

儿童结节性硬化症继发癫痫 48 例临床分析

徐敏,金波*,郑帆

(南京医科大学附属南京儿童医院神经内科,江苏 南京 210008)

[摘要] 目的:分析结节性硬化症(tuberous sclerosis complex, TSC)继发癫痫的儿童临床表现、影像学及脑电图(electroencephalogram, EEG)等特点,提高对该病的诊治水平。方法:收集 2008 年 5 月~2014 年 2 月在南京医科大学附属南京儿童医院诊断为 TSC 患儿的临床资料,包括性别、年龄、家族史、癫痫发作形式、皮肤损害、头颅 CT、MRI、EEG 和疗效等。结果:48 例患儿中因癫痫发作首次就诊 38 例(79.17%),部分性发作多见,皮肤损害以色素脱失斑最多见,头颅 CT、MRI 检查阳性率 100%,3 例有家族史,治疗相对困难。结论:该病的诊断主要依靠癫痫发作、皮肤损害和影像学检查,癫痫为 TSC 患儿首次就诊的主要原因,发作控制困难,应长期随访。

[关键词] 儿童;结节性硬化症;癫痫

[中图分类号] R748

[文献标志码] B

[文章编号] 1007-4368(2014)12-1730-03

doi: 10.7655/NYDXBNS20141233

结节性硬化症(tuberous sclerosis complex, TSC)是一种常染色体显性遗传性疾病,系神经皮肤综合征的一种,除了典型的三联征(癫痫、智力低下及面部皮脂腺瘤)^[1]外,还可累及全身多个器官,如心脏、肾脏、肝脏、视网膜、骨骼等,每个患者受累情况不一,临床表现多样。本研究回顾性分析了 48 例伴有癫痫发作的 TSC 患儿资料,总结这些患儿的临床表现、影像学、脑电图改变及治疗效果等特点,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 资料

收集南京医科大学附属南京儿童医院自 2008 年 5 月~2014 年 2 月住院患者 48 例,均诊断为 TSC,其中,男 30 例,女 18 例,男:女=1.7:1,就诊年龄 3 个月~14 岁 1 个月,平均年龄(2.3±0.4 岁)。其中,年龄 3 个月~1 岁 11 例(22.91%),1~3 岁 25 例(52.08%),3~5 岁 8 例(16.67%),5~12 岁 4 例(8.33%)。

参照 2012 年国际 TSC 共识会议制定的临床诊断标准^[2]。该标准把 TSC 的主要表现分为主要指标(11 项)和次要指标(6 项)。满足 2 项主要指标或 1 项主要指标加 2 项次要指标可以确定诊断。主要指标包括:①色素脱失斑(≥3 处,直径≥5 mm);②面部血管纤维瘤(≥3 处)或头部纤维斑块;③指(趾)

甲纤维瘤(≥2 处);④鲨鱼皮样斑;⑤多发性视网膜错构瘤;⑥脑皮层发育不良(包括皮质结节和白质放射状移行线);⑦室管膜下结节;⑧室管膜下巨细胞星形细胞瘤;⑨心脏横纹肌瘤;⑩肺淋巴管肌瘤病(如果和血管平滑肌脂肪瘤同时存在,则合并为 1 项主要指标);⑪血管平滑肌脂肪瘤(≥2 处)。次要指标包括:①“斑斓”皮损;②牙釉质点状凹陷(>3 处);③口内纤维瘤(≥2 处);④视网膜色素脱失斑;⑤多发性肾囊肿;⑥非肾性错构瘤。

1.2 方法

回顾性分析 48 例伴有癫痫发作的 TSC 患儿资料,总结这些患儿的临床表现、头颅影像学、脑电图改变及疗效等特点,并进行总结。

智力评估:采用 Wechsler 学前及初小儿童智能量表(Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence, WPPSI)和 Wechsler 儿童智能表修订版(Revised Wechsler Intelligence Scale for Children, WISC-CR),评分低于 70 分判定为智力低下,分为:轻度智力低下(IQ:55~69),中度智力低下(IQ:40~54),重度智力低下(IQ:25~39)。

脑电图:采用日本光电脑电图(electroencephalogram, EEG)9200 型脑电图仪,按国际 10-20 系统放置头皮电极,以双极 16 导联做单双极描记,双侧耳电极为参考电极,描记时间为 4 h。

疗效评估:控制:发作较基线减少 100%;显效:发作减少≥75%;有效:发作减少≥50%;无效:发作减少<50%。

[基金项目] 江苏省临床医学重大专项(BL2014007)

*通信作者(Corresponding author), E-mail: jinbo.nj@163.com

2 结 果

2.1 临床表现

①皮肤损害:色素脱失斑 42 例,牛奶咖啡斑 23 例,面部皮脂腺瘤 4 例,腰部鲨鱼皮样斑 1 例,6 例患儿出现 2 种以上皮肤损害;②癫痫:48 例均有癫痫发作,38 例(79.17%)因癫痫首次就诊。发病年龄:<1 岁 15 例,1~3 岁 24 例,>3 岁 9 例。发作形式:全面性发作 9 例,简单部分性发作 15 例,复杂部分性发作 11 例,部分泛化全面性发作 2 例,婴儿痉挛症 9 例,Lennox-Gastaut 综合征 2 例(均由婴儿痉挛症转化而来),2 种以上发作形式 3 例;③智力低下:对其中 10 例 4 岁以上患儿进行韦氏智测,均有不同程度的智力低下,其中轻度智力低下 6 例,中度智力低下 3 例,重度智力低下 1 例;④眼底检查:对其中 7 例能配合的患儿进行眼底检查,无阳性结果;⑤其他:合并脑性瘫痪 2 例,合并室管膜下巨细胞型星形细胞瘤 1 例,合并左肾错构瘤及囊肿 1 例,合并心脏横纹肌瘤 1 例。

2.2 影像学检查

头颅 CT 平扫 48 例,头颅 MRI 平扫 20 例,异常表现主要归类如下:①大脑皮质结节(31 例):常见部位为顶叶 13 例(41.94%),额叶 10 例(32.26%)和颞叶 8 例(25.81%);②室管膜下结节(20 例):最常见部位为侧脑室壁;③脑白质病变(9 例):头颅 CT 平扫显示为脑白质斑片状低密度影,额顶叶多见;④室管膜下巨细胞型星形细胞瘤 1 例。12 例患儿可有 2 种以上不同的影像学表现。

2.3 脑电图

48 例患儿均行 EEG 检查,其中背景接近正常 4 例,慢波背景活动 14 例,高幅失律 10 例,局灶性痫性放电 21 例(额叶 9 例,颞叶 5 例,顶叶 5 例,枕叶 2 例),全面性痫性放电 13 例,多灶痫性放电 32 例,一侧半球痫性放电 15 例(右侧 9 例,左侧 6 例)。检查过程中监测到抽搐发作 16 例。

48 例均给予抗癫痫药物 (antiepileptic drugs, AEDs)治疗,用药 6 个月后评价疗效。其中予 1 种 AEDs 治疗 3 例,2 种 AEDs 治疗 23 例,3 种 AEDs 治疗 18 例,4 种 AEDs 治疗 4 例。控制 2 例(4.17%),显效 15 例(31.25%),有效 28 例(58.33%),无效 3 例(6.25%)。3 例有明确的 TSC 家族史(确诊),7 例患儿父亲面部有皮脂腺瘤(可疑)。

3 讨 论

TSC 于 1862 年由 Von Recklinghausen 首次报道,

是一种常染色体显性遗传性疾病,患病率 1/6 000~1/10 000^[3]。在国内临床上发现约 1/3 的患者有家族史,本研究仅发现 3 例有明确的 TSC 家族史,另外发现部分患儿父亲有相关临床表现(7 例患儿父亲面部有皮脂腺瘤),但并未经过明确诊断。TSC 临床表现多样,各个年龄段表现不一,在婴儿期,可仅有皮肤改变^[4],本研究发现色素脱失斑在儿童最为常见,其次为牛奶咖啡斑,并非三联征之一的面部皮脂腺瘤,考虑与本研究中儿童年龄主要在 3 岁以下有关,其他的皮肤损害,如面部皮脂腺瘤、鲨鱼皮样斑在年长儿可见。若此类患儿有抽搐发作,应想到 TSC 的可能。TSC 神经系统损害的主要表现为癫痫发作和智力低下,以往报道有 80%~90% 结节性硬化症患者因癫痫发作首次就诊^[5],与本研究相符。TSC 继发的癫痫发病年龄早,发作形式多样,且药物治疗效果不佳。神经系统的其他损害,如认知损害、行为问题、孤独症和精神障碍等,随着病程的发展逐步出现。其他系统的损害如视网膜错构瘤、肺淋巴管肌瘤病、血管平滑肌脂肪瘤等表现,多见于成人,在本研究尚未发现,可随着年龄的增长而出现。

对于临床表现典型的患儿,不难诊断。2012 年 6 月第 2 届国际 TSC 共识会议提出了新的诊断标准^[2]:①基因诊断:TSC1 和 TSC2 基因突变;②临床诊断:见前述。但 TSC1 和 TSC2 基因检测阴性的患者,仍不能排除 TSC,需结合其他临床症状。该共识提出:①确定诊断:至少满足 2 项主要指标或 1 项主要指标加 2 项次要指标;②可能诊断:满足 1 项主要指标或 2 项次要指标。头颅 CT 或 MRI 对诊断有重要意义,脑部的典型改变是室管膜下结节,其他如皮质结节、室管膜下大细胞瘤和脑白质异常, Singh 等^[6]报道在颈内动脉也可以发现结节。对于 TSC 患儿的诊断,本研究中 48 例患儿头颅影像学检查均异常,提示头颅 CT 和 MRI 阳性率均较高,但各有优缺点,可以相互补充,但不能相互替代,头颅 CT 对于室管膜下损害的诊断优于头颅 MRI,而头颅 MRI 对于皮质表浅损害、皮质结节数量的检出和判断白质损害优于头颅 CT^[7]。部分室管膜下结节可转变成室管膜下巨细胞型星形细胞瘤,在 20 岁之内为高发阶段^[8],其危险因素为:①TSC 家族史;②结节直径>5 mm,室间孔附近;③可强化^[9]。对于此类患儿,建议在 21 岁前应每年进行头颅 MRI 检查^[10]。本研究中的 1 例巨细胞型星形细胞瘤,即是在门诊定期随访复查中被发现。在 75%~90% 的 TSC 患者可检测到 TSC1、TSC2 基因突变,对于有条件的患

儿,建议进行基因筛查,可帮助诊断^[11]。

目前 TSC 尚缺乏特效的治疗方法,主要是尽早明确诊断和对症治疗。在儿童,最主要是控制癫痫发作。本研究中患儿均有癫痫发作,其中 38 例(79.17%)患儿因癫痫首次就诊,与以往报道基本一致。癫痫发病年龄相对较早,本研究中 39 例在 3 岁以前发病(81.25%),发作形式多样,治疗相对困难,据报道 50%以上 TSC 患儿为药物难治性癫痫^[12],本研究中 45 例(93.75%)患儿给予 2 种以上的 AEDs,随访观察 6 个月期间,只有 2 例发作得以控制(4.17%),大多患儿药物治疗疗效不佳。由于癫痫的反复发作可进一步加重认知损害,故除了应用常规的 AEDs 外,应积极联合其他治疗手段,如生酮饮食、外科手术等,能进一步控制部分患儿的发作,对于改善精神运动发育十分重要。近年研究发现的 mTOR 抑制剂^[13],如雷帕霉素及其衍生物依维莫司,均是治疗 TSC 的新方法,在成人 TSC 并发肾血管平滑肌脂肪瘤中应用相对成熟。目前在国内外儿科也有应用,李晓燕等^[14]报道雷帕霉素治疗 1 例婴儿痉挛症有效,安全性好,能缩小小结节,减少癫痫发作及改善认知,为此类患儿的治疗提供了新途径。

TSC 是一种多系统疾病,对于神经内科医师,结合患儿的癫痫发作、皮肤改变及影像学特点,不难作出诊断。因该病大多呈现不断发展加重的趋势,在诊疗过程中,应定期复查头颅 MRI 及评估患儿行为、智力、神经精神系统等方面的发育,及时调整治疗方案,尽早控制癫痫发作,尽量改善预后。对于患儿日后可能出现的其他系统疾病,应多科协作,共同管理。

[参考文献]

- [1] Yates JR. Tuberous sclerosis[J]. *Eur J Hum Genet*, 2006, 14(10):1065-1073
- [2] Northrop H, Krueger DA. International tuberous sclerosis complex consensus group. Tuberous sclerosis complex diagnostic criteria update; recommendations of the 2012 international tuberous sclerosis complex consensus conference[J]. *Pediatr Neurol*, 2013, 49(4):243-254
- [3] 秦 炯, 杨志仙. 结节性硬化症的诊断治疗新进展和长期管理策略[J]. *中华医学杂志*, 2014, 94(10):721-722
- [4] Datta AN, Hahn CD, Sahin M. Clinical presentation and diagnosis of tuberous sclerosis complex in infancy[J]. *J Neurol*, 2008, 23(3):268-273
- [5] Orlova KA, Crino PB. The tuberous sclerosis complex[J]. *Ann NY Acad Sci*, 2010, 11(8):87-105
- [6] Singh H, Thomas J, Hoe WL, et al. Giant petrous carotid aneurysm: Persistent epistaxis despite internal carotid artery ligation[J]. *J Laryngol Otol*, 2008, 122(8):e18
- [7] 赵冬菊, 张文林, 张铭秋. 结节性硬化症儿童临床与 CT 特点[J]. *实用儿科临床杂志*, 2007, 22(16):1219-1233
- [8] Kothur K, Ray M, Malhi P. Correlation of autism with temporal tubers in tuberous sclerosis complex[J]. *Neurol India*, 2008, 56(1):74-76
- [9] Berhounm M. Management of subependymal giant cell tumors in tuberous sclerosis complex: The neurosurgeon's perspective[J]. *Word J pediatric*, 2010, 6(2):103-110
- [10] Gmjkowsl W, Kotulska K, Jurkiewicz E, et al. Brain lesions in tuberous sclerosis complex[J]. *Folia Neuropathol*, 2010, 48(3):39-149
- [11] Jentarre GM, Rice SG, Olfers S, et al. Evidence for population variation in TSC1 and TSC2 gene expression[J]. *BMC Med Genet*, 2011, 12(1):29
- [12] Rosser T, Paniqrahy A, McClintock W. The diverse clinical manifestations of tuberous sclerosis complex: a review[J]. *Semin Pediatr Neurol*, 2006, 13(1):27-36
- [13] Tee AR, Fingar DC, Manning BD, et al. Tuberous sclerosis complex-1 and -2 gene products function together to inhibit mammalian target of rapamycin(mTOR)-mediated downstream signaling [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2002, 99(21):13571-13576
- [14] 李晓燕, 王 静, 石秀玉, 等. 雷帕霉素治疗结节性硬化症合并婴儿痉挛症一例报告并文献复习 [J]. *中华神经医学杂志*, 2012, 1(5):508-510

[收稿日期] 2014-06-19