

·综述·

狭颅症的诊疗进展

文海韬¹ 综述 顾 硕² 吴水华¹ 审校

狭颅症又称之为颅缝早闭,是由于一条或多条颅缝过早闭合或骨化所致颅骨发育障碍而导致的先天畸形,发病率约为 1/2 500,在先天性颅颌面畸形中位居第二位,仅次于唇腭裂畸形^[1]。狭颅症的发病率从高到低依次为:矢状缝(40%~50%)、冠状缝(20%~25%)、额侧(5%~15%)和人字缝(1%~5%)^[2]。不同的颅缝早闭可导致不同的头颅畸形,根据 Virchow 的理论,颅缝早闭后,垂直于早闭颅缝的颅腔径线延长受限,平行于早闭颅缝的颅腔径线代偿性延长,从而导致各种头颅畸形^[3]。矢状缝早闭可导致舟状颅畸形;单侧的冠状缝早闭可导致斜头畸形;双侧冠状缝早闭可表现为短头畸形;额缝早闭可导致三角头畸形;人字缝早闭可导致头颅呈现一个梯形。目前对于狭颅症的病因,在细胞、分子及基因水平均有研究,认为颅骨、颅缝发育成熟和大脑组织、硬脑膜和颅盖骨之间复杂的相互作用有关。颅缝周围的生化环境或遗传基因发生改变,影响了发育体系而使颅缝早闭。该文就狭颅症的最新诊疗进展作一综述。

一、颅骨发育和颅缝闭合

人的颅骨由颅顶骨(脑颅)和颅底骨(面颅)组成,一般在孕 23~26 d 开始发育,来源于中胚层和外胚层神经嵴。颅顶骨和颅底骨的发育各有其不同的发育机制:颅顶骨由额骨、顶骨及枕骨组成,来源于中胚层,其发育是以脑组织周围浓缩的间充质细胞为中心开始的,通过细胞分化成骨祖细胞,然后继续增殖分化形成成骨细胞,最终以膜内成骨的方式发育而成。而颅底骨来源于外胚层神经嵴,以间充质细胞软骨内成骨的形式发育而成。颅骨骨缝存在于两个骨边缘之间,中间为间充质组织,是两个膜内成骨的相接处。骨缝的存在可让婴儿在娩出时压缩头颅,使其变小,利于娩出,娩出后由于颅内压力的作用,1 周内颅骨相对位置可恢复正常。

一般来说,在胎儿和婴儿时期,由于颅顶骨骨化未完成,各骨间由致密结缔组织形成的膜性结构相连接,即颅骨缝和囟门。随着大脑的生长发育,出生后第 2 到 3 个月后囟及前外侧囟闭合,2 岁时后外囟门闭合,3 岁时前囟闭合,8 岁时额缝闭合,成年后各颅缝均闭合。颅骨生长及骨缝闭合调控的关键是来源于发育大脑的信号,由硬脑膜和外胚层两层信号所组成,其中硬脑膜分泌的生长因子在信号转导系统中起到极其重要的作用^[4]。大脑、硬脑膜、发育的颅骨和颅缝,四者共同调控各种信号因子的释放,各种信号因子作用于骨缝间的间充质,使颅骨的生长与颅内容物扩张的速度相一致,如果颅缝周围的微环境发生了变化和遗传基因发生了改变,干扰了生长发育过程,就会导致颅缝早闭(狭颅症)或颅裂,从而影响大脑的发育,其中以狭颅症发病率较高。

二、狭颅症的病因研究

目前的研究认为,狭颅症是一种多因素多基因疾病,基因突变、血液、颅内压、代谢性疾病等相关因素均可干扰颅缝的生长闭合^[5-6]。研究发现转化生长因子 β 受体(TGFBRI, TGFBRII)、胚胎发育基因 TWIST1、同源盒基因 MSX2、原纤维蛋白基因(FBN1)、细胞色素 P450 还原酶基因(POR)成纤维细胞生长因子受体(FGFR1, FGFR2, FGFR3)、酪氨酸激酶 Eph/Ephrin 家族蛋白 EFNBL、小 GTP 酶蛋白家族 RAB(RAB23)等基因的突变与颅缝的过早闭合有紧密联系^[7,8]。通过研究对以上基因信号通道介导的颅缝细胞增殖分化的变化,进一步表明了分子调控在颅缝闭合中的重要性及复杂性。

现在常用的实验模型主要反映了非灵长类动物颅缝组织的体内发育情况,以及体外环境下应用各种培养基,以促进细胞增殖,人为诱导成骨细胞分化,无法实际反映人体内颅缝闭合的过程与分子调控机制,存在很大的弊端。其原因主要是对于取材于患者颅缝组织或细胞的研究表明,组织细胞在体外环境生长会失去组织或细胞原有属性,从而导致所取得的结果与人体内的实际情况不相符。但

DOI:10.3969/j.issn.1671-6353.2018.02.014

作者单位:1. 湖南省儿童医院神经外科(湖南省长沙市,410007);2. 上海交通大学医学院(上海市,200025)

通信作者:吴水华,Email:292454021@qq.com

通过对啮齿类动物模型的研究表明 *FGFR* 突变可导致尖头并指综合征、颅面骨性结合综合征和 Pfeiffer 综合征等颅缝早闭综合征。这标志着狭颅症的病因研究取得了很大的进步。随着研究的深入,发现了越来越多的新的致病基因,它们相互作用组成了极其复杂的传导通路,调控着生长因子及其受体的表达,其对颅骨细胞和硬脑膜细胞的作用直接影响着颅缝的闭合。但是对于基因突变导致颅缝早闭所调控的具体通路及机制仍需进一步研究。

大脑的生长发育也是不容忽视的影响因素之一,用水压模拟大脑膨胀的压力作用于器官培养中的胎鼠颅缝组织,结果表明颅缝细胞分泌的转化生长因子- β 呈成倍增高表达^[10]。转化生长因子- β 能促进纤维母细胞的有丝分裂,在不同的环境下对细胞的生长有双重作用,当其高表达状态时可促进颅缝闭合^[11-12]。

三、临床表现与诊断

不同的颅缝早闭会导致不同的头颅畸形。额缝早闭会导致垂直于额缝径线的生长受限,平行于额缝的径线代偿延长,表现为双侧颞径线变短,前额正中间可见龙骨样突起。矢状缝早闭将导致顶径线变短,前后径变长,顶骨凹陷,为舟状畸形。冠状缝的一侧早闭将导致同侧前额的斜头畸形,双侧冠状缝早闭将导致颅骨前后径变短,顶径线延长,前额突出的短头畸形。人字缝早闭将致同侧枕骨扁平,对侧代偿性凸起,呈梯形畸形。

不仅有单颅缝早闭,更可有多条颅缝同时发生早闭,表现为不同类型的综合征。Crouzon 综合征即颅面骨性结合,是常染色体上 *10q25-q26* 的基因突变导致的,为显性遗传,常表现为斜头畸形、眼眶增宽和面中部凹陷等^[13]。Saethre-Chotzen 综合征即颅面骨发育障碍综合征,是常染色体上成纤维细胞生长因子受体-2 (*FGFR2*) 的基因突变导致的,为显性遗传,可表现为短头畸形,面中部凹陷、面部不对称、眼眶增宽、鼻纵隔偏曲等^[14]。Apert 综合征即尖头并指综合征,是常染色体上 *FGFR2* 基因突变导致的,为显性遗传,可表现为尖头和短头、轻度突眼、眶距增宽及并指畸形,多伴有智力发育迟滞。Pfeiffer 综合征是最罕见的颅缝早闭综合征,研究发现其发生与常染色体上的 *FGFR* 基因突变有关,为显性遗传,可表现为扁头,脸裂下斜、下颌相对突出、眶距增宽、突眼和小鼻子等。

根据患儿头颅外形的变化及运用 X 线片、CT 及头颅 CT 三围重建,非综合性狭颅症易于诊断。

在 X 线检查上可以反映出颅骨受压情况和颌面畸形及相应软组织的改变,尖头畸形患儿可见颅底下陷等表现^[15]。CT 上可观察到颅骨骨缝闭合情况,可完整观察到额缝、冠状缝、人字缝等,特别是头颅 CT 三围重建技术的运用,模拟重建颅盖骨,更有利于手术矫正^[16]。头颅 MRI 检查可进一步了解颅骨生长及大脑发育情况,可为临床上脑积水、先天性颅内畸形等鉴别提供宝贵的依据。特别是近年来运用 3D 打印技术按 1:1 大小重建颅骨模型,可以更好地反应畸形颅骨结倾斜度和计算颅内容积,更容易发现颅骨畸形,可精确定点及测量早闭颅缝的距离及范围,为术前设计手术提供了更大的帮助。

四、治疗方法

手术是治疗狭颅症的唯一方法,但是对于手术时机、手术方式及步骤的选择仍存在争议。狭颅症的手术治疗最早开始于 19 世纪六十年代,其手术目的是松解早闭的骨缝,使颅腔扩大以满足大脑生长发育的需要。因婴幼儿是大脑生长发育最为迅速的阶段,2 岁时大脑发育接近成人的 70%~80%,6 岁可达 90%,故现主张尽早手术治疗。解旭鹏等^[18]认为随着年龄的增长,将会出现颅高压、视力下降等症状,2 岁后手术效果不佳,所以 6 个月患儿为最佳手术时机。

最初的方法为简单地切开早闭的颅缝,其手术效果并不理想,因其既没有重建良好的头颅外形也没有彻底扩大颅腔,还易于复发,但是很快就得到了改进。其中, Tessier 和 Marchac 对于手术方法的改进是狭颅症手术治疗史上里程碑式的进步,他们提出手术需对颅骨进行广泛的颅盖重建,并取得了良好的治疗效果,其优势在于可以提前构建颅腔,而非依赖大脑的生长^[17]。现今主要的头颅整形重建术有以下几种:①颅缝再造术:在早闭的骨缝处切开并剥离骨膜,然后咬除颅骨形成约 1.5~2 cm 宽的骨沟缺损带,同时切除骨沟两边宽约 1~2 cm 的骨膜^[19]。②全颅缝再造术:沿顶部冠状缝局部小切口,沿冠状缝切开颅骨,形成一条宽约 1.5 cm 的骨沟,同样方法在矢状缝两旁、并垂直矢状缝形成宽约 1.5 cm 的骨沟,共形成“#”字型颅骨缺损带^[20]。③三角头额眶成形术:主要运用于额缝早闭导致的三角头畸形的治疗,其方式为截开额骨瓣及额眶带,然后固定塑形成正常三角形态的额眶带,将额骨经作截骨或倒转后制动,使额部恢复正常形态^[21]。④额眶前移术:主要运用于双冠状缝早闭导致的塔头、短头畸形。其方式为经头皮冠状切口剥

离头皮,暴露额眶部,截开颧骨,下额骨,额眶带,颧骨部额低带前移,并取额眶带下塑形好后水平前移1~1.5 cm,并固定在鼻根部、眶外侧及颧部,后将额骨瓣前移并固定于额眶带上^[22]。⑤额眶前移及眶整复术:主要运用于双冠状缝早闭及颅面骨发育不良的联合畸形,短头合并眶距增宽或眶移位畸形。手术方式为额眶前移并作眼眶的截骨,纠正左右方向的眶距或上下方向的眶移位^[23]。⑥额面前移术:将额眶及上颌骨作 lefortm 型截骨后联合前移,主要运用于双冠状缝早闭及颅底缝早闭形成的短头畸形及合并 Apert 或 Crouzon 综合征的颅面畸形。手术方式为将额眶及上颌骨作 lefort III 型截骨后联合前移,使额眶及上颌骨整块截骨后整体前移,可以达到纠正眼球突出和反颌的目的,并在眼眶及上颌骨前移后与颅底间形成的间隙中植骨,并固定到正常位置^[24]。⑦大范围颅骨切开并多块硬脑膜附着式颅骨瓣颅骨重建术:额骨瓣以眶上缘上方0.5 cm为前界,冠状缝前缘为后界,两侧达颧窝前缘;顶骨桥宽约2 cm;颧骨瓣上达顶骨桥,下至颧窝。将整块额骨骨瓣取下,然后将枕骨瓣切割开,不取下,使之贴附在硬脑膜上,成为浮动骨瓣。将两侧包含冠状缝的颧骨瓣切割开,不从硬脑膜上分离,不固定,使之成为浮动骨瓣,再将凹凸不平的颧骨横竖切割成小块状。截骨完成后,将额骨骨瓣复位,如果前额过于狭小,则将额骨瓣上下翻转,以宽大的额顶作为前额,使之外形饱满,并用可吸收连接片固定,用铣刀将顶骨桥多段横行切断,整个畸形的头颅外形得到明显改善^[25]。

综上所述,狭颅症为一种多因素多基因的先天性疾病,手术治疗是唯一的治疗方法。现今的头颅整形重建术可尽早给大脑的生长发育提供必要的空间,可预防智力、精神、语言及运动等功能发育迟滞的发生^[26-28]。国内对于狭颅症的认识较晚,需进一步推广此先天性疾病的诊断及治疗,希望在不远的将来,狭颅症患儿将会得到更好的治疗。

参考文献

- 王安肯,亢晓丽. 颅缝早闭与斜视[J]. 中华眼科杂志, 2016,52(8):626-630. DOI:10.3760/cma.j.issn.0412-4081.2016.08.018.
Wang AK, Kang XL. Craniosynostosis and strabismus [J]. Chin J of Ophthalmol, 2016, 52(8):626-630. DOI:10.3760/cma.j.issn.0412-4081.2016.08.018.
- Greenwood J, Flodman P, Osann K, et al. Familial incidence and associated symptoms in a population of individuals with nonsyndromic craniosynostosis [J]. Genet Med, 2014, 16(4):302-310. DOI:10.1038/gim.2013.134.
- Rasmussen SA, Yazdy MM, Carmichael SL, et al. Maternal thyroid disease as a risk factor for craniosynostosis [J]. ObstetGynecol, 2007, 110(2Pt 1):369-377. DOI:10.1097/01.AOG.0000270157.88896.76.
- Czerwinski M, Hopper RA, Fearon JA, et al. Major morbidity and mortality rates in craniofacial surgery: an analysis of 8101 major procedures [J]. Plast Reconstr Surg, 2010, 126(1):181-186. DOI:10.1097/PRS.0b013e3181da87df.
- Coussens AK, Wilkinson CR, Hughes IP, et al. Unravelling the molecular control of calvarial suture fusion in children with craniosynostosis [J]. BMC Genomics, 2007, 12(8):458. DOI:10.1186/1471.2J64.8458.
- Komori T. Signaling networks in RUNX2-dependent bone development [J]. J Cell Biochem, 2011, 112(3):750-755. DOI:10.1002/jcb.22994.
- Ge M, Ke R, Cai T, et al. Identification and proteomic analysis of osteoblast-derived exosomes [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2015, 467(1):27-32. DOI:10.1016/j.bbrc.2015.09.135.
- Deng ZB, Poliakov A, Hardy RW, et al. Adipose tissue exosome-like vesicles mediate activation of macrophage-induced insulin resistance [J]. Diabetes, 2009, 58(11):2498-2505. DOI:10.2337/db09-0216.
- Derderian C, Seaward J. Syndromic craniosynostosis [J]. Semin Plast Surg, 2012, 26(2):64-75. DOI:10.1055/s-0032-1320064.
- Kumar GR, Jyothisna M, Ahmed SB, et al. Crouzon's Syndrome: A Case Report [J]. Int J Clin Pediatr Dent, 2013, 6(1):33-37. DOI:10.5005/jp-journals-10005-1183.
- Fearon JA, Rhodes J. Pfeiffer syndrome: a treatment evaluation [J]. Plast Reconstr Surg, 2009, 123(5):1560-1569. DOI:10.1097/PRS.0b013e3181a2057e.
- Renier D, Lajeunie E, Arnaud E, et al. Management of craniosynostoses [J]. Childs Nerv Syst, 2000, 16(10-11):645-658. DOI:10.1007/s003810000320.
- Mathijssen IM, Arnaud E. Benchmarking for craniosynostosis [J]. Craniofac Surg, 2007, 18(2):436-442. DOI:10.1097/SCS.0b013e31802d4c6c.
- Collett BR, Aylward EH, Berg J, et al. Brain volume and shape in infants with deformational Plagiocephaly [J]. Childs Nerv Syst, 2012, 28(7):1083-1090. DOI:10.1007/s00381-012-1731-y.
- Cohen MM. Sutural biology and the correlates of craniosynostosis [J]. Am J Med Genet, 1993, 47(5):581-616. DOI:10.1002/ajmg.1320470507.

- 16 Moms L. Management of Craniosynostosis[J]. Facial Plast Surg, 2016, 32(2): 123-132. DOI: 10. 1055/s-0036-1582228.
- 17 Di RC, Paternoster G, Caldarelli M, et al. Anterior plagiocephaly: epidemiology, clinical findings, diagnosis, and classification. A review[J]. Childs Nerv Syst, 2012, 28(9): 1413-1422. DOI: 10. 1007/s00381-12-1845-2.
- 18 Renier D, Lajeunie E, Arnaud E, et al. Management of craniosynostoses[J]. Childs Nerv Syst, 2000, 16(10/11): 645-658. DOI: 10. 1007/s003810000320.
- 19 Selber JC, Brooks C, Kurichi JE, et al. Long-term results following fronto-orbital reconstruction in nonsyndromic unicoronal synostosis[J]. Plast Reconstr Surg, 2008, 121(5): 251e-260e. DOI: 10. 1097/PRS. 0b013e31816a9f88.
- 20 鲍南, 褚璐, 王雪, 等. 大范围颅骨切开并多块硬脑膜附着式颅骨瓣治疗婴幼儿矢状缝早闭 63 例[J]. 中华整形外科杂志, 2016, 32(1): 9-13. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 10094598. 2015. 06. 003.
Bao N, Chu J, Wang X, et al. Extensive cranioplasty for sagittal synostosis in young children by preserving multiple cranial bone flaps adhered to the dura mater: experience with 63 cases[J]. Chin J Plast Surg, 2016, 32(1): 9-13. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 10094598. 2015. 06. 003.
- 21 许震宇, 鲍南, 张臻, 等. Crouzon 综合征的临床和遗传学研究[J]. 中华神经外科杂志, 2014, 30(6): 592-595. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 1001-2346. 2014. 06. 016.
Xu ZY, Bao N, Zhang Z, et al. Clinical and genetic studies of Crouzon syndrome[J]. Chin J Neurosurg, 2014, 30(6): 592-595. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 1001-2346. 2014. 06. 016.
- 22 孙守庆, 鲍南. 综合征型颅缝早闭的临床表现及基因诊断[J]. 临床小儿外科杂志, 2017, 16(4): 409-412. DOI: 10. 3969/j. issn. 1671-6353. 2017. 04. 023.
Sun SQ, Bao N. Clinical manifestations and genetic diagnosis of syndromic craniosynostoses[J]. J Clin Ped Sur, 2017, 16(4): 409-412. DOI: 10. 3969/j. issn. 1671-6353. 2017. 04. 023.
- 23 荆俊杰, 赵清爽, 奚之玉, 等. 骨瓣旋转术式治疗婴幼儿狭颅症[J]. 中国临床神经外科杂志, 2014, (19): 475-479. DOI: 10. 3798/j. issn. 1009-153X. 2014. 08. 010.
Jing JJ, Zhao QS, Xi ZY, et al. Rotating bone flap for the treatment of craniostenosis in infants (report of 7 cases)[J]. Chin J Clin Neurosurg, 2014, (19): 475-479. DOI: 10. 3798/j. issn. 1009-153X. 2014. 08. 010.
- 24 刘天甲, 顾硕, 吴水华, 等. 3D 打印技术在儿童狭颅症矫治中的应用研究[J]. 组织工程与重建外科杂志, 2016, (12): 346-348. DOI: 10. 3969/j. issn. 1673-0364. 2016. 06. 004.
Liu TJ, Gu S, Wu SH, et al. The Effects of Three-dimensional Printing Technique in the Treatment of Craniostenosis in Children[J]. Journal of Tissue Engineering and Reconstructive Surgery, 2016, (12): 346-348. DOI: 10. 3969/j. issn. 1673-0364. 2016. 06. 004.
- 25 侯智, 杨辉. 狭颅症手术治疗新进展[J]. 实用医院临床杂志, 2013, (10): 22-25. DOI: 10. 3969/j. issn. 1672-6170. 2013. 05. 007.
Hou Z, Yang H. Recent progress in surgical treatment of craniosynostosis[J]. Practical Journal of Clinical Medicine, 2013, (10): 22-25. DOI: 10. 3969/j. issn. 1672-6170. 2013. 05. 007.
- 26 白珊珊. Carpenter 综合征的分子遗传学研究进展[J]. 组织工程与重建外科杂志, 2017, 13(3): 169-171. DOI: 10. 3969/j. issn. 1673-0364. 2017. 03. 014.
Bai SS. Research advances in molecular genetics of Carpenter syndrome[J]. Journal of Tissue Engineering and Reconstructive Surgery, 2017, 13(3): 169-171. DOI: 10. 3969/j. issn. 1673-0364. 2017. 03. 014.
- 27 沈卫民, 王刚, 崔杰, 等. 颅盖成形术治疗先天性颅缝早闭症[J]. 中华整形外科杂志, 2007, 23(4): 284-287. DOI: 10. 3760/j. issn. 1009-4598. 2007. 04. 004.
Shen WM, Wang G, Cui J, et al. Skull plasty to correct congenital craniosynostosis[J]. Chin J Plast Surg, 2007, 23(4): 284-287. DOI: 10. 3760/j. issn. 1009-4598. 2007. 04. 004.
- 28 吴水华, 顾硕, 刘天甲, 等. 多个小切口多顶骨瓣治疗婴幼儿矢状缝早闭症[J]. 中华整形外科杂志, 2017, 33(1): 65-67. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 1009-4598. 2017. 01. 017.
WU SH, Gu S, Liu TJ, et al. Multiple small incision parietal bone flap to treat sagittal synostosis in young children[J]. Chin J Plast Surg, 2017, 33(1): 65-67. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 1009-4598. 2017. 01. 017.

(收稿日期: 2017-06-27)

本文引用格式: 文海韬, 顾硕, 吴水华. 狭颅症的诊疗进展[J]. 临床小儿外科杂志, 2018, 17(2): 146-149. DOI: 10. 3969/j. issn. 1671-6353. 2018. 02. 014.

Citing this article as: Wen HT, Gu S, Wu SH. Research progress of the diagnosis and treatment of craniostenosis disease[J]. J Clin Ped Sur, 2018, 17(2): 146-149. DOI: 10. 3969/j. issn. 1671-6353. 2018. 02. 014.