

# Klippel-Feil 综合征伴颅颈交界区畸胎瘤 1 例报道并文献复习

曾 实,许民辉,徐伦山,周 椿,贺绪志,孔小溪

(中国人民解放军陆军军医大学大坪医院野战外科研究所神经外科,重庆 400042)

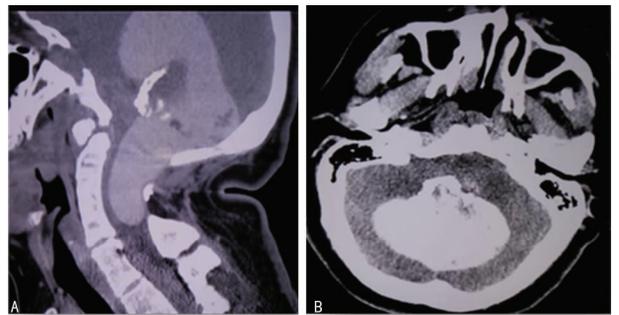
[中图法分类号] R651.1 [文献标识码] C [文章编号] 1671-8348(2018)13-1838-03

Klippel-Feil 综合征是一种颈椎融合畸形所引起的一系列综合征。1912 年 Klippel 和 Feil 首次报道了该病<sup>[1]</sup>,临床上较少见,常与先天发育有关。本院 2015 年收治 1 例 Klippel-Feil 综合征伴颅颈交界区畸胎瘤患者,现将诊治结果报道如下。

## 1 临床资料

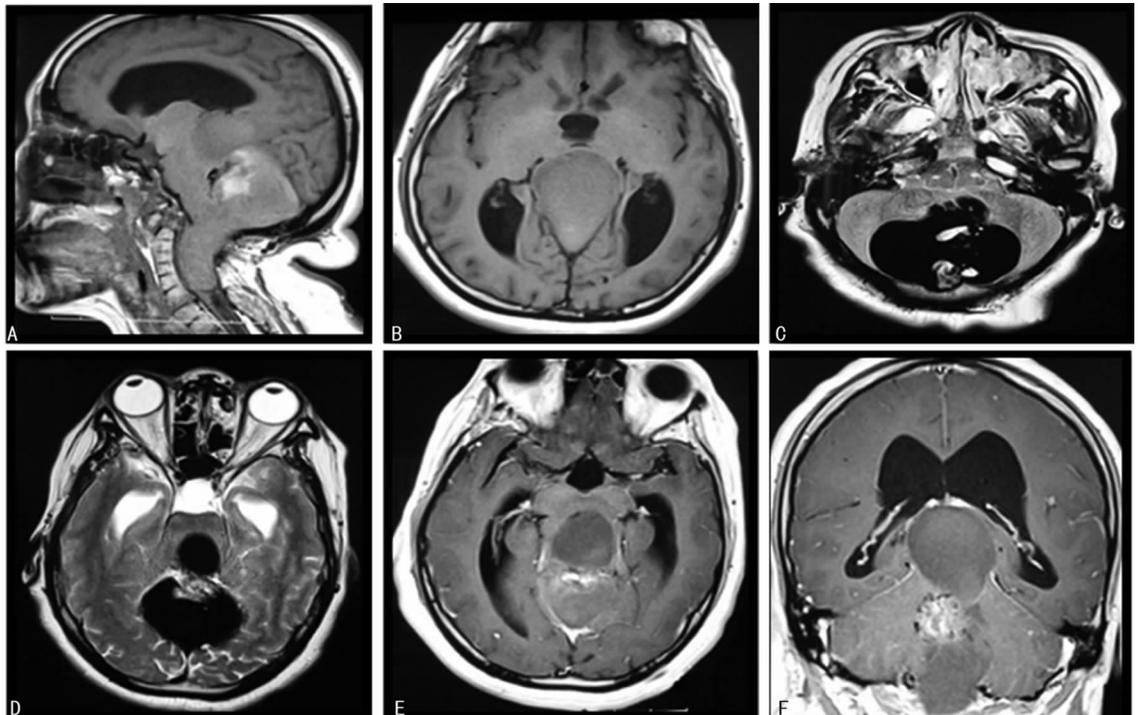
患者,女,32 岁。因反复头昏痛 5 年,加重伴不能行走 2 个月来本院就诊。患者曾在当地医院诊断为“颅内肿瘤”,因被告知手术风险高,后放弃手术自行口服中药治疗(具体不详),半个月前因左侧肢体麻木无力症状明显再次于当地中心医院就诊,拟行开颅手术时因气管插管困难终止手术,后为求进一步诊治就诊本科。入院查体:生命体征正常,心、肺、腹未见异常。神志清楚,颈短、后发际低,颈部活动稍受限,站立不稳,需要他人帮扶,无法行走;双眼视力下降:左眼 10 cm 手动,右眼 0.25;双侧视乳头苍白,左侧肢体

感觉减退;左侧肢体肌力下降:左上肢 IV<sup>-</sup>,左下肢 IV<sup>+</sup>;生理反射存在,病理反射未引出。头颅 CT 显示:小脑中线附近显示一巨大占位,大小约 6.5 cm×4.7 cm×7.1 cm,病灶呈囊实性改变可见边缘钙化,病灶经枕骨大孔向脑外疝出,脑干及脊髓受压(图 1)。



A:矢状位;B:轴位

图 1 Klippel-Feil 综合征伴颅颈交界区畸胎瘤的 CT 表现



A:T<sub>1</sub> 矢状位;B:T<sub>1</sub> 轴位;C、D:T<sub>2</sub> 轴位;E:T<sub>2</sub> 增强轴位;F:T<sub>2</sub> 增强冠状位

图 2 Klippel-Feil 综合征伴颅颈交界区畸胎瘤的 MRI 表现

头颅 MRI 显示:小脑中线附近显示一巨大占位,大小约 6.5 cm×4.7 cm×7.1 cm,病灶大部分呈等 T<sub>1</sub> 短 T<sub>2</sub> 信号,其内可见小点片状长 T<sub>1</sub> 长 T<sub>2</sub> 信号影,第四脑室受压变窄,双侧脑室及第三脑室稍扩大,增强病灶小片状轻度强化,考虑:(1)低级别胶质瘤伴出血;(2)室管膜瘤;(3)血管母细胞瘤(图 2)。入院诊断:后颅窝巨大占位,(1)脑膜瘤;(2)梗阻性脑积水;(3)颈椎畸形。

患者于 2015 年 4 月 9 日在全身麻醉下行经右枕开颅小脑幕入路颅内肿瘤切除术,用纤维支气管镜经鼻插管全身麻醉成功后,取俯卧位,行右枕部马蹄形骨瓣开颅,“+”字型剪开脑膜后见脑组织张力高,立即行侧脑室枕角穿刺释放脑脊液,脑组织明显塌陷后牵开器显露小脑幕,术中显微镜下切开小脑幕后见黑褐色胶冻样液体流出,吸尽大部分液态物后,以取瘤钳钳出固态“沥青样”物,共约 50 mL,内含毛发、钙化等组织,瘤腔彻底止血,人工脑膜修补缝合硬脑膜,并于硬膜外留置引流管 1 根。术后诊断:Klippel-Feil 综合征伴颈交界区畸胎瘤。术后常规使用静脉抗生素 3 d。患者术后病检提示:形态符合良性畸胎瘤;15 d 切口甲级愈合拆线出院,出院时头痛、头昏明显缓解,能在他人搀扶下缓慢行走,双眼视力无明显改善。近期电话随访,2 个月前患者当地医院复查视力提示左眼 0.15,右眼 0.40,基本生活能自理。

## 2 讨 论

Klippel-Feil 综合征主要是以颈椎先天性分节障碍为特点,最早在 1912 年由尸检发现,典型的临床表现为短颈、后发际低、颈椎活动受限,同时伴有两个或多个非节段性颈椎骨融合<sup>[2]</sup>。颅内畸胎瘤发病率很低,占有颅内肿瘤的 0.3%~0.9%<sup>[3]</sup>。畸胎瘤是来源于有多向分化潜能的生殖细胞的肿瘤,往往含有 3 个胚层的多种多样组织成分,排列结构错乱。根据其外观又可分为囊性及实性两种;根据其组织分化成熟程度又可分为良性畸胎瘤和恶性畸胎瘤两类。颅内畸胎瘤与其他颅内胚胎性肿瘤类似,倾向于生长在中线部位,常常出现在松果体区和鞍上区,其次是三脑室和四脑室等部位<sup>[4]</sup>。第 1 例后颅窝皮样囊肿合并颈椎异常融合是由 MACCARTY 等<sup>[5]</sup>于 1959 年首先报道,这类合并症非常少见,至那以后,仅仅共有 23 例病例报道<sup>[6-14]</sup>。本文这例患者从症状、体征、影像学、病理结果提示均符合典型的 Klippel-Feil 综合征、颅内畸胎瘤改变,但其发病的机制还不十分清楚。

到目前,有很多理论被提出了解释这两种病理状态的胚胎学联系,有的认为颈椎生骨节的再分节失败导致先天性脊柱畸形,同时来源于神经外胚层细胞分

裂的缺失,导致真皮的成分在神经管尾部滞留<sup>[11]</sup>。也有学者提出,在头部、颈部、大脑曲的形成过程中,颈椎的缩短与体节的融合相关,同时可能改变组织的张力,从而导致不成熟真皮细胞成分的滞留<sup>[15]</sup>。其次神经管的过度扩张和体节的畸变,Hox 和 Pax 基因的表达,这些 DNA 序列控制着椎间盘的发展而造成椎体分节障碍。在受孕后的 28~35 d,随着颈髓连接点组织张力的变化真皮细胞成分的滞留可能会导致后颅窝皮样肿瘤的产生<sup>[10,15]</sup>。生殖细胞的迁移有不同的机制,例如伪足结构、趋化因子、基底膜或细胞外的分子等<sup>[15]</sup>。后颅窝胚胎发育另一个重要的结构就是峡部,它处于中脑和小脑之间,作为组织中心参与调节中脑和小脑的分化。同源异位基因(Hox 基因)作为组织分化调节基因,在组织分化和后续结构的形成过程中扮演重要角色,其中音猬因子基因通过正性调节 GLI 活化剂(GLI1)、抑制其抑制剂(GLI3)控制中脑-后脑形态形成,从而控制整个区域的生长发育,同样它限制了成纤维细胞生长因子 8(FGF8)基因表达,达到控制顶盖-峡部-小脑区域分化的目的<sup>[16]</sup>。编码蛋白质 SNF5 与肿瘤抑制基因 P53 共同抑制 GLI1,若编码蛋白 SNF5 缺失就会导致音猬因子信号途径的异常激活,通过 GLI1 的过表达,驱动胚胎样肿瘤的形成,同样有文献报道在体内和体外环境下 SNF5 蛋白缺失促进了恶性横纹肌样细胞的生长<sup>[17]</sup>。如前所述,GLI1 和音猬因子基因在顶盖-小脑等中线结构形态形成过程中发挥重要作用。胚胎发育和肿瘤生成密切相关,特别在音猬因子信号途径参与形成髓母细胞瘤中得到了很好体现<sup>[17]</sup>。目前,临床上针对 Hox、Pax 等基因可通过对患者血液标本离心,提取上清液中循环游离 DNA(cfDNA),同时提取白细胞 DNA 作为对照,使用 illumina X10 进行该基因所有外显子突变、重排和扩增的检测;同样提取肿瘤 DNA,也能完成上述基因检测,但由于开展的时间、范围尚有限,其临床意义有待进一步发掘。

综上所述,本例颈交界区巨大畸胎瘤要想达到肿瘤全切除,必然会涉及四脑室底等重要结构的保护,若肿瘤与四脑室底粘连紧密,则手术风险高、肿瘤全切非常困难。Klippel-Feil 综合征合并畸胎瘤临床非常少见,不仅需要从更深层次分子和遗传学角度对发病机制进行研究;对神经外科医生而言,如何顺利完成这类高难度手术,需要更多的外科手术经验积累且面临巨大的挑战。

## 参考文献

[1] 桑卫华,孙洪江,赵晔,等. Klippel-Feil 综合征合并胸椎管

- 狭窄症 1 例[J]. 中国矫形外科杂志, 2015, 23(19): 1817-1818.
- [2] THOMSEN M N, SCHNEIDER U, WEBER M, et al. Scoliosis and congenital anomalies associated with Klippel-Feil syndrome types I - III [J]. Spine, 1997, 22(4): 396-401.
- [3] ARSENI C, DĂNĂILĂ L, NICOLA N, et al. Intracranial teratomas[J]. Acta Neurochir, 1969, 20(1): 37-51.
- [4] MATSUTANI M, SANO K, TAKAKURA K, et al. Primary intracranial germ cell tumors; a clinical analysis of 153 histologically verified cases[J]. J Neurosurg, 1997, 86(3): 446-455.
- [5] MACCARTY C S, LEAVENS M E, LOVE J G, et al. Dermoid and epidermoid tumors in the central nervous system of adults[J]. Surg Gynecol Obstet, 1959, 108(2): 191-198.
- [6] CALDARELLI M, MASSIMI L, KONDAGESKI C, et al. Intracranial midline dermoid and epidermoid cysts in children[J]. J Neurosurg, 2004, 100(5): 473-480.
- [7] DICKEY W, HAWKINS S A, KIRKPATRICK D H, et al. Posterior fossa dermoid cysts and the Klippel-Feil syndrome[J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 1991, 54(11): 1016-1017.
- [8] DIEKMANN-GUIROY B, HUANG P S. Klippel-Feil syndrome in association with a craniocervical dermoid cyst presenting as aseptic meningitis in an adult; case report[J]. Neurosurgery, 1989, 25(4): 652-655.
- [9] HINOJOSA M, TATAGIBA M, HARADA K, et al. Dermoid cyst in the posterior fossa accompanied by Klippel-Feil syndrome[J]. Childs Nerv Syst, 2001, 17(1/2): 97-100.
- [10] KENNEDY P T, MCAULEY D J. Association of posterior fossa dermoid cyst and Klippel-Feil syndrome [J]. AJNR Am J Neuroradiol, 1998, 19(1): 195-197.
- [11] MUZUMDAR D, GOEL A. Posterior cranial fossa dermoid in association with craniovertebral and cervical spinal anomaly; report of two cases[J]. Pediatr Neurosurg, 2001, 35(3): 158-161.
- [12] PAI V V, LOWE L H, CASTILLO M, et al. Posterior fossa dermoid cysts in association with Klippel-Feil syndrome; report of three cases[J]. AJNR Am J Neuroradiol, 2007, 28(10): 1926-1928.
- [13] RAMZAN A, KHURSHEED N, RUMANA M, et al. Posterior fossa dermoid with Klippel-Feil syndrome in a child[J]. Pediatr Neurol, 2011, 45(3): 197-199.
- [14] WHITTLE I R, BESSER M. Congenital neural abnormalities presenting with Mirror movements in a patient with Klippel-Feil syndrome. Case report [J]. J Neurosurg, 1983, 59(5): 891-894.
- [15] GARDNER W J. Klippel-Feil syndrome, iniencephalus, anencephalus, hindbrain hernia and Mirror movements: overdilatation of the neural tube[J]. Childs Brain, 1979, 5(4): 361-379.
- [16] SATO T, JOYNER A L. The duration of Fgf8 isthmic organizer expression is key to patterning different tectal-isthmo-cerebellum structures[J]. Development, 2009, 136(21): 3617-3626.
- [17] JAGANI Z, MORA-BLANCO E L, SANSAM C G, et al. Loss of the tumor suppressor Snf5 leads to aberrant activation of the Hedgehog-Gli pathway[J]. Nat Med, 2010, 16(12): 1429-1433.

(收稿日期: 2017-10-20 修回日期: 2018-02-28)

(上接第 1835 页)

- 液透析结束时连续回血预防凝血的护理[J]. 中国医药导报, 2009, 6(18): 106-107.
- [6] 郭颖. 两种间隔时间冲洗法在无肝素血液透析中的临床应用效果观察[J/CD]. 世界最新医学信息文摘(连续型电子期刊), 2016, 16(63): 102-103.
- [7] 张楠楠. 对比分析不同护理方案在无肝素血液透析中实施的效[J]. 中国医药指南, 2015, 13(27): 253-254.
- [8] 相欣洁, 秦耀荣, 肖庆璇, 等. 无肝素血液透析体外循环凝血危险因素的单因素分析[J]. 黑龙江医药, 2016, 29(3): 503-505.
- [9] 程丹. 无肝素血液透析凝血预防的研究进展[J]. 中华现代护理杂志, 2012, 18(1): 111-113.
- [10] 吴燕平, 李月红, 周曼. 出血倾向患者血液透析抗凝方法选择研究进展[J]. 吉林医学, 2009, 30(19): 2381-2382.

(收稿日期: 2017-10-15 修回日期: 2017-12-28)