论著

DOI: 10.16016/j.1000-5404.201411002

颞叶局灶性皮层发育不良不同病理亚型临床特征分析

梁传栋[1],武 江[1],岳向勇[1],赵 磊[1],李文玲[1],郑 杰[1],郭 韬[1],何利兵[2],李 颖[3],赵建凯[4],吕冬芳[5]
(050051 石家庄,河北省人民医院功能神经外科[1];056300 河北 武安,武安市第一人民医院神经外科[2];071000 河北 保定,保定市第二医院特诊科[3];055450 河北 柏乡,柏乡县人民医院神经外科[4];051000 石家庄,解放军白求恩和平医院神经内科[5])

[摘要] **目的** 比较2011年国际抗癫痫联盟(ILAE)分类下颞叶局灶性脑皮层发育不良(focal cortical dysplasia, FCD)不同病理亚型的临床特征。**方法** 回顾性分析2005-2011年在河北省人民医院功能神经外科进行颞叶癫痫手术患者241例。根据2011年ILAE分类对经过颞叶癫痫手术患者FCD按不同病理亚型进行分类,并对不同病理亚型患者癫痫发作起始年龄、患病年限、手术年龄、发作频率等临床特征进行分析,观察不同病理亚型患者的临床特征是否存在差异。**结果** 92例患者符合FCD诊断,结合型FCD平均发作起始年龄为19.2岁,晚于单纯型FCD($P=0.038$)。在结合型FCD患者中,FCD Ⅲc型平均发作起始年龄为30.7岁,晚于结合型FCD中的其他亚型($P=0.007$)。结合型FCD平均癫痫患病年限为7.8年,短于单纯型FCD($P=0.003$)。在结合型FCD的病理亚型中,FCD Ⅲb型平均癫痫患病年限为3.5年($P=0.016$),FCD Ⅲc型平均癫痫患病年限为5.3年($P=0.041$),短于结合型FCD的其他病理亚型。FCD Ⅲc型平均手术年龄为35.8岁,晚于结合型FCD的其他病理亚型($P=0.014$)。**结论** 结合型FCD癫痫发作起始年龄晚,尤其是FCD Ⅲc型。结合型FCD手术前癫痫患病年限短,尤其是FCD Ⅲb型和FCD Ⅲc型。在结合型FCD患者中,FCD Ⅲc型平均手术年龄明显晚于结合型FCD的其他病理亚型。

[关键词] 局灶性皮层发育不良;颞叶癫痫;病理亚型;临床特征
[中图法分类号] R181.32;R446.8;R742.1 [文献标志码] A

Clinical characteristics of different subtypes of focal cortical dysplasia at temporal lobe

Liang Chuandong[1], Wu Jiang[1], Yue Xiangyong[1], Zhao Lei[1], Li Wenling[1], Zheng Jie[1], Guo Tao[1], He Libing[2], Li Ying[3], Zhao Jiankai[4], Lyu Dongfang[5] ([1]Department of Functional Neurosurgery, Hebei People's Hospital, Shijiazhuang, Hebei Province, 050051; [2]Department of Neurosurgery, Wu'an First People's Hospital, Wu'an, Hebei Province, 056300; [3]Department of Special Medical Service, Second Hospital of Baoding, Baoding, Hebei Province, 071000; [4]Department of Neurosurgery, Hospital of Baixiang County, Baixiang, Hebei Province, 055450; [5]Department of Neurology, Bethune International Peace Hospital of PLA, Shijiazhuang, Hebei Province, 051000, China)

[**Abstract**] **Objective** To compare the clinical characteristics of different subtypes of focal cortical dysplasia (FCD) at human temporal lobe according to 2011 International League Against Epilespy (ILAE) classification. **Methods** Totally, 241 cases of temporal lobe epilepsy were divided into different pathological subtypes of FCD according to 2011 ILAE classification. The clinical characteristics including epileptic seizure starting age, epilepsy duration, surgery age, seizure frequency, *etc*. were analyzed. **Results** Among 92 patients with FCD, the epileptic seizure average age of the associated FCD was 19.2 years old, significantly older than that of the isolated FCD, with statistically significant difference ($P=0.038$). In the patients with associated FCD, the epileptic seizure average age of FCD Ⅲc was 30.7 years old, significantly older than that of other subtypes of associated FCD($P=0.007$). The average epilepsy duration of the associated FCD was 7.8 years, significantly shorter than that of the isolated FCD($P=0.003$). In different pathological subtypes of

[通信作者] 武 江,E-mail: wujiang104@126.com
[优先出版] http://www.cnki.net/kcms/detail/51.1095.R.20150105.0834.003.html(2015-01-05)

the associated FCD, the epilepsy duration of FCD Ⅲb was 3.5 years(P=0.016), and that of FCD IIIc was 5.3 years(P=0.041). Average surgery age of FCD Ⅲc was 35.8 years old, significantly later than that of other subtypes of associated FCD (P = 0.014). **Conclusion** The epileptic seizure average age of the associated FCD is late, especially FCD IIIc. The average epilepsy duration of the associated FCD is short, especially FCD IIIb and FCD IIIc. In the patients with associated FCD, the average surgery age of FCD IIIc is significantly later than that of other subtypes of associated FCD. The isolated FCD and associated FCD show different clinical characteristics.

[**Key words**] focal cortical dysplasia; temporal lobe epilepsy; clinical characteristics

Corresponding author: Wu Jiang, E-mail: wujiang104@126.com

局灶性脑皮层发育不良(focal cortical dysplasia, FCD)是皮层发育畸形的一个亚型[1],是难治性癫痫的重要病因。FCD包含了一系列的病理现象,患者的临床特点及预后有很大的差异,研究者一直试图对其进行分类,并制定统一的标准。2004年Palmini等[2]根据病理学表现将FCD分为Ⅰ型和Ⅱ型,在临床上广泛应用。2011年国际抗癫痫联盟(ILAE)制定了新的分类标准,试图使分类更加标准化,更具有可重复性。其在Palmini分类的基础上进行了修改,增加了结合型FCD分类,将海马硬化、癫痫相关性肿瘤、血管畸形周围的FCD命名为结合型FCD。这样FCD分为单纯型FCD和结合型FCD,单纯型FCD包括Ⅰ型和Ⅱ型,结合型FCD为Ⅲ型[3]。

目前,对于FCD患者临床特点的研究仍旧非常有限,在各研究中标准仍不十分统一,包括不同的脑叶、单纯型和结合型FCD混杂[4-6],研究的结果也存在争议。对于2011年新分类下的FCD的临床特点描述很少,尤其是新增加的结合型FCD研究更少。结合型FCD是否具有独特的临床特点,是否可以作为一个独特的病理亚型仍存在着争议。本研究根据2011年ILAE分类标准对颞叶FCD不同病理亚型进行分类,对不同病理亚型患者癫痫发作起始年龄、癫痫患病年限、手术年龄、发作频率等临床特征进行分析,观察不同病理亚型患者的临床特征是否存在差异,对FCD的早期分型以及判断患者的预后具有重要临床价值。

1 资料与方法

1.1 临床患者筛选

回顾分析2006-2011年在河北省人民医院功能神经外科进行难治性颞叶癫痫手术患者共241例。将其病历及术后病理标本进行重新回顾,按照如下标准进行筛选:①患者因为难治性颞叶癫痫进行了颞叶切除手术;②手术标本完整,包括诊断所需要的皮层和海马结构;③根据2011年ILAE标准符合FCD诊断;④无其他神经系统疾患;⑤除外累及多脑叶或双重病理类型(如FCD Ⅱ型合并海马硬化,FCD Ⅲb、Ⅲc、Ⅲd型合并海马硬化等)。

1.2 临床资料回顾

对符合上述条件患者共计92例进行病历系统回顾,包括癫痫发作起始年龄、癫痫患病年限、手术年龄、发作频率。其中发作频率因为部分患者发作不规律,以患者手术前3个月发作的平均频率为准。患者病史情况以病历为准,不能准确核实的则排除。

1.3 手术过程

术前评估依照临床资料、影像学资料,电生理学资料来确定手术方案。患者术前的MRI中颞叶如有阳性发现,结合病灶的范围和电生理学资料确定切除范围。当术前无明确阳性发现,依靠临床电生理学资料和有创性脑电图监测结果确定切除范围,一般情况下左侧颞叶范围为距颞极4.5~5 cm,右侧颞叶范围为距颞极5~5.5 cm。

1.4 病理诊断过程

病理切片进行重新回顾,按照2011年ILAE标准重新诊断。FCD Ⅰa型存在皮层为成熟的神经元,但存在放射状的层状结构不良,多数少于3层结构为特征性改变;FCD Ⅰb型存在皮层典型的6层构筑,但是存在切线方向上的结构不良,灰白质界面分界不清,大量的不成熟的小神经元及肥大的锥形神经元异位存在;FCD Ⅰc型指同时存在Ⅰa、Ⅰb两种异常表现。FCD Ⅱa型指存在异形神经元,FCD Ⅱb型指存在异形神经元及气球样细胞。FCD Ⅲa型指存在颞叶层状结构畸形同时存在海马硬化,FCD Ⅲb型指皮层层状结构畸形紧临存在神经胶质或神经节的肿瘤,FCD Ⅲc型指皮层层状结构畸形紧临血管畸形,FCD Ⅲd型指皮层层状结构畸形伴随生后早期任何后天获得性损害,包括外伤、炎症及缺血性损害等[3]。如果不能明确诊断,按照欧洲神经学会制定的病理诊断流程进行特殊染色或免疫组化染色以帮助诊断[7]。结合型FCD中肿瘤的诊断按照2007年WHO中枢神经系统肿瘤诊断标准进行[8]。海马硬化的诊断按照CA1、

CA3和CA4亚区的弥散性胶质增生和锥体神经元丢失为标准[9]。所有的诊断经2名病理医师完成。

1.5 统计学分析

采用SPSS 17.0统计软件,应用Kruskal-Wallis test和Mann-Whitney test对非参数资料(癫痫发作起始年龄、癫痫患病年限、手术年龄、发作频率)进行比较。

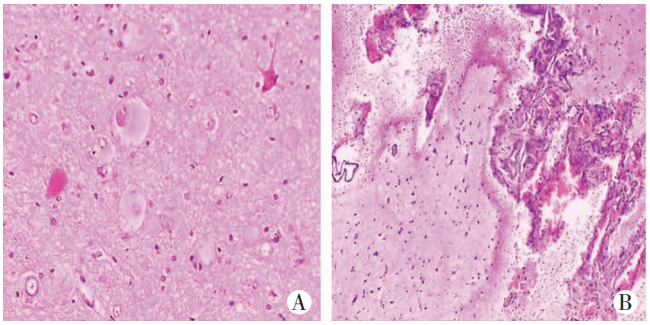
2 结果

2.1 一般情况

92例符合入组标准患者,男性56例,女性36例。52例患者进行了右侧手术,40例患者进行了左侧手术。单纯型FCD患者36例,占39.1%。结合型FCD患者56例,占60.9%。FCD Ⅲa型26例,占28.3%,为最多见的病理亚型。FCD Ⅱb型5例,占5.4%,为最少见的病理亚型(图1A)。在10例FCD Ⅲb型中,原发病灶8例为神经节细胞瘤,2例为胚胎发育不良性神经上皮瘤。在9例FCD Ⅲc型中,原发病灶7例为海绵状血管瘤,2例为动静脉畸形(图1B)。在11例FCD Ⅲd型中,原发病灶6例为脑外伤,3例为围产期缺血产生的胶质瘢痕,2例为出生6个月内的感染。

2.2 临床特征

2.2.1 癫痫发作起始年龄 单纯型FCD的各个病理亚型中,癫痫发作起始年龄差异无统计学意义($P>0.05$)。结合型FCD平均发作起始年龄显著晚于单纯型FCD($P=0.038$)。在结合型FCD患者中,FCD Ⅲc型平均发作起始年龄晚于结合型FCD中的其他亚型($P=0.007$,表1)。



A:Ⅱb型 见气球样细胞;B:Ⅲc型 畸形血管团周边层状结构发育不良

图1 FCD Ⅱb型和Ⅲc型病理学观察 (HE ×100)

2.2.2 癫痫患病年限 在单纯型FCD的各个病理亚型中,癫痫患病年限差异无统计学意义($P>0.05$)。结合型FCD平均癫痫患病年限短于单纯型FCD($P=0.003$)。在结合型FCD的病理亚型中,FCD Ⅲb型和Ⅲc型平均癫痫患病年限短于结合型FCD的其他病理亚型($P=0.041$,$P=0.016$,表1)。

2.2.3 手术年龄 在单纯型FCD的各个病理亚型中,平均手术年龄差异无统计学意义($P>0.05$)。结合型FCD的平均手术年龄为27.4(3~51)岁,与单纯型FCD相比差异无统计学意义($P>0.05$)。在结合型FCD患者中,FCD Ⅲc型平均手术年龄晚于结合型FCD的其他病理亚型($P=0.014$,表1)。

2.2.4 发作频率 在单纯型FCD的各个病理亚型中,平均发作频率差异无统计学意义($P>0.05$)。在结合型FCD的各个病理亚型中,平均发作频率差异亦无统计学意义($P>0.05$,表1)。

表1 FCD不同病理亚型临床特征分析

类型	n	发作起始年龄(岁)	患病年限(年)	手术年龄(岁)	发作频率(次/月)
单纯型FCD	36	13.1(1~36)	12.1(2~29)	25.2(10~45)	12.3(1~60)
Ⅰ	23	13.7(2~36)	10.0(2~29)	23.7(10~41)	12.8(2~60)
Ⅰa	6	10.7(2~19)	10.7(2~29)	21.3(14~33)	18.5(2~60)
Ⅰb	10	14.9(2~36)	8.5(2~14)	23.5(10~41)	13.0(3~40)
Ⅰc	7	14.7(6~29)	11.6(2~25)	26.1(14~41)	7.9(3~15)
Ⅱ	13	12.1(1~27)	15.8(5~23)	27.9(19~45)	11.2(1~35)
Ⅱa	8	12.9(1~27)	16.6(5~23)	29.5(19~45)	8.7(1~20)
Ⅱb	5	10.8(7~16)	14.4(5~23)	25.2(19~33)	15.2(4~35)
结合型FCD	56	19.2(1~50)[a]	7.8(1~24)[b]	27.4(3~51)	21.2(1~330)
Ⅲa	26	17.5(4~50)[c]	8.4(1~20)[df]	25.9(15~51)[e]	17.5(1~150)
Ⅲb	10	18.7(1~30)[c]	3.5(1~10)[d]	23.5(3~45)[e]	17.2(1~50)
Ⅲc	9	30.7(4~46)	5.3(1~24)[f]	35.8(21~47)	50.3(1~330)
Ⅲd	11	14.1(1~43)[c]	12.6(3~24)[df]	27.6(13~45)[e]	10.0(2~30)
合计	92	16.8(1~50)	9.5(1~29)	26.5(3~51)	17.7(1~330)

a:$P=0.038$,b:$P=0.003$,与单纯型FCD比较;c:$P=0.007$,d:$P=0.041$,e:$P=0.014$,与Ⅲc型比较;f:$P=0.016$,与Ⅲb型比较

3 讨论

FCD是颞叶癫痫手术后的常见病理结果,手术后病理证实在颞叶癫痫中约有30%的患者为FCD[10]。研究发现在海马硬化、一些癫痫相关性肿瘤(如神经节细胞瘤、胚胎发育不良性神经上皮肿瘤等)、围产期脑损伤周围也存在局灶性发育不良的皮层。研究表明,有19%~33% FCD和海马硬化并存,约有80%癫痫相关性肿瘤位于颞叶,其中10.6%~17.8%肿瘤周边存在FCD[9]。在引起慢性癫痫的海绵状血管瘤中,也常常合并FCD[11]。

FCD包括一系列的病理现象,包括:①皮层结构异常,如层状及柱状结构紊乱、白质内神经元数目增多等;②细胞结构异常,出现巨大神经元、不成熟神经元、异形神经元和气球样细胞等。几十年来,研究者一直试图对其进行分类,制定了多种不同的分类方法。比较公认的是Palmini分类方法,但因受诊断医生的主观影响较大,FCD Ⅰ型的诊断率为61%~71%,而有细胞结构发育不良的FCD Ⅱ型的诊断率只有29%~39%,有研究发现在不同观察者之间,FCD Ⅰ型诊断可重复性只有50%[12]。

根据2011年ILAE分类标准,本研究发现,241例的颞叶癫痫患者中92例存在着FCD,占45%,是颞叶癫痫手术后最常见的病理类型。在92例FCD患者中,单纯型FCD患者36例,占39%,结合型FCD患者56例,占61%。最近Tassi等[13]报道的一组215例FCD患者中,区分单纯型FCD和结合型FCD,发现只有31%患者为单纯型FCD,结合型FCD占69%,这和本研究的结果是相似的。本研究发现了很多患者原来诊断为癫痫相关性肿瘤、血管畸形或者瘢痕等,在病灶周围存在结合型FCD,病理科医生重视周围合并的FCD往往被忽视。在新增加的结合型FCD中,FCD Ⅲa型在本研究中占全部患者的28.3%,成为最常见的病理亚型,这些患者原来可能诊断为颞叶硬化或者海马硬化合并FCD。

关于FCD患者的临床特征的报道较少,FCD不同病理亚型的临床特征是否相同尚存在着争议[14],尤其是2011年ILAE提出的新FCD分型中的结合型FCD临床特征是否具有特异性研究较少[15]。

癫痫发作起始年龄在癫痫发作的临床表现和神经系统及智力发育中起重要作用。FCD患者一般在儿童早期起病,具有发病年龄早的特征[16],在多数FCD患者中,癫痫发作起始年龄在20岁之前。本研究中FCD患者的平均癫痫发作起始年龄为16.8岁,和既往的研究结果基本一致。

以往研究发现在FCD的各病理亚型中发病年龄存在差异,FCD Ⅰ型癫痫发作起始年龄要比FCD Ⅱ型晚,可能和FCD Ⅱ型中存在异性细胞和气球样细胞有关,这些细胞通常被认为具有强烈的致痫性。

在本研究中,应用2011年ILAE新的分型标准,发现结合型FCD平均癫痫发作起始年龄为19.2岁,显著晚于单纯型FCD的13.1岁,可能由于原发病灶周边的FCD多为Ⅰ型,致痫性较小,累及范围也比较小。在结合型FCD各亚型中,FCD Ⅲc型癫痫发作起始年龄为30.7岁,明显晚于结合型FCD中的其他亚型。有研究观察53例幕上海绵状血管瘤切除术的患者,癫痫发作起始年龄为30.4岁[17],也有研究针对颞叶海绵状血管瘤,发现患者有临床表现的年龄平均为37岁[18]。很多研究都发现了同样的临床特性,就是由海绵状血管瘤引发癫痫患者的癫痫发作起始年龄晚,在颞叶动静脉畸形患者中也发现了同样的问题[19],提示FCD Ⅲc型和颞叶的海绵状血管瘤及动静脉畸形患者都具有癫痫发作起始年龄晚的临床特征,FCD Ⅲc型患者很大程度上表现为原有病灶的临床特征。对于FCD Ⅲc型的研究仍非常有限,合并FCD和不合并FCD的血管畸形是否存在不同的临床特征,仍有待研究。

癫痫患病年限反映了癫痫发作的程度和进展过程,以及术前评估的难易程度。在本组病例中,结合型FCD癫痫患病年限明显短于单纯型FCD,也许是因为原发的病灶更容易被发现的原因,更容易早期进行手术。在结合型FCD不同分型中,FCD Ⅲb型和Ⅲc型癫痫患病年限明显短于其他结合型FCD的病理亚型。有针对30名低级别肿瘤合并部分性癫痫儿童的研究发现,癫痫患病年限平均为4.5年,其中43.3%患者癫痫患病年限小于1年[20]。许多研究也都证实了海绵状血管瘤在手术前的癫痫患病年限大约3年。FCD Ⅲb型和Ⅲc型和原发病灶具有相似的临床特征。

综上所述,在2011年ILAE提出FCD新的分型标准后,研究发现病灶周围的结合型FCD和单纯型FCD在结构及预后上是存在差异的[21]。本研究针对新的分型对其临床特征进行分析,发现新的分型结合型FCD在癫痫发作起始年龄、癫痫患病年限等方面都具有独特的临床特征,和单纯型FCD比较有明显差异,提示结合型FCD可能具有不同的发病机制。

参考文献：

[1] Barkovich A J, Guerrini R, Kuzniecky R I, *et al*. A developmental and genetic classification for malformations of cortical development: update 2012[J]. Brain, 2012, 135(Pt 5): 1348-1369.

[2] Palmini A, Najm I, Avanzini G, *et al*. Terminology and classification of the cortical dysplasias[J]. Neurology, 2004, 62(6 Suppl 3): S2-S8.

[3] Blumcke I, Thom M, Aronica E, *et al*. The clinicopathologic spectrum of focal cortical dysplasias: a consensus classification proposed by an ad hoc Task Force of the ILAE Diagnostic Methods Commission[J]. Epilepsia, 2011, 52(1): 158-174.

[4] Lortie A, Plouin P, Chiron C, *et al*. Characteristics of epilepsy in focal cortical dysplasia in infancy[J]. Epilepsy Res, 2002, 51(1/2): 133-145.

[5] Bautista J F, Foldvary-Schaefer N, Bingaman W E, *et al*. Focal cortical dysplasia and intractable epilepsy in adults: clinical, EEG, imaging, and surgical features[J]. Epilepsy Res, 2003, 55(1/2): 131-136.

[6] Widdess-Walsh P, Kellinghaus C, Jeha L, *et al*. Electro-clinical and imaging characteristics of focal cortical dysplasia: correlation with pathological subtypes[J]. Epilepsy Res, 2005, 67(1/2): 25-33.

[7] Blumcke I, Muhlebner A. Neuropathological work-up of focal cortical dysplasias using the new ILAE consensus classification system-practical guideline article invited by the Euro-CNS Research Committee[J]. Clin Neuropathol, 2011, 30(4): 164-177.

[8] Louis D N, Ohgaki H, Wiestler O D, *et al*. The 2007 WHO classification of tumours of the central nervous system[J]. Acta Neuropathol, 2007, 114(2): 97-109.

[9] Blumcke I, Thom M, Wiestler O D. Ammon's horn sclerosis: a maldevelopmental disorder associated with temporal lobe epilepsy[J]. Brain Pathol, 2002, 12(2): 199-211.

[10] Tassi L, Meroni A, Deleo F, *et al*. Temporal lobe epilepsy: neuropathological and clinical correlations in 243 surgically treated patients[J]. Epileptic Disord, 2009, 11(4): 281-292.

[11] Chen D J, Severson E, Prayson R A. Cavernous angiomas in chronic epilepsy associated with focal cortical dysplasia[J]. Clin Neuropathol, 2013, 32(1): 31-36.

[12] Chamberlain W A, Cohen M L, Gyure K A, *et al*. Interobserver and intraobserver reproducibility in focal cortical dysplasia (malformations of cortical development)[J]. Epilepsia, 2009, 50(12): 2593-2598.

[13] Tassi L, Garbelli R, Colombo N, *et al*. Type I focal cortical dysplasia: surgical outcome is related to histopathology[J]. Epileptic Disord, 2010, 12(3): 181-191.

[14] 武江，何利兵，李文玲. 不同病理亚型FCD颞叶癫痫患者手术效果及预后比较[J]. 山东医药，2014，54(2)：51-52.

[15] 武江，何利兵，李文玲. 局灶性脑皮质发育不良的临床特征分析[J]. 河北医药，2013，35(24)：3785-3788.

[16] Lerner J T, Salamon N, Hauptman J S, *et al*. Assessment and surgical outcomes for mild type Ⅰ and severe type Ⅱ cortical dysplasia: a critical review and the UCLA experience[J]. Epilepsia, 2009, 50(6): 1310-1335.

[17] Stavrou I, Baumgartner C, Frischer J M, *et al*. Long-term seizure control after resection of supratentorial cavernomas: a retrospective single-center study in 53 patients[J]. Neurosurgery, 2008, 63(5): 888-896, 897.

[18] Kivelev J, Niemela M, Hernesniemi J. Outcome after microsurgery in 14 patients with spinal cavernomas and review of the literature[J]. J Neurosurg Spine, 2010, 13(4): 524-534.

[19] Bostrom A, Schaller K, Seifert J, *et al*. The place for surgical treatment for AVM involving the temporal lobe[J]. Acta Neurochir (Wien), 2011, 153(2): 271-278.

[20] Babini M, Giulioni M, Galassi E, *et al*. Seizure outcome of surgical treatment of focal epilepsy associated with low-grade tumors in children[J]. J Neurosurg Pediatr, 2013, 11(2): 214-223.

[21] 武江，何利兵，岳向勇，等. 颞叶结合型局灶性脑皮质发育不良超微结构分析[J]. 中华神经外科疾病研究杂志，2014，13(2)：165-166.

（收稿：2014-11-01；修回：2014-12-02）

（编辑　王小寒）