

儿童结节性硬化症临床特征和药物治疗

柯海艳 祝雪芬 刘占利 黄先玫 蒋春明 冯梅 张艺 杜建民

【摘要】目的 探讨儿童结节性硬化症(TSC)的临床特征和药物干预效果,提高对本病的诊治水平。**方法** 对本院收治的102例结节性硬化症患儿的临床表现、影像学资料及药物治疗进行回顾性分析。**结果** 本组102例患儿中男59例,女43例,发病年龄中位数为15个月,初诊年龄中位数为32个月。其中35例有结节性硬化症家族史,15例有癫痫家族史;72例患儿进行了基因检测,27例为TSC1基因突变,45例为TSC2基因突变。所有患儿均有头颅CT/MRI特异性改变,皮层结节和室管膜下结节多见,室管膜下巨细胞星形细胞瘤罕见。102例患儿中64例(62.7%)伴有癫痫发作,21例(20.6%)监测到亚临床放电。64例合并癫痫患者最常服用的4种抗癫痫药物依次为:奥卡西平、托吡酯、丙戊酸钠、氨己烯酸。其中26例给予常规抗癫痫药物治疗,38例添加雷帕霉素治疗,常规治疗组8例有效,18例无效;加用雷帕霉素组28例有效,10例无效。**结论** 儿童结节性硬化症临床表现多样,尽早识别TSC临床特征具有重要的临床意义,新型抗癫痫药物和雷帕霉素可显著降低患者癫痫的发生率。

【关键词】 结节性硬化症 儿童 临床特征 癫痫 治疗

结节性硬化症(tuberous sclerosis complex, TSC)是一种罕见的常染色体显性遗传性神经皮肤综合征,可引起脑、眼、心、肾、肺和皮肤等多个系统损害,是导致儿童严重脑损伤、癫痫和孤独症的主要病因之一^[1-2]。在儿童期准确认识TSC的多系统临床表现,早期诊断与治疗,可明显改善患儿的治疗效果和生活质量。现对我院近年来确诊102例TSC患儿的临床资料分析如下。

1 临床资料

1.1 一般资料 收集2015年5月至2018年2月我院确诊TSC患儿102例,男59例,女43例,发病年龄1~61个月,中位数为15个月,初诊年龄8~78个月,中位数为31个月。其中35例有结节性硬化症家族史,47例有癫痫家族史。父亲为TSC患者21例,母亲为TSC患者14例。102例患儿中72例进行了TSC基因检测,27例为TSC1基因突变,45例为TSC2基因突变。诊断依据国际TSC专家共识的诊断标准^[1-3]。

1.2 病史调查 由我院儿科TSC专科门诊医师向家长或监护人详细采集患儿信息,填写调查表,包括患儿姓名、性别、年龄,详细的现病史,既往史,家族史,发育情

况,有无癫痫、癫痫发作类型及癫痫发作次数,既往用药情况。依据国际结节性硬化症管理指南^[4],常规进行血常规、血生化、脑电图(视频或动态)及头颅CT或MRI、心脏超声、腹部B超或MRI检查、眼底检查、胸部X线、精神运动发育评估等,随后严格按照指南进行随访复查评估。

1.3 癫痫诊断和评价 按照1989年国际抗癫痫联合会(ILAE)的癫痫和癫痫综合征分类进行癫痫分类^[5]。癫痫治疗效果评价标准如下:有效:癫痫发作频率减少 $\geq 50\%$;无效:发作频率减少或增加 $< 50\%$;恶化:发作频率增加 $\geq 50\%$ 。

1.4 临床表现

1.4.1 神经系统表现

1.4.1.1 癫痫发作 102例患儿中64例(62.7%)伴有癫痫发作,其中男38例,女26例,男:女为1.46:1。发病年龄25d~15岁,中位数为15个月。初诊年龄56d~13岁,中位数为32个月。癫痫发作类型:单纯部分性发作共12例(18.8%),复杂部分性发作13例(20.3%),部分性发作继发全身强直-阵挛发作7例(10.9%),婴儿痉挛26例(40.6%),不能确定发作类型4例(6.3%),2例婴儿痉挛转变为Lennox-Gastaut综合征(LGS)(3.1%)。

1.4.1.2 精神行为异常 Gesell发育诊断量表测试异常5例,韦氏儿童智力量表测试异常2例,精神发育迟缓12例,智力低下26例,伴有运动发育落后8例,语言发育落后7例,学习困难10例,多动注意力缺陷15例,孤独症7例,强迫症12例,焦虑症34例,社交退缩症12例。

doi: 10.12056/j.issn.1006-2785.2018.40.10.2018-690

作者单位:310006 杭州,浙江中医药大学第四临床医学院(杭州市第一人民医院)儿科

通信作者:刘占利, E-mail: liuzhanli70@163.com

1.4.2 皮肤异常 伴皮肤损害者 89 例(87.3%),仅伴色素脱失斑(≥ 3 块)11 例,仅伴面部血管纤维瘤 13 例,面部血管纤维瘤伴牛奶咖啡斑 20 例,色素脱失斑伴面部血管纤维瘤 22 例,色素脱失斑伴鲨鱼皮样斑 7 例,色素脱失斑伴面部血管纤维瘤和鲨鱼皮样斑 7 例,色素脱失斑伴 Confetti 皮损 4 例,面部血管纤维瘤伴鲨鱼皮样斑和甲周纤维瘤 3 例,指趾甲纤维瘤 2 例。

1.4.3 其他脏器异常表现

1.4.3.1 心脏 心电图检查提示异常 12 例(11.8%),其中窦性心律不齐 8 例,偶发室性早搏 4 例。超声心动图检查提示异常 19 例,主要表现为二尖瓣、三尖瓣反流,心脏横纹肌瘤 11 例(主要见于 2 岁以下患儿)。

1.4.3.2 肝肾检查 异常 23/87 例(26.4%),其中双肾及肝脏多发血管平滑肌脂瘤 8 例,多发肾囊肿 12 例,肾盂扩张 2 例,轻度肾积水 1 例。

1.4.3.3 肺部检查 异常 7/38 例(18.4%)。4 例就诊时合并肺炎,胸部 X 线检查示两肺野小点片状影像,3 例

女性患儿存在肺功能通气功能障碍($FEV_1/FCV < 75\%$)。

1.4.3.4 眼底检查 异常 4/28 例(14.3%),其中 2 例视网膜视乳头处钙化结节,2 例视网膜色素缺失斑。

1.4.3.5 骨骼和牙齿 异常 18/102(17.6%),其中患儿牙龈纤维瘤 6 例,多发性牙釉质凹陷、牙齿排列错乱 8 例,指、趾骨骨质硬化 4 例。

1.4.4 头颅影像学特征 102 例患儿中 18 例行头颅 CT 检查,其余 84 例行头颅 MRI 平扫或加作 Flair 序列检查,78 例每年行头颅 MRI 平扫+Flair 复查随访。发现结节钙化灶位于皮层合并皮层下 37 例,皮层合并室管膜下 36 例,皮层下合并室管膜下 15 例,仅见于室管膜下 10 例,皮层病灶以额叶和枕叶多见,室管膜下巨细胞星形细胞瘤(SEGA)2 例;合并局部脑软化灶 1 例,颞叶发育不良 1 例,颞叶囊肿 6 例,脑室扩张 8 例。MRI 检查发现结节直径 $> 10\text{mm}$ 有 16 例,其中 14 例位于皮质,主要位于额叶、顶叶和枕叶,2 例位于基底核区。TSC 头颅影像学改变见图 1。

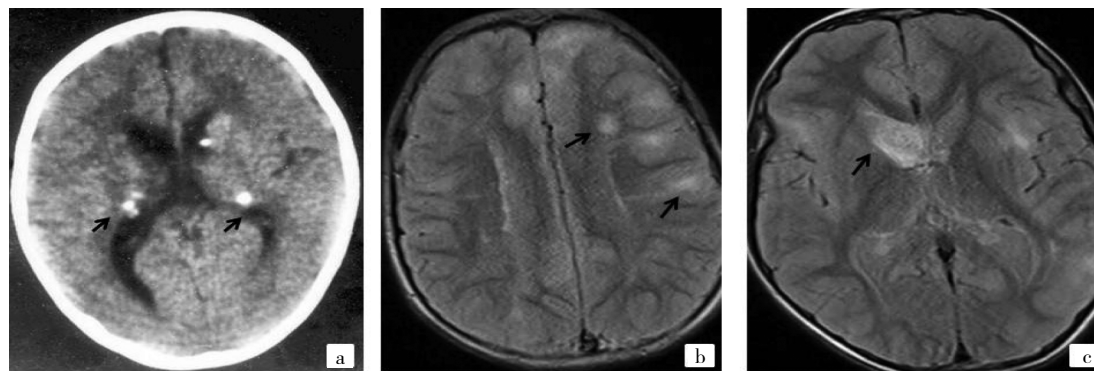


图 1 TSC 头颅影像学改变(a:室管膜下结节;b:皮层及皮层下结节;c:室管膜下巨型星形细胞瘤)

1.4.5 脑电图表现 102 例患儿均行常规或长程视频 EEG 检查或随访,64 例(62.7%)确诊癫痫,且发作间期监测到 EEG 癫痫样放电,21 例(20.6%)监测到亚临床放电,17 例(16.7%)EEG 结果正常。其中两侧脑波不对称 4 例,局灶性单侧痫样放电 21 例,多灶性痫样放电 18 例,半球放电 2 例,全导广泛异常 7 例,高度失律 12 例。17 例共 32 次记录到发作期 EEG,其中 3 例示单侧半球放电,4 例于放电半球对侧额叶发现结节灶,2 例无皮质病灶,4 例发作期 EEG 示多灶起源继发全脑泛化放电患者,MRI 检查于双侧额叶发现结节灶,1 例左侧顶叶起源继发全导泛化者,MRI 检查于左侧顶叶发现结节灶(直径 17mm),5 例泛化放电患者,均发现存在皮层结节,主要位于额叶及枕区,1 例位于右侧颞叶,仅有 2 例无皮层病灶。

1.5 雷帕霉素的应用 经我院伦理委员会审核批准通

过,经患者家属或其合法监护人同意,签订雷帕霉素用药知情同意书,加用雷帕霉素胶囊或口服液(华北制药有限公司生产)口服,1 次/d,定期检测雷帕霉素血药浓度。雷帕霉素起始剂量 $1\text{mg}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$,逐渐滴定到血药浓度达到 $5 \sim 10\text{ng/ml}$ 。

1.6 治疗结果与转归 64 例患儿依据癫痫发作类型和综合征给予正规抗癫痫药物治疗,局灶性发作以及局灶性继发全面性强直-阵挛首选奥卡西平和卡马西平,全面性发作首选丙戊酸钠和拉莫三嗪,婴儿痉挛首选促肾上腺皮质激素和氨己烯酸。抗癫痫药物单药治疗 21 例,多药治疗 43 例;8 例患儿服用 4 种抗癫痫药物,16 例患儿服用 3 种抗癫痫药物,19 例患儿服用 2 种抗癫痫药物。64 例患儿最常服用的 4 种抗癫痫药物依次为:丙戊酸钠、奥卡西平、托吡酯、氨己烯酸。其中,26 例给予常规抗癫痫药物治疗,38 例患儿在常规抗癫痫药物治

疗基础上添加口服雷帕霉素治疗,6 个月时评判疗效,有效:癫痫发作频率减少 $\geq 50\%$;无效:发作频率减少或增加 $< 50\%$;恶化:发作频率增加 $\geq 50\%$ 。常规治疗组 8 例有效,18 例无效;加用雷帕霉素组 28 例有效,10 例无效。

2 讨论

TSC 是一种影响多器官系统的神经皮肤综合征,在婴幼儿期就可出现临床症状,其临床特征包括皮肤改变,癫痫发作,心脏、大脑和肾脏错构瘤等^[2]。由于目前对儿童时期 TSC 临床表型缺乏清楚的认识或早期症状轻微不易辨别,许多患者长期不能得到有效的治疗甚至误诊,长期可引起癫痫、认知障碍和发育行为异常等严重神经系统并发症^[3]。因此,正确认识儿童期 TSC 临床表现对于有效地防治本病具有重要的临床意义。

结节性硬化症患病率约为 1/6 000~1/10 000 活产婴儿,本病为 TSC1 基因或 TSC2 基因失活突变导致的遗传性疾病,其中 2/3 为散发病例,1/3 有 TSC 家族史。正常情况下,TSC1 和 TSC2 基因编码的错构瘤蛋白和马铃薯球蛋能形成复合体,参与哺乳动物雷帕霉素复合体靶蛋白(mTOR)通路负相调控作用。TSC1 或 TSC2 基因突变,导致 TSC1-TSC 复合体解离和失活,mTOR 通路负相调节功能缺失,机体细胞异常生长增殖,从而导致机体大脑、眼、心、肾、皮肤和肺等多系统器官的病理改变^[4]。本组 102 例 TSC 儿童患儿均具有脑、心脏、皮肤、骨骼等损害的多种临床表现,深刻认识结节性硬化症的发病机制有助于更好地指导临床治疗。

由于 TSC 基因的突变具有异质性,导致其临床表型及症状的严重程度也表现多样。其中,皮肤病变为儿童 TSC 常见的临床表现和就诊的首要原因,TSC 皮肤病变的主要临床表现为包括色素脱失斑(≥ 3 处,最小直径 5mm),血管纤维瘤(≥ 3 处),前额斑块,指(趾)甲纤维瘤(≥ 2 处),鲨鱼皮斑,Confetti 样皮损等^[1]。本组 TSC 患儿皮肤损害者 89 例(87.3%),以色素脱失斑最多见,并且大多数随着年龄有明显增多增大的趋势,面部血管纤维瘤共 65 例,随年龄增加逐渐出现且有渐多倾向,这一结果与国内报道的结果相近^[8]。但临床工作中并非所有患儿均出现皮肤损害,本组 1 例确诊患儿未见皮肤改变,以癫痫发作为首发症状,最终通过头颅 MRI 检查和 TSC 基因突变筛查得以证实,2 例住院患儿曾以前额白斑及皮肤色素脱失斑在外院皮肤科就诊,误诊为“白癜风”,错失了早期治疗的时机,提示皮肤科医师在儿童早期出现皮肤色素脱失斑诊断时应注意除外神经

皮肤综合征,避免漏诊和误诊^[5]。

心肌横纹肌瘤的本质是起自横纹肌的良性错构瘤,是儿童 TSC 的重要临床特征和主要诊断指标之一。王瑞珠等^[10]回顾性分析在南京儿童医院就诊的 24 例心肌横纹肌瘤的临床及影像学资料,发现其中 13 例合并 TSC,其中心室壁、室间隔、流出道为好发部位,超声为卵圆形稍强回声结节,与心肌分界欠清楚,提示心肌横纹肌瘤与 TSC 关系密切。本组病例共发现心脏横纹肌瘤 11 例(主要见于 2 岁以下患儿),临床上对于新生儿期频繁出现心衰尤其是具有 TSC 家族史的患儿,尽早开展心脏超声检查及 CT 检查有助于早期发现 TSC 患者,更好地指导临床治疗。在肾脏影像学检查中,肾囊肿是本组患儿常见表现,肾血管平滑肌脂瘤(ALM)8 例,但多数患儿无临床症状以及肾功能的改变。此外,本组患儿共发现 2 例视网膜视乳头处钙化结节,2 例视网膜色素缺失斑,视网膜错构瘤的发病较低,初步考虑与眼科医师对本病的认识不足有关,值得引起我们重视。

结节性硬化症的典型头颅影像表现包括脑皮层及皮层下结节,室管膜下结节,室管膜下巨细胞星形细胞瘤(SEGA)等^[6]。本组 102 例患儿均具有 TSC 典型的头颅影像学改变,儿童室管膜下结节随年龄增加其直径和数量也相应的增加,本组儿童患儿共发现 2 例 SEGA,提示 SEGA 在儿童 TSC 发生率可能低于成年人群;8 例皮层结节直径 $> 10\text{mm}$ 的患儿,其结节部位与 EEG 主要放电及首发抽搐的部位相符,7 例皮层结节直径 $< 10\text{mm}$ 的患儿,其结节位置与 EEG 放电及抽搐发作缺乏相关联系;1 例患儿仅有室管膜下多发结节,但不伴癫痫发作、智力低下等神经系统症状,提示 TSC 神经系统异常表现与皮层及皮层下结节密切相关,与室管膜下结节数量无相关性。

此外,癫痫是 TSC 最常见的神经系统症状和导致患者死亡的主要原因^[11],50%~85% TSC 患者伴有癫痫发作,其中儿童癫痫发生率更高,婴幼儿患病率高达 87.8%,临床发作类型包括局灶性发作、局灶性继发全面性强直-阵挛、全身性发作、婴儿痉挛等多种发作形式。儿童多为难治性癫痫,婴儿痉挛占大多数(49.2%)^[13-14]。本组 64 例患儿(62.7%)伴有癫痫发作,婴儿痉挛 26 例(40.6%),2 例婴儿痉挛转变为 Lennox-Gastaut 综合征,与上述研究结果一致。TSC 患儿痉挛发作不同于经典的 West 综合征临床和脑电图表现,TSC 痉挛发作前或发作时可伴有部分性发作,也可由部分性发作转为痉挛发作,因此,对于 TSC 患者视频脑电图检查对其诊断具有重要价值。

由于 TSC 临床表现的多样性和发病机制的复杂性,成为目前临床治疗的难点和重点,发病早期即给予治疗可以明显改善 TSC 患者的临床症状,改善预后,降低病死率^[15-16]。欧美国家应用 mTOR 抑制剂(依维莫司或雷帕霉素)治疗 TSC,证实具有减小病变结节大小,改善皮肤症状,控制癫痫发作的良好疗效^[17]。Dahdah 等^[18]通过研究发现,婴儿期早期给予依维莫司可明显降低 TSC 患儿心肌横纹肌瘤心力衰竭的发生。Jiang 等^[19]通过对 mTOR 抑制剂治疗 SEGA 的研究,发现 mTOR 抑制剂可以降低外科手术中出血量,明显减小 SEGA 的结节。此外,儿童 TSC 患儿的癫痫多为难治性癫痫,2/3 患者需要联合 2 种及以上抗癫痫药物治疗^[20]。婴儿痉挛发作首选药物为 ACTH 和氨己烯酸。但目前国内对 mTOR 抑制剂治疗 TSC 经验不多,本组 38 例 TSC 患儿给予添加雷帕霉素治疗,结果发现,添加雷帕霉素治疗组患儿癫痫发作控制效果、皮损症状、颅内病灶减少明显优于对照组。对于抗癫痫药物耐药的 TSC 儿童患儿可采用癫痫外科手术、迷走神经刺激术、生酮饮食等治疗手段^[17]。

总之,儿童结节性硬化症临床表型多样,具有脑、心、肾、肺、皮肤、骨骼等系统器官损害的临床特征,癫痫发作为本病最常见的神经系统症状。尽早识别 TSC 的临床特征对于早期合理治疗本病具有重要的临床意义,新型抗癫痫药物和 mTOR 抑制剂雷帕霉素对于 TSC 的病灶缩小和癫痫发作具有良好的治疗效果。

3 参考文献

- [1] Sahin M, Henske EP, Manning BD, et al. Advances and Future Directions for Tuberous Sclerosis Complex Research: Recommendations From the 2015 Strategic Planning Conference[J]. *Pediatr Neurol*, 2016, 60: 1-12.
- [2] Davis PE, Filip-Dhima R, Sideridis G, et al. Presentation and Diagnosis of Tuberous Sclerosis Complex in Infants [J]. *Pediatrics*, 2017, 140(6): e20164040.
- [3] Krueger DA, Northrup H. International Tuberous Sclerosis Complex Consensus, Tuberous sclerosis complex surveillance and management: recommendations of the 2012 International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Conference[J]. *Pediatr Neurol*, 2013, 49(4): 255-265.
- [4] Lawson J A, Chan CF, Chi CS, et al. Managing tuberous sclerosis in the Asia-Pacific region: refining practice and the role of targeted therapy[J]. *J Clin Neurosci*, 2014, 21(7): 1180-1187.
- [5] Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes[J]. *Epilepsia*, 1989, 30(4): 389-399.
- [6] Randle SC. Tuberous Sclerosis Complex: A Review[J]. *Pediatr Ann*, 2017, 46(4): e166-e171.
- [7] Curatolo P, Moavero R, de Vries PJ. Neurological and neuropsychiatric aspects of tuberous sclerosis complex[J]. *Lancet Neurol*, 2015, 14(7): 733-745.
- [8] 张林妹, 周渊峰, 柴毅明, 等. 结节性硬化 105 例临床特征和基因型分析[J]. *中国循证儿科杂志*, 2016, 11(3): 219-222.
- [9] Nathan N, Burke K, Moss J, et al. A diagnostic and management algorithm for individuals with an isolated skin finding suggestive of tuberous sclerosis complex[J]. *Br J Dermatol*, 2017, 176(1): 220-223.
- [10] 王瑞珠, 唐文伟, 刘浩, 等. 儿童心脏横纹肌瘤的影像学评价及与结节性硬化症的关系[J]. *实用放射学杂志*, 2016, 32(11): 1762-1765.
- [11] Katz JS, Frankel H, Ma T, et al. Unique findings of subependymal giant cell astrocytoma within cortical tubers in patients with tuberous sclerosis complex: a histopathological evaluation [J]. *Childs Nerv Syst*, 2017, 33(4): 601-607.
- [12] Jeong A, Wong M. Systemic disease manifestations associated with epilepsy in tuberous sclerosis complex[J]. *Epilepsia*, 2016, 57(9): 1443-1449.
- [13] Saxena A, Sampson JR. Epilepsy in Tuberous Sclerosis: Phenotypes, Mechanisms, and Treatments[J]. *Semin Neurol*, 2015, 35(3): 269-276.
- [14] Hess EJ, Moody KA, Geoffrey AL, et al. Cannabidiol as a new treatment for drug-resistant epilepsy in tuberous sclerosis complex[J]. *Epilepsia*, 2016, 57(10): 1617-1624.
- [15] Amin S, Lux A, Calder N, et al. Causes of mortality in individuals with tuberous sclerosis complex[J]. *Dev Med Child Neurol*, 2017, 59(6): 612-617.
- [16] Davis PE, Filip-Dhima R, Sideridis G, et al. Presentation and Diagnosis of Tuberous Sclerosis Complex in Infants[J]. *Pediatrics*, 2017, 140(6): e20164040.
- [17] Sasongko TH, Ismail NF, Zabidi-Hussin Z. Rapamycin and rapalogues for tuberous sclerosis complex[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2016, 7: CD011272.
- [18] Dahdah N. Everolimus for the Treatment of Tuberous Sclerosis Complex-Related Cardiac Rhabdomyomas in Pediatric Patients [J]. *J Pediatr*, 2017, 190: 21-26 e7.
- [19] Jiang T, Du J, Raynald, et al. Presurgical Administration of mTOR Inhibitors in Patients with Large Subependymal Giant Cell Astrocytoma Associated with Tuberous Sclerosis Complex[J]. *World Neurosurg*, 2017, 107: 1053 e1-1053 e6.
- [20] Fallah A, Weil AG, Wang S, et al. Cost-utility analysis of competing treatment strategies for drug-resistant epilepsy in children with Tuberous Sclerosis Complex[J]. *Epilepsy Behav*, 2016, 63: 79-88.

(收稿日期: 2018-01-16)

(本文编辑: 严玮雯)