

. 综 述 .

Chiari 畸形 I 型临床表现的研究进展

王煜文 综述 石长斌 审校

【关键词】 Chiari 畸形 I 型; 临床表现; 弥散张量成像; 神经心理功能障碍

【文章编号】 1009-153X(2021)06-0484-03 【文献标志码】 A 【中国图书资料分类号】 R 742.8⁺2; R 651.1⁺1

Chiari 畸形 I 型 (Chiari malformation type I, CM-I) 是一种小脑扁桃体通过枕大孔疝出至椎管的先天性发育异常, 分为家族性和散发性^[1]。CM-I 的发病率在 0.56%~1%, 其中儿童发病率在 0.6%~1%。由于 CM-I 在病理生理、临床表现和治疗反应上表现出很大的异质性, 而且, 临床表现缺乏特异性, 因此, 很难单纯通过临床表现进行诊断, 目前 CM-I 的检查手段极为有限, 极易误诊。本文对 CM-I 临床表现研究的新进展做一综述。

1 遗传学特征

CM-I 的遗传学机制不明。目前, 已知的致病基因是位于 15 号染色体上的纤维蛋白 1 和 9 号染色体上的一个位点^[2]。其他潜在的致病基因位点包括 Ras-MAPK 和 PI3-AKT 通路的组成部分^[3,4]。目前, 针对家族性 CM-I 的研究较少, 且临床表型与基因型的关系尚不明确^[1]。但研究显示, CM-I 具有明显的家族聚集性, 且与散发性相比, 家族性病人虚弱以及注意力集中困难的发生率更高, 原因尚不清楚^[5]。携带 CM-I 基因的亲属, 甚至是同卵双胞胎是否会更有可能出现类似的临床症状, 可能是一个新的研究方向。

2 影像学检查

2.1 CT CT 对 CM-I 诊断的准确率不高, 主要用于检查是否存在颅颈交界区骨结构异常, 并提示是否需要行枕颈融合或脑干腹侧减压^[6]。

2.2 MRI

2.2.1 常规 MRI MRI 是 CM-I 诊断的金标准, 可以

评估 CM-I 病人脊髓受压程度并显示髓内水肿, 但单纯通过小脑扁桃体疝出无法解释 CM-I 严重的临床症状^[7]。Seaman 等^[8]应用常规 MRI 对 CM-I 进行第四脑室体积与临床症状严重程度相关性分析, 发现第四脑室体积增大与临床症状的严重程度存在相关性。该研究首次发现 CM-I 存在第四脑室结构改变, 并且填补了影像学结果与临床症状相关性研究的空白, 指出了未来可能的研究方向, 例如为研究发病机制拓展了新思路、出现哪些临床症状更适合外科干预、找到其他的影像学评估标准, 以期进一步进行个体化管理。

2.2.2 特殊序列 MRI 目前, 先进的 MRI 技术, 如相位对比 MRI (phase-contrast MRI, PC-MRI) 和弥散张量成像 (diffusion tensor imaging, DTI), 是研究 CM-I 复杂的临床症状和病理生理机制的重要手段。PC-MRI 研究的是动态过程, 而非静态解剖学特征。目前, 多项研究显示 CM-I 的临床表现与术后症状的改善与脑脊液动力学改变相关^[9]。DTI 可用于定性和定量测量脑疾病中白质结构微观完整性和功能障碍^[10]。目前, 多项研究证实, 通过 DTI 技术将 CM-I 与健康人群进行对比, 发现 CM-I 脑干和脊髓空洞水平的各向异性、轴向扩散系数等与健康人不同, 这些参数的变化与神经症状、小脑扁桃体疝出的程度以及脊髓空洞的大小具有相关性, 并且在手术减压后接近对照组水平^[11,12]。DTI 弥补了常规 MRI 识别早期脊髓损伤灵敏度较低、难以对脊髓损伤的微结构进行识别的缺陷, 有助于量化 CM-I 脑内白质区的组织学改变, 并可能前瞻性地预测 CM-I 术后临床症状的改善程度。

2.3 其他检查方法 近年来, 单光子发射计算机断层扫描以及质子位移化学成像, 也被用来评估与颅内压力变化相关的疾病。研究发现, 当有颅内损伤时, 乳酸峰值升高, 因此, 或许可通过研究 CM-I 小脑和脑干微结构改变, 进而对临床症状进行分析。展望

未来,这些先进的影像学技术很有可能列入CM- I 术前评估和术后管理的指南。

3 临床表现

CM- I 的主要临床表现包括颈枕疼痛、头晕、耳鸣、恶心和眼震等,这些症状是由于脑脊液循环受阻、脑干及小脑(包括颅神经)受压迫导致功能障碍所致。

3.1 脑脊液循环受阻 由Valsalva动作引发的头痛属于脑脊液循环受阻相关的症状,是成年病人最常见的临床症状^[7],原因可能是脑脊液通路阻塞,导致颅内压一过性升高引起的。

3.2 脑干功能障碍 儿童病人最常见的临床症状是中枢性睡眠呼吸暂停或喂养困难^[13]。这可能是因为难以对儿童进行头痛的评估和定位,导致患儿在出现严重神经功能障碍时才被予以重视。而成人多表现为声音嘶哑或吞咽困难。

此外,由外伤诱发的急性CM- I 发作,也表现为脑干及脊髓功能障碍^[14]。对急性CM- I 的临床随访显示,存活病人的预后良好,大多数病人的临床症状在术后得到显著缓解,甚至完全消失^[14,15]。虽然目前针对CM- I 的大样本研究中尚无猝死或急性神经恶化的事件报告,但是临床上仍需提高警惕。

3.3 脊髓空洞症 根据文献报道,脊髓空洞症是与CM- I 相关的最常见的病理改变。但在小于3岁的儿童病人中相对罕见,在3岁及以上的儿童中更为常见。这可能是因为空洞需要时间发展,且其相关症状出现的相对较晚。脊髓空洞症最常见的临床表现为痛温觉障碍,儿童病人还表现为左侧脊柱侧凸和单侧^[16]。这一症状在有CM- I 家族史的儿童中发生率高达3%。目前,对青少年的筛查建议仅针对特发性脊柱侧凸,还没有针对CM- I 脊柱侧凸的指南。因此,未来在患有脊柱侧凸的儿童的治疗中,应当有意识地完善影像学检查,避免脊髓空洞的漏诊。

3.4 神经心理功能障碍 最近的研究表明,小脑除了参与运动的协调外,还可能参与高级认知和情感任务^[17]。因此,针对CM- I 神经心理功能障碍的研究成为热点。有学者对青少年进行调查发现,约1/3的病人存在执行功能障碍,并随后提出青少年病人中诊断出精神障碍的频率变得越来越高^[17-21],智力低下和发育迟缓也可能与CM- I 有关^[21]。

尽管早有研究表明手术减压前后CM- I 的神经心理功能障碍表现与健康人不同^[19,20],但是直到2020年,Almotairi等^[22]才首次对手术干预后神经心

理功能障碍表现的变化进行了研究,结果显示手术不仅改善了神经心理功能障碍,还提升了病人的生活质量。

CM- I 病人最突出的神经心理功能障碍是视觉和空间领域的认知缺陷,其次是继发于小脑功能障碍的语言障碍^[23]。有学者发现,在控制了焦虑-抑郁症状的影响后,CM- I 病人仍然存在认知功能障碍,视觉空间分析能力更差,社会认知功能降低^[23-25]。

目前,尚没有足够的证据能够解释CM- I 如何引起神经心理功能障碍,未来的研究应当聚焦于阐明CM- I 的小脑解剖及影像学改变和神经心理功能障碍之间的关系。通过定义一些经过适当设计的临床试验或者经过验证的神经心理功能测试,以解决一些最基本的问题,譬如CM- I 病人的神经心理功能障碍与颅后窝压迫是否存在相关性。

4 未来的展望

目前,CM- I 的关注焦点是手术方式的选择和比较,而忽视了对于临床症状的研究。事实上,临床症状的研究对于CM- I 的治疗有着重要的意义。有研究显示,入院时伴有头痛和脑积水的CM- I 病人住院时间显著延长^[26]。目前,对于CM- I 临床症状产生的机制以及临床评估的研究才刚刚起步,DTI等先进的影像学技术或许可以为研究颅内不同脑区的微结构异常与CM- I 病人神经心理功能障碍的关系方面提供更多的支持。Luciano等^[27]报道的“通用数据元素”项目的目标就是采用一种更加标准化的CM- I 的研究方法,以便进行临床研究的试验设计、数据共享、回顾性分析以及全球研究人员之间一致的数据共享。相信随着基础研究的不断深入以及新技术的普遍应用,对于CM- I 的临床表现的认知会不断加深,而这对于CM- I 的研究有着重要的临床指导意义。

【参考文献】

[1] Keser N, Kuskucu A, Is M, *et al.* Familial Chiari type 1: a molecular karyotyping study in a Turkish family and review of the literature [J]. *World Neurosurg*, 2019, 121: e852-e857.

[2] Markunas CA, Soldano K, Dunlap K, *et al.* Stratified whole genome linkage analysis of Chiari type I malformation implicates known Klippel-Feil syndrome genes as putative disease candidates [J]. *PLoS One*, 2013, 8(4): e61521.

- [3] Saletti V, Esposito S, Maccaro A, *et al.* Chiari I malformation in a child with PTEN hamartoma tumor syndrome: association or coincidence [J]. *Eur J Med Genet*, 2017, 60(5): 261–264.
- [4] Han Y, Chen M, Wang H. Chiari I malformation in patients with RASopathies [J]. *Childs Nerv Syst*, 2021, 37(6): 1831–1836.
- [5] Feghali J, Marinaro E, Xie Y, *et al.* Family history in Chiari malformation type I: presentation and outcome [J]. *World Neurosurg*, 2020, 142: e350–e356.
- [6] Ravindra VM, Iyer RR, Awad AW, *et al.* Defining the role of the condylar–C2 sagittal vertical alignment in Chiari malformation type I [J]. *J Neurosurg Pediatr*, 2020. Online ahead of print. doi: 10.3171/2020.4.PEDS20113.
- [7] Aitken LA, Lindan CE, Sidney S, *et al.* Chiari type I malformation in a pediatric population [J]. *Pediatr Neurol*, 2009, 40(6): 449–454.
- [8] Seaman SC, Dawson JD, Magnotta V, *et al.* Fourth ventricle enlargement in Chiari malformation type I [J]. *World Neurosurg*, 2020, 133: e259–e266.
- [9] Ozsoy KM, Oktay K, Cetinalp NE, *et al.* The role of cine flow magnetic resonance imaging in patients with Chiari 0 malformation [J]. *Turk Neurosurg*, 2018, 28(2): 251–256.
- [10] Hales PW, Smith V, Dhanoa–Hayre D, *et al.* Delineation of the visual pathway in paediatric optic pathway glioma patients using probabilistic tractography, and correlations with visual acuity [J]. *Neuroimage Clin*, 2018, 17: 541–548.
- [11] Krishna V, Sammartino F, Yee P, *et al.* Diffusion tensor imaging assessment of microstructural brainstem integrity in Chiari malformation type I [J]. *J Neurosurg*, 2016, 125(5): 1112–1119.
- [12] Gok H, Naderi S. Prognostic value of craniovertebral junction diffusion tensor imaging in patients with Chiari type I malformation [J]. *Turk Neurosurg*, 2020, 30(3): 400–406.
- [13] Greenlee JD, Donovan KA, Hasan DM, *et al.* Chiari I malformation in the very young child: the spectrum of presentations and experience in 31 children under age 6 years [J]. *Pediatrics*, 2002, 110(6): 1212–1219.
- [14] Massimi L, Della Pepa GM, Caldarelli M, *et al.* Abrupt clinical onset of Chiari type I/syringomyelia complex: clinical and physiopathological implications [J]. *Neurosurg Rev*, 2012, 35(3): 321–329.
- [15] Almotairi FS, Tisell M. Acute deterioration of adults with Chiari I malformation associated with extensive syrinx [J]. *Br J Neurosurg*, 2020, 34(1): 13–17.
- [16] Tubbs RS, Beckman J, Naftel RP, *et al.* Institutional experience with 500 cases of surgically treated pediatric Chiari malformation type I [J]. *J Neurosurg Pediatr*, 2011, 7(3): 248–256.
- [17] Lacy M, Ellefson SE, Dedios–Stern S, *et al.* Parent-reported executive dysfunction in children and adolescents with Chiari malformation type 1 [J]. *Pediatr Neurosurg*, 2016, 51(5): 236–243.
- [18] Lacy M, Dedios–Stern S, Fredrickson S, *et al.* Prevalence of psychiatric diagnoses in pediatric Chiari malformation type 1 [J]. *Pediatr Neurosurg*, 2018, 53(6): 371–378.
- [19] Allen PA, Houston JR, Pollock JW, *et al.* Task-specific and general cognitive effects in Chiari malformation type I [J]. *PLoS One*, 2014, 9(4): e94844.
- [20] Kumar M, Rathore RK, Srivastava A, *et al.* Correlation of diffusion tensor imaging metrics with neurocognitive function in Chiari I malformation [J]. *World Neurosurg*, 2011, 76(1–2): 189–194.
- [21] Riva D, Usilla A, Saletti V, *et al.* Can Chiari malformation negatively affect higher mental functioning in developmental age [J]. *Neurol Sci*, 2011, 32 Suppl 3: S307–309.
- [22] Almotairi FS, Hellstörn P, Skoglund T, *et al.* Chiari I malformation–neuropsychological functions and quality of life [J]. *Acta Neurochir (Wien)*, 2020, 162(7): 1575–1582.
- [23] García M, Lázaro E, Amayra I, *et al.* Analysis of visuospatial abilities in Chiari malformation type I [J]. *Cerebellum*, 2020, 19(1): 6–15.
- [24] García M, Lázaro E, López–Paz JF, *et al.* Cognitive functioning in Chiari malformation type I without posterior fossa surgery [J]. *Cerebellum*, 2018, 17(5): 564–574.
- [25] García M, Amayra I, López–Paz JF, *et al.* Social cognition in Chiari malformation type I: a preliminary characterization [J]. *Cerebellum*, 2020, 19(3): 392–400.
- [26] Elsamadicy AA, Koo AB, David WB, *et al.* Pre-operative headaches and obstructive hydrocephalus predict an extended length of stay following suboccipital decompression for pediatric Chiari I malformation [J]. *Childs Nerv Syst*, 2021, 37(1): 91–99.
- [27] Luciano MG, Batzdorf U, Kula RW, *et al.* Development of common data elements for use in Chiari malformation type I clinical research: an NIH/NINDS project [J]. *Neurosurgery*, 2019, 85(6): 854–860.