[6,10]</sup>。

继发于颅底颈静脉孔狭窄、胸入口水平狭窄的静脉阻塞,脑干扭曲引起的基底池阻塞,枕骨大孔狭窄而导致的 Luschka 和 Magendie 间孔的阻塞,是 ACH 患儿脑室扩大的机制<sup>[4,5,11]</sup>。MRV 通常显示由于

表 1 5 例软骨发育不全伴脑积水患儿基本资料

病例	性别	年龄	基因检测	家族史	中枢神经系统并发症	处理
病例1	男	4岁	FGFR3c.1138G>A	无	脑积水+枕骨大孔狭窄	随访观察
病例2	女	13岁	FGFR3c.1138G>A	母亲	脑积水+脊髓信号异常及脊柱畸形	随访观察
病例3	男	2岁	FGFR3c.1138G>A	无	脑积水	随访观察
病例4	男	8岁	FGFR3c.1138G>A	无	脑积水	随访观察
病例5	女	13岁	FGFR3c.1138G>A	无	脑积水	脑室-腹腔分流术

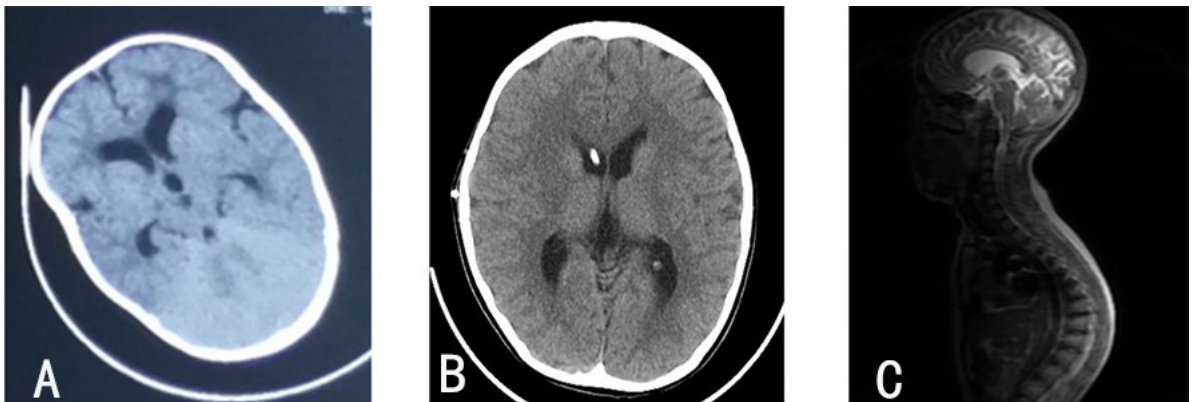


图 1 不同软骨发育不良合并脑积水患儿影像学表现

A. 合并单纯脑积水患儿头颅 CT 示脑室增大;B. 合并单纯脑积水患儿脑室-腹腔分流术后头颅 CT 表现;C. 全脑全脊髓 MRI 示脑室增大合并脊髓信号异常及脊柱畸形

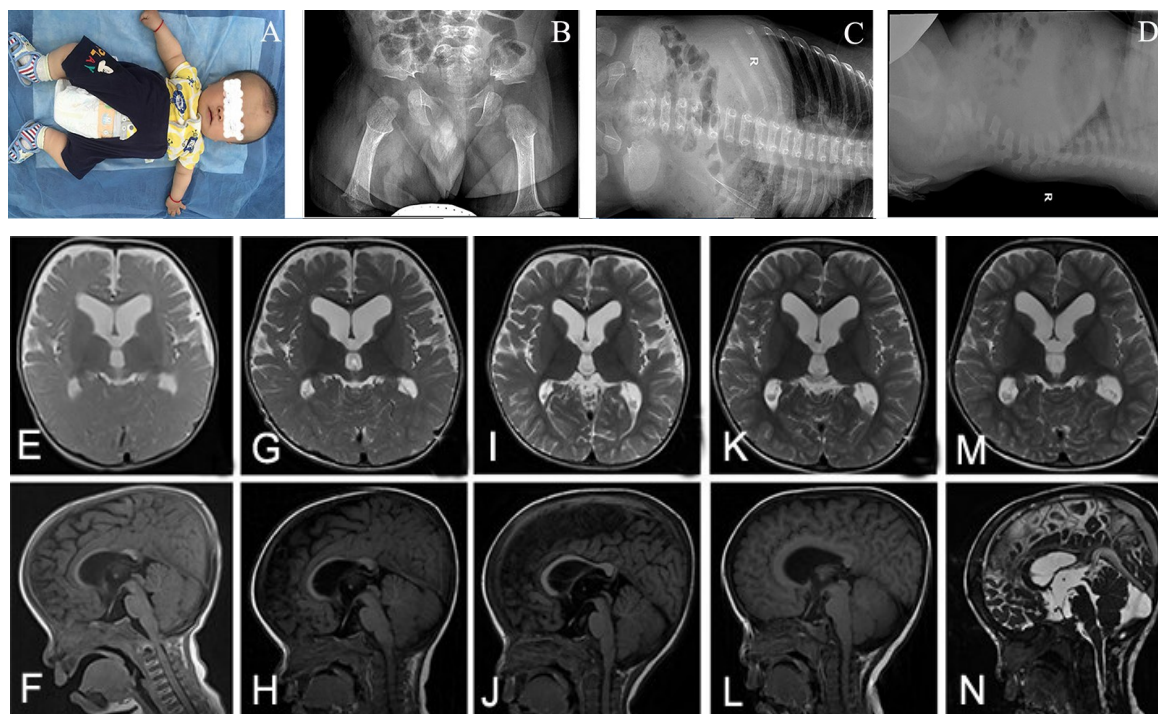


图2 软骨发育不全伴脑积水患儿随访表现

A. 入院时(出生5个月)体格检查发现前额突出,头围异常增大,四肢短小;B. 入院(出生5个月)下肢X线检查示双侧髌骨呈“三叉戟”状,双侧股骨变粗,双侧股骨头骨骺未出;C、D. 入院(出生5个月)胸腰椎X线检查未见明显异常;E、F. 出生8个月随访,发现脑室增大及枕骨大孔狭窄;G、H. 出生11个月随访;I、J. 出生17个月随访;K、L. 出生36个月随访;M、N. 出生44个月随访,随着生长发育,患儿脑室大小稳定,枕骨大孔狭窄改善

颈静脉孔狭窄导致的颅内静脉引流异常,其严重程度似乎与脑积水的发生有关<sup>[12]</sup>。较高的静脉压力可能导致脑室和蛛网膜下腔额外的脑脊液积聚,从而导致脑积水<sup>[12]</sup>。此外,颅底异常伴颅颈交界区受压可导致脑干吻侧移位,从而代偿颅后窝和颅底的狭小,这导致顶盖剪切,使中脑导水管狭窄甚至闭塞。继发性脑脊液流出道阻塞更容易发生间歇性或进行性梗阻性脑积水,并与交通性脑积水叠加<sup>[13]</sup>。大多数 ACH 脑脊液的产生、导静脉和脑膜血管的充盈、静脉通道的狭窄、枕骨大孔的狭窄以及颅底侧支静脉的形成似乎是相互依存的,以形成一个稳定的、代偿性的脑室扩张平衡,特别是颅底侧支血管的形成可能在抑制脑室扩大的过程中起关键作用<sup>[6]</sup>。

尽管存在枕骨大孔和颈静脉孔的狭窄,但只有小部分 ACH 患儿形成进展性脑积水,需要外科治疗。研究发现脑室扩大程度与枕骨大孔狭窄密切相关。有症状的脑积水、枕骨大孔狭窄的 ACH 患儿,在枕骨大孔减压术后表现出脑积水的改善<sup>[6]</sup>。枕骨大孔减压术理论上可以通过缓解枕骨大孔周围的环状窦的压力来改善颅内的静脉引流,同时改善颅后窝脑脊液的流通受限<sup>[12]</sup>。因此,在脑积水合并枕骨

大孔狭窄时,枕骨大孔减压可能会导致静脉窦压力或颅内顺应性的改变。但目前尚无共识认为这是 ACH 患儿脑积水的首选治疗,枕骨大孔减压术目前必须用于有脑干压迫征象的病人<sup>[12,14]</sup>。对于因颅颈交界静脉流动障碍而导致脑积水的病人,枕骨大孔减压是无效的,此类病人应行脑室-腹腔分流术。有学者强调,3岁或3岁以下有中度或更大脑室的 ACH 患儿应该行脑室-腹腔分流<sup>[11]</sup>。部分学者建议对中度及以上脑室扩大的 ACH 儿童进行颅内压监测,当颅内压超过 15 mmHg 时,即使没有颅内压升高的迹象,也有必要进行治疗,尤其是在伴有间歇性高压波的情况<sup>[11,13]</sup>。在 1990 年以前,ACH 患儿的脑积水几乎均采用脑室-腹腔分流术,但是该手术有相当多的并发症,目前已很少应用<sup>[1]</sup>。现在,如果脑室-腹腔分流术是必要的,分流阀门应该设置一个高的起始压力,同时分流系统应拥有抗虹吸装置<sup>[10]</sup>。近年来,有研究表明,神经内镜下第三脑室底造瘘术在治疗部分 ACH 患儿的脑积水方面取得了成功,这表明 ACH 患儿交通性脑积水可能与梗阻性脑积水叠加<sup>[10]</sup>。颅底异常伴颅颈区受压,可导致通过水管的继发性流通受限或颅底脑脊液无法流入皮层蛛网膜下腔,

神经内镜下第三脑室底造瘘术治疗有效。另外,神经内镜下第三脑室底造瘘术可以作为脑室-腹腔分流术治疗的替代方案,作为有第三脑室脑积水和临床症状的 ACH 的首选治疗方案<sup>[13,15]</sup>。然而,部分学者认为,颈静脉孔处的静脉狭窄使颅内静脉压力升高,影响脑脊液的吸收,导致脑积水。因此,在理论上改善受损静脉径流的手术似乎是最好的治疗方法<sup>[9]</sup>。有报道采用横窦-颈内静脉分流术及手术减压颈静脉孔治疗脑积水,已获成功,但这些手术技术难度较高且需要穿越和干扰较多的颅底侧支静脉结构,因此目前还未在临床中广泛开展<sup>[10]</sup>。

ACH 婴儿由于存在大量的骨骼和神经系统并发症,应根据患儿年龄采用多学科联合的方法来随访和评估<sup>[8]</sup>。通常由遗传病学专家根据临床、遗传学和放射学的发现作出诊断;然后,由有经验的神医科医生完成神经系统评估。出生后第一年,患儿应每个月测量头围大小,其后每年检测一次。对于 ACH,任何偏离正常头部生长的情况都应作为进一步检查的指标。CT 被最初用于研究 ACH 的神经并发症,除了枕骨大孔大小和生长中心外,CT 还可以评估大脑和脑室大小。目前,脑和脊髓的 MRI 被用来明确脑积水的解剖水平和脑室代偿的程度(如室管膜下脑脊液外渗的存在或不存在)或脊髓受压。所有年龄段 ACH 均可进行 MRI 和 MRV 检查,甚至动态 MRI 成像(屈曲和伸展)。有临床呼吸问题的儿童(如喘鸣、呼吸暂停、打鼾、反复肺炎或呼吸窘迫)必须进行进一步评估,以明确究竟是外周(胸廓狭小、扁桃体肿大等)还是中枢系统(延颈髓受压)的原因。研究表明,ACH 相关的并发症如脊髓病、呼吸暂停、呼吸驱动异常和猝死并不少见。应密切关注 ACH 儿童,以确定这些并发症的高危人群。儿童期和成年期对这些问题的识别和纠正将有助于避免长期和不可逆转的神经并发症,并可能增加 ACH 病人的寿命和提高其生活质量。

**【参考文献】**

[1] King JA, Vachhrajani S, Drake JM, *et al.* Neurosurgical implications of achondroplasia [J]. *J Neurosurg Pediatr*, 2009, 4(4): 297-306.

[2] Miyamoto J, Tatsuzawa K, Sasajima H, *et al.* Usefulness of phase contrast cine mode magnetic resonance imaging for surgical decision making in patients with hydrocephalus combined with achondroplasia: case report [J]. *Neurol Med*

*Chir (Tokyo)*, 2010, 50(12):1116-1118.

[3] Awad AW, Aleck KA, Bhardwaj RD. Concomitant achondroplasia and Chiari II malformation: a double-hit at the cervicomedullary junction [J]. *World J Clin Cases*, 2014, 2(11):711-716.

[4] DiMario FJ Jr, Ramsby GR, Bureson JA, *et al.* Brain morphometric analysis in achondroplasia [J]. *Neurology*, 1995, 45(3 Pt 1):519-524.

[5] Gordon N. The neurological complications of achondroplasia [J]. *Brain Dev*, 2000, 22(1): 3-7.

[6] Bosemani T, Orman G, Hergan B, *et al.* Achondroplasia in children: correlation of ventriculomegaly, size of foramen magnum and jugular foramina, and emissary vein enlargement [J]. *Childs Nerv Syst*, 2015, 31(1):129-133.

[7] Bodensteiner JB. Neurological manifestations of achondroplasia [J]. *Curr Neurol Neurosci Rep*, 2019, 19(12): 105.

[8] Hecht JT, Bodensteiner JB, Butler IJ. Neurologic manifestations of achondroplasia [J]. *Handb Clin Neurol*, 2014, 119: 551-563.

[9] Moritani T, Aihara T, Oguma E, *et al.* Magnetic resonance venography of achondroplasia: correlation of venous narrowing at the jugular foramen with hydrocephalus [J]. *Clin Imaging*, 2006, 30(3): 195-200.

[10] ReKate HL. Pathogenesis of hydrocephalus in achondroplastic dwarfs: a review and presentation of a case followed for 22 years [J]. *Childs Nerv Syst*, 2019, 35(8):1295-1301.

[11] Erdinçler P, Dashti R, Kaynar MY, *et al.* Hydrocephalus and chronically increased intracranial pressure in achondroplasia [J]. *Childs Nerv Syst*, 1997, 13(6): 345-348.

[12] White KK, Bompadre V, Goldberg MJ, *et al.* Best practices in the evaluation and treatment of foramen magnum stenosis in achondroplasia during infancy [J]. *Am J Med Genet A*, 2016, 170A(1): 42-51.

[13] Etus V, Ceylan S. The role of endoscopic third ventriculotomy in the treatment of triventricular hydrocephalus seen in children with achondroplasia [J]. *J Neurosurg*, 2005, 103(3 Suppl): 260-265.

[14] Yamada Y, Ito H, Otsubo Y, *et al.* Surgical management of cervicomedullary compression in achondroplasia [J]. *Childs Nerv Syst*, 1996, 12(12): 737-741.

[15] Swift D, Nagy L, Robertson B. Endoscopic third ventriculotomy in hydrocephalus associated with achondroplasia [J]. *J Neurosurg Pediatr*, 2012, 9(1): 73-81.