

## ·专题· 儿童脑肿瘤的诊治·

显微手术治疗儿童下丘脑错构瘤六例  
及文献回顾

全文二维码 开放科学码

王举磊 黄涛 田启龙 冯达云 王宝 屈延

**【摘要】 目的** 探讨显微手术治疗儿童下丘脑错构瘤的适应证、安全性及疗效。**方法** 回顾性分析空军军医大学第二附属医院 2016—2020 年经显微手术治疗的 6 例儿童下丘脑错构瘤临床资料。男 5 例,女 1 例,平均年龄 4.3 岁;2 例表现为性早熟,4 例表现为痴笑性癫痫,其中 1 例为 Pallister-Hall 综合征。6 例均经影像学检查确诊。罗氏分型:Ⅱ型 5 例,Ⅳ型 1 例。手术方式:经翼点入路 5 例,经纵裂-胼胝体-穹隆间入路 1 例。**结果** 所有病例术后无尿崩、视力视野障碍等相关并发症。术后影像学复查见全切 3 例,次全切 2 例,大部分切除 1 例。随访 2 个月到 4 年,4 例痴笑性癫痫术后未再次发作。2 例性早熟病例身高增长速度较术前明显减缓,骨龄基本同术前,第二性征略有进展。**结论** 儿童下丘脑错构瘤临床较为罕见,以痴笑性癫痫、中枢性性早熟为主要临床症状,前者手术治疗安全有效,后者宜首选药物治疗。

**【关键词】** 下丘脑肿瘤; 错构瘤/外科学; 显微外科手术/方法; 治疗结果; 儿童

**【中图分类号】** R739.4 R726.1 R742.1

**Clinical analysis of hypothalamic hamartoma in 6 children and literature review.** Wang Julei, Huang Tao, Tian Qilong, Feng Dayun, Wang Bao, Qu Yan. Department of Neurosurgery, Tangdu Hospital, Air Force Military Medical University, Xi'an 710038, China. Corresponding author: Qu Yan, Email: yanqu0123@icloud.com

**【Abstract】 Objective** To explore the indication, safety and efficacy of microsurgery for hypothalamic hamartoma in children. **Methods** Clinical data were retrospectively reviewed for 6 children with hypothalamic hamartoma undergoing microsurgery from 2016 to 2020. There were 5 boys and 1 girl with an average age of 4.3 years. The clinical manifestations included precocious puberty ( $n=2$ ) and gelastic seizure ( $n=4$ ), including Pallister-hall syndrome ( $n=1$ ). All cases were confirmed by imaging examination. The clinical types were Ⅱ ( $n=5$ ) and Ⅳ ( $n=1$ ). Operation was performed via a pterional approach ( $n=5$ ) and an interhemispheric approach ( $n=1$ ). **Results** There was no occurrence of diabetes insipidus, visual field disturbance or other related complications. Postoperative imaging re-examinations showed total resection ( $n=3$ ), subtotal resection ( $n=2$ ) and partial resection ( $n=1$ ). During a follow-up period of 2 to 48 months, there was no postoperative recurrence of gelastic seizure. The growth rate of height was significantly slower in precocious puberty children than that before operation. Bone age remained constant and secondary sexual characteristics slightly improved. **Conclusion** Hypothalamic hamartoma is rare in children and its major clinical symptoms are gelastic seizure and central precocious puberty. Operation is both safe and effective for gelastic seizure while drug treatment should be reserved for precocious puberty.

**【Key words】** Hypothalamic Neoplasms; Hamartoma/SU; Microsurgery/MT; Treatment Outcome; Child

下丘脑错构瘤是一种罕见的非肿瘤性病变,多

因先天发育异常所致。病变主要成分为分化良好的神经元结节灶及散在分布的胶质细胞。主要临床表现为中枢性性早熟和痴笑性癫痫。治疗以手术切除病灶为主,部分性早熟者可使用促性腺激素释放激素类似物控制症状。手术方法包括显微手术切除病灶、射频热凝毁损病灶两种方式。本研究旨在初步探讨显微手术治疗儿童下丘脑错构瘤的

DOI:10.12260/lxewkzz.2021.05.006

**基金项目:**陕西省重点研发计划(一般项目)(编号:2019SF-058)

**作者单位:**空军军医大学第二附属医院神经外科(陕西省西安市, 710038)

**通信作者:**屈延, Email: yanqu0123@icloud.com

适应证、安全性及疗效。

## 材料与方法

### 一、临床资料

#### (一)一般资料

本研究回顾性分析了空军军医大学唐都医院神经外科 2016—2020 年接受手术治疗的 6 例患者资料。6 例中男 5 例、女 1 例,年龄 3.5~6.1 岁,平均 4.3 岁。患病时间 1 周至 5 年。表现为性早熟 2

例;痴笑性癫痫 4 例,其中 1 例继发癫痫大发作。详见表 1。

#### (二)辅助检查

所有病例行头部 MRI 平扫及增强扫描,5 例病灶位于脚间池,1 例位于第三脑室内,病灶均无强化。病灶大小从 10~30 mm 不等。根据罗氏琪等<sup>[1]</sup>分型标准:Ⅱ型 5 例,错构瘤与下丘脑附着面大,呈宽基底型,无蒂(图 1A、图 1B);Ⅳ型 1 例,错构瘤完全位于第三脑室内(图 1C、图 1D)。其他检查:性早熟病例查血清内分泌激素水平及骨龄,痴笑性癫痫予至少 24 小时视频脑电图监测。

表 1 患者入院时一般资料

Table 1 General admission profiles

序号	性别	初诊年龄	主要病史	伴随症状及体征
1	男	4 岁	性早熟 1 个月	外生殖器提前发育,出现喉结、阴毛等第二性征,声音变粗,身高 145 cm,入院前一年长高约 15 cm,骨龄约 14 岁
2	男	3.8 岁	性早熟 3 个月	外生殖器提前发育,出现喉结、阴毛等第二性征,声音变粗,身高 141 cm,入院前一年长高约 15 cm,骨龄约 13 岁
3	男	3.4 岁	痴笑性癫痫 2 年	发作时伴随双眼上翻
4	女	4.5 岁	痴笑性癫痫发作 1 次	伴随发作性愣神及半侧肢体抽搐
5	男	6 岁	痴笑性癫痫 5 年	伴随左腿胫骨假关节及双手小指、无名指并指畸形
6	男	4 岁	痴笑性癫痫 6 个月	伴双手双脚 6 指畸形及并指畸形

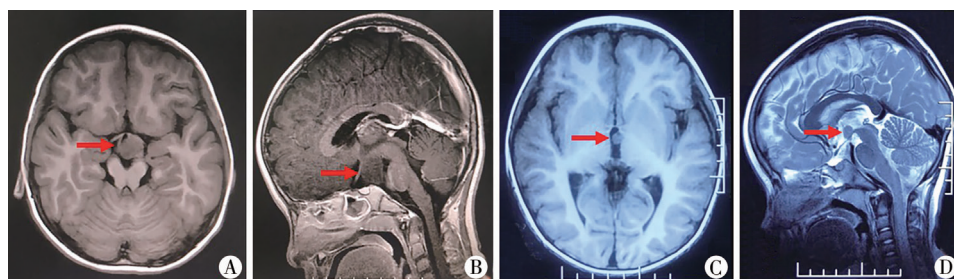


图 1 儿童下丘脑错构瘤患者头部 MRI 平扫及增强扫描图片 A:轴位 MRI 平扫示肿瘤(红色箭头,下同)位于脚间窝前方;B:矢状位 MRI 示肿瘤位于下丘脑下方,有宽大瘤蒂与之相连,为罗氏Ⅱ型;C:轴位 MRI 示肿瘤位于第三脑室内;D:矢状位 MRI 示肿瘤位于乳头体上方,突入第三脑室,为罗氏Ⅳ型

Fig. 1 Unenhanced and unenhanced MRI scan of the head of a child with hypothalamic hamartoma

### 二、方法

#### (一)手术治疗

6 例均通过显微手术切除或离断病灶。5 例影像表现为罗氏Ⅱ型,采用翼点入路,从病灶偏多的一侧开颅。术中一侧肩膀垫起,头偏向对侧 60°~70°,头顶尽量下垂,骨窗靠近颧弓,以尽量减少对视交叉及视束的牵拉。术中充分分离近端侧裂蛛网膜,解剖颈内动脉、视交叉及视束,从血管及神经间隙显露病灶,病灶色苍白,质韧,血供不丰富,可分块或以显微 CUSA 切除,对于视野受限无法全切的病变,则尝试以弯的神经剥离子在错构瘤与下丘脑之间进行离断操作。1 例影像学表现为Ⅳ型。采用

右额部钩形切口,经纵裂-胼胝体-穹隆间入路切除病灶。

#### (二)随访

通过门诊、电话、微信等进行随访,包括临床随访和影像学随访,了解病情控制程度及治疗效果,随访时间 2 个月至 4 年。

## 结 果

手术均顺利完成,无死亡、昏迷及视力障碍等并发症。术后复查 MRI 提示全切 3 例,次全切 2 例,大部分切除 1 例(图 2)。术后均出现一过性高

热,持续 1~2 天,脑脊液化验排除感染因素,对症处理后缓解。无一例尿崩病例。

6 例均定期随访,随访时间 2 个月至 4 年。性早熟病例(病例 1、病例 2)影像学复查提示全切,术后血清生长激素显著下降,并在随访过程中呈进行性下降,但仍略高于同年龄段正常值;病例 1 术前血清生长激素水平为 305.2 ng/mL,术后 1 周血清生长激素水平下降至 3.4 ng/mL,术后 1 年下降至 1.3

ng/mL,术前 1 年身高增长约 15 cm,术后 1 年身高增长约 6 cm,手术前后声音无明显变化,随访 4 年,血清睾酮水平呈渐升高趋势,从 0.49 ng/mL 上升至 1.49 ng/mL,阴茎较前无变化,阴毛较前增多,符合 Tanner III 期标准。病例 2 呈现出类似的临床表现。4 例痴笑性癫痫病例术后效果良好,其中 3 例癫痫无发作,疗效达 Engel I 级;1 例疗效达 Engel III 级;癫痫发作频率降低 75% 以上(表 2)。

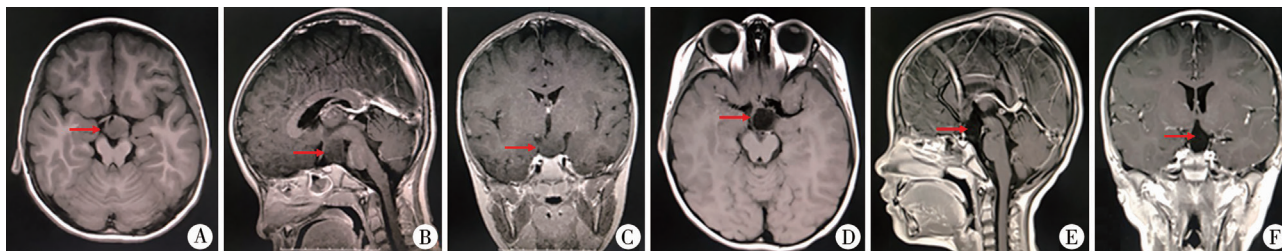


图 2 儿童下丘脑错构瘤患者手术前后 MRI 扫描图片对比 注 A-C 为术前图片,肿瘤位于下丘脑下方,瘤蒂宽大(箭头指示处);D-F 为术后图片,肿瘤全部切除(箭头指示处)

Fig.2 Comparison of MRI scan before (A-C) and after surgery (D-F) and tumor was totally removed (red arrow)

表 2 6 例病例术后随访情况

Table 2 Follow-up profiles of 6 cases

序号	罗氏分型	肿瘤切除程度	并发症	随访时间	随访结局
1	II	全切	一过性高热	4 年	Tanner III 期
2	II	全切	一过性高热	3 年	Tanner III 期
3	II	大部切除(加离断)	一过性高热	3 年	Engel III 级
4	II	次全切	一过性高热	2 年 8 个月	Engel I 级
5	II	次全切	一过性高热	2 年 7 个月	Engel I 级
6	IV	全切	一过性高热	2 个月	Engel I 级

## 讨 论

下丘脑错构瘤为儿童罕见病变,并非真性肿瘤,病灶由类似灰质样的异位神经组织构成,主要包含分化良好、形态各异、不规则分布的神经元结节灶及散在分布的胶质细胞<sup>[2]</sup>。有研究表明下丘脑错构瘤起源于乳头体或灰结节,与妊娠第 35~40 天形成下丘脑板时错位有关,是一种中线神经管闭合不全综合征。下丘脑错构瘤极为罕见,据估计其发病率为 1/100 万~2/100 万<sup>[4]</sup>。随着神经影像学的学科发展和 MRI 的普及,相关文献报道逐渐增多<sup>[5-7]</sup>。

罗世琪等<sup>[1]</sup>根据错构瘤与下丘脑的位置关系,将其分为 I~IV 型: I 型错构瘤与下丘脑附着面小,呈有蒂型,性早熟表现明显,也可无任何症状; II 型错构瘤与下丘脑附着面宽大,三脑室底无明显变形,可有性早熟和(或)痴笑性癫痫; III 型为错构

瘤,瘤体骑跨于三脑室底,临床表现以癫痫为主; IV 型错构瘤完全位于三脑室内,症状以癫痫为主,几乎没有性早熟。本组 II 型 5 例, IV 型 1 例,平均发病年龄为 3.5 岁,手术时平均年龄为 4.3 岁。临床表现:性早熟 2 例,均为 II 型;痴笑性癫痫 4 例,其中 II 型 3 例, IV 型 1 例。

中枢性性早熟是下丘脑错构瘤的主要临床表现之一,据国内最大病例组统计,43.9% 的病例临床症状为性早熟,其中 I 型占 67%,本组 2 例均为 II 型<sup>[1]</sup>。研究表明内源性促性激素释放激素(Endogenous gonadotropin releasing hormone, GnRH)异常增高为其主要原因。越来越多研究表明,促性腺激素释放激素类似物(Gonadotropin releasing hormone analogues, GnRHa)具有疗效确切、安全性高等优点。多项研究报道,给予性早熟病例曲普瑞林规律治疗后,患者临床症状明显得到控制,同时 1 例性早熟女童手术疗效欠佳<sup>[5,7,8]</sup>。但罗世琪<sup>[9]</sup>报道 6 例单纯性早熟下丘脑错构瘤患者经显微手术切除病灶后,



性早熟症状消失,手术效果良好。本组 2 例性早熟病例均为镜下全切,术后身高增长速度显著减缓,由术前每年 15 cm 下降至术后每年 6 cm,实验室检查提示生长激素及睾酮水平较术前大幅下降。随访过程中发现尽管睾酮水平在正常范围内,但与同年龄段儿童相比仍可能偏高,表现为声音较术前无变化,阴毛较前略增多,提示错构瘤或存在微量残留,治疗效果欠佳,仍需药物补充治疗。Romas 等<sup>[10]</sup>长期随访了 15 例经药物治疗的由下丘脑错构瘤导致的性早熟病例,药物治疗持续时间为 $(7.7 \pm 2.4)$ 年,随访结束时患者年龄为 $(21.5 \pm 3.2)$ 岁,除 1 例药物不耐受外,其余 14 例最终均达到正常身高,其中 3 例男性患者育有正常的后代,说明药物治疗安全有效。因此,综合考虑显微手术带来的收益和风险,建议对表现为单纯性早熟型的下丘脑错构瘤患者尝试使用药物治疗,由儿科及内分泌科联合诊疗;对于药物不耐受者,可手术切除病灶。

痴笑性癫痫是下丘脑错构瘤的另一主要临床症状,除发笑或痴笑外,还可能有哭泣样发作,未经治疗则有可能出现癫痫症状的进展,表现为其他形式的药物难治性癫痫,包括强直发作、肌阵挛发作或继发性全身发作等。据统计,约 49.5% 的下丘脑错构瘤病例可出现癫痫及相关症状<sup>[11]</sup>。有研究表明错构瘤本身具有致痫性,癫痫波起源于错构瘤,可经乳头体、穹隆、乳头丘脑束、扣带回、杏仁核,最终达边缘系统或额叶及顶叶区域。因此除了痴笑性癫痫,还可能存在其他多种形式的癫痫症状。痴笑性癫痫多发生于Ⅲ型和Ⅳ型病例,Ⅱ型也较常见,本组 3 例为Ⅱ型,占比 75%。痴笑性癫痫为药物难治性癫痫,多项研究均表明手术疗效确切<sup>[12,13]</sup>。本组均采用开颅显微手术切除病灶,全切 1 例,次全切 2 例,大部分切除加离断 1 例,术后癫痫控制良好,3 例未发作,1 例发作频率降低 75% 以上。头顶下垂、骨窗尽量平中颅底、充分分离侧裂近端、游离颈内动脉及分支和视交叉并避免过度牵拉、保护细小血管穿支是达到全切同时避免损伤重要结构的保证。尽管如此,对于对侧生长的错构瘤,手术对侧基底部分可能存有残留,内镜观察辅助可能是有效的解决办法。术中尤其要注意保护下丘脑,以防术后出现严重反应。本组病例术后均出现不同程度的中枢性高热,无食欲改变、尿崩及电解质紊乱等严重并发症。射频热凝毁损术(尤其是 SEEG 监测下的射频热凝毁损术)近年来逐步得到应用,并显示出疗效好、损伤小的优点,尤其是对

于中小体积的错构瘤<sup>[12,14]</sup>。对于显微手术无法全切或术后癫痫症状控制不佳的病例,射频毁损术也是良好的补充。但目前尚无对照研究来判断两种术式的优劣。

本组中 1 例为 Pallister-Hall 综合征(Pallister-Hall syndrome, PHS),为一 4 岁男童,症状为痴笑发作 6 个月,伴随双手尺侧多指及并指畸形,双足多趾畸形。MRI 示瘤体位于三室内,左侧乳头体后上方,大小约 9 mm × 10 mm,为Ⅳ型。经纵裂-胼胝体-穹隆间入路全切病灶,术后随访 3 个月癫痫无发作。基因检查提示存在 *GLI3* 基因突变,无家族史,为散发病例。PHS 是指与 *GLI3* 基因突变相关的,以下丘脑错构瘤伴多指/趾畸形、会厌分叉、肛门闭锁、耳蜗发育异常、循环及泌尿系统异常为特点的罕见疾病,诊断标准为下丘脑错构瘤伴发多指趾畸形,也包括直系亲属患下丘脑错构瘤或多指趾畸形中任何一项,具有常染色体显性遗传倾向<sup>[15]</sup>。临床发现下丘脑错构瘤病例时,应考虑到 PHS 可能,注意寻找可能存在的其他相关异常,以全面评估患者病情。

综上所述,儿童下丘脑错构瘤临床较为罕见,以痴笑性癫痫、中枢性性早熟为主要临床症状,前者手术治疗安全有效,后者宜首选药物治疗。

## 参考文献

- 1 罗世琪,李春德,马振宇,等. 214 例下丘脑错构瘤分型与临床症状[J]. 中华神经外科杂志, 2009, 25(9): 788-792. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-2346.2009.09.011. Luo SQ, Li CD, Ma ZY, et al. Classifications and clinical manifestations of hypothalamic hamartoma: a report of 214 cases[J]. Chin J Neurosurg, 2009, 25(9): 788-792. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-2346.2009.09.011.
- 2 Alomari SO, Houshiemy MN, Bsar S, et al. Hypothalamic hamartomas: A comprehensive review of the literature-Part 1: Neurobiological features, clinical presentations and advancements in diagnostic tools[J]. Clin Neurol Neurosurg, 2020, 197: 106076. DOI: 10.1016/j.clineuro.2020.106076.
- 3 Zhang HW, Li Y, Liu BF, et al. Hypothalamic hamartoma, gray matter heterotopia, and polymicrogyria in a boy: case report and literature review[J]. World Neurosurgery, 2020, 142: 396-400. DOI: 10.1016/j.wneu.2020.07.098.
- 4 Kerrigan JF, Ng Y, Chung S, et al. The hypothalamic hamartoma: a model of subcortical epileptogenesis and encephalopathy[J]. Semin Pediatr Neurol, 2005, 12(2): 119-131.

- DOI:10.1016/j.spen.2005.04.002.
- 5 黎思宇,葛明,孙骇浪,等. 儿童下丘脑错构瘤 18 例临床分析[J]. 中华实用儿科临床杂志,2019,34(6):462-463. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-428X.2019.06.015. Li SY,Ge M,Sun HL,et al. Clinical analysis of hypothalamic hamartoma in 18 children[J]. Chin J Appl Clin Pediatr, 2019,34(6):462-463. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-428X.2019.06.015.
  - 6 华刚,谭红平,姜楠,等. SEEG 引导下射频热凝毁损术在癫痫外科中的应用[J]. 立体定向和功能神经外科杂志,2020,33(2):69-73. DOI:10.19854/j.cnki.1008-2425.2020.02.0002. Hua G,Tan HP,Jiang N,et al. Application of SEEG-guided radiofrequency thermocoagulation during epilepsy surgery[J]. Chin J Stereotact Funct Neurosurg, 2020,33(2):69-73. DOI:10.19854/j.cnki.1008-2425.2020.02.0002.
  - 7 Ramos CO, Latronico AC, Cukier P, et al. Long-term outcomes of patients with central precocious puberty due to hypothalamic hamartoma after GnRHa treatment: anthropometric, metabolic, and reproductive aspects[J]. Neuroendocrinology, 2018,106(3):203-210. DOI:10.1159/000477584.
  - 8 Harrison VS, Oatman O, Kerrigan JF. Hypothalamic hamartoma with epilepsy: Review of endocrine comorbidity[J]. Epilepsia, 2017,58(2):50-59. DOI:10.1111/epi.13756.
  - 9 罗世琪,李春德,马振宇,等. 下丘脑错构瘤所致单纯性早熟的显微外科治疗[J]. 中华神经外科杂志,2000,16(6):341-343. DOI:10.3760/j.issn.1001-2346.2000.06.001. Luo SQ,Li CD, Ma ZY, et al. Microsurgical treatment of hypothalamic hamartoma causing precocious puberty[J]. Chin J Neurosurg, 2000,16(6):341-343. DOI:10.3760/j.issn.1001-2346.2000.06.001.
  - 10 Ramos CO, Latronico AC, Cukier P, et al. Long-term outcomes of patients with central precocious puberty due to hypothalamic hamartoma after GnRH analog treatment: anthropometric, metabolic and reproductive aspects[J]. Neuroendocrinology, 2018,106(3):203-210. DOI:10.1159/000477584.
  - 11 Valentin A, Lazaro M, Mullatti N, et al. Cingulate epileptogenesis in hypothalamic hamartoma[J]. Epilepsia, 2011,52(5):e35-e39. DOI:10.1111/j.1528-1167.2011.03060.x.
  - 12 Wang M, Zhang Y, Xue P, et al. Optimized SEEG-guided radiofrequency thermocoagulation in the treatment of pediatric hypothalamic hamartomas[J]. Seizure, 2021,86:102-108. DOI:10.1016/j.seizure.2021.01.023.
  - 13 张宏武,刘宝富,高阳旭,等. 下丘脑错构瘤所致癫痫的手术治疗[J]. 中华神经外科杂志,2016,32(9):878-881. DOI:10.3760/cma.j.issn.1001-2346.2016.09.004. Zhang HW, Liu BF, Gao YX, et al. Surgical treatment of epilepsy caused by hypothalamic hamartomas[J]. Chin J Neurosurg, 2016,32(9):878-881. DOI:10.3760/cma.j.issn.1001-2346.2016.09.004.
  - 14 Wang D, Shan YZ, Bartolomei F, et al. Electrophysiological properties and seizure networks in hypothalamic hamartoma[J]. Ann Clin Transl Neurol, 2020,7(5):653-666. DOI:10.1002/actn.3.51033.
  - 15 Ito S, Kitazawa R, Haraguchi R, et al. Novel GLI3 variant causing overlapped Greig cephalopolysyndactyly syndrome (GCPS) and Pallister-Hall syndrome (PHS) phenotype with agenesis of gallbladder and pancreas[J]. Diagn Pathol, 2018,13(1):1. DOI:10.1186/s13000-017-0682-8.
- (收稿日期:2021-01-04)

**本文引用格式:**王举磊,黄涛,田启龙,等. 显微手术治疗儿童下丘脑错构瘤六例及文献回顾[J]. 临床小儿外科杂志, 2021, 20(5):425-429. DOI: 10.12260/lxewkzz.2021.05.006.

**Citing this article as:** Wang JL, Huang T, Tian QL, et al. Clinical analysis of hypothalamic hamartoma in 6 children and literature review[J]. J Clin Ped Sur, 2021, 20(5):425-429. DOI:10.12260/lxewkzz.2021.05.006.

## 关于统计学符号的书写说明

专业论文中有关统计学符号的使用,需按照国家标准 GB3358-82《统计学名词及符号》的规定,符号一律用斜体表达。样本的算术平均数用小写  $x$ ,不能使用大写  $X$ ,也不能用  $M$ (以免与中位数混淆)。标准差用  $s$ ,而不用  $SD$ 。标准误用  $Sx$ ,不用  $SE$ ,也不用  $SEM$ 。 $t$  检验用小写斜体  $t$ 。方差检验用大写斜体  $F$ 。卡方检验用希文小写  $\chi^2$ 。相关系数用英文小写斜体  $r$ 。自由度用希文小写斜体  $v$ 。样本数用英文小写斜体  $n$ 。相对危险度用  $RR$ 。概率用大写  $P$ 。概率数值用小数表示,不用 % 号,如  $P < 0.05$ ,不用  $P < 5\%$ 。请作者在投稿时注意按本要求撰写稿件。