

· 影像医学研究 ·

结节性硬化症多器官受累的影像学表现

沈 慧,潘 婷,张 璇,施海彬,洪汛宁*

南京医科大学第一附属医院放射科,江苏 南京 210029

[摘要] 目的:分析结节性硬化症(tuberous sclerosis complex, TSC)多器官受累的影像学表现,提高对该疾病的全面认识。方法:回顾性分析19例经临床确诊的结节性硬化症患者的临床及影像学资料。结果:19例均有典型的室管膜下结节,3例伴有室管膜下巨细胞星形细胞瘤,14例有皮层及皮层下结节,其中3例伴有小脑结节,12例有脑白质病变。腹部CT检查12例,9例有双肾多发血管平滑肌脂肪瘤,2例有双肾多发囊肿,3例有肝脏血管平滑肌脂肪瘤,1例有后腹膜血管平滑肌脂肪瘤。胸部CT检查9例,5例有肺淋巴管平滑肌瘤病(lymphangiomyomatosis, LAM),3例有多灶性微小结节性肺泡细胞增生症(multifocal micronodular pneumocyte hyperplasia, MMPH);12例胸部和(或)腹部CT中可见8例累及骨骼,表现为骨骼多发局灶性骨质硬化。结论:TSC是一种少见的累及多器官的神经皮肤综合征,其影像学表现复杂多样,并有一定特征性,熟悉并掌握其影像学特点对疾病的诊断和治疗至关重要。

[关键词] 结节性硬化症;计算机断层扫描;磁共振成像

[中图分类号] R445

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-4368(2019)04-605-05

doi:10.7655/NYDXBNS20190428

结节性硬化症(tuberous sclerosis complex, TSC)是一种遗传性神经皮肤综合征,表现为多系统性错构瘤,可影响任何器官或系统,常累及脑、皮肤、肾脏、肺、骨骼、肝脏以及心脏等^[1-2]。临床表现复杂多样,典型临床表现为面部皮质腺瘤、癫痫及智力低下三联征,其中皮肤病变是最早出现的临床特征,但患者常因癫痫发作而首次就诊^[3-6]。有关TSC患者头颅、肾脏等常见受累器官的影像学表现相关报道很多,但是多器官受累的报道较少^[1-2],由于TSC是一种多系统疾病,因此涉及科室多,在临床诊疗过程中易被漏诊、误诊。本研究回顾性分析19例经临床确诊的结节性硬化症多器官受累患者的影像学特征,希望提高对该病的全面认识及诊断水平。

1 对象和方法

1.1 对象

收集2010年1月—2018年9月在南京医科大学第一附属医院经临床确诊的19例结节性硬化症患者的影像学及临床资料,纳入标准采用2012年更新

的TSC诊断标准^[7]。其中男8例,女11例,年龄4~54岁,平均年龄24岁,<18岁有8例,13例有不同形式的皮肤异常改变[面部血管纤维瘤、皮肤白斑、鲨鱼皮样斑、指(趾)甲纤维瘤和咖啡牛奶斑等],10例有癫痫病史,8例有不同程度的智力低下,其中5例患者出现典型的临床三联征。15例行头颅MRI检查,11例患者行头颅CT检查,12例行腹部CT检查,9例行胸部CT检查,4例行心脏超声检查。

1.2 方法

MRI采用GE/Siemens MR扫描机,头颅扫描采用常规的轴位T1WI、T2WI、Flair、DWI和矢状位T1WI,层厚5 mm,层间距5 mm,增强对比剂Gd-DTPA。CT采用GE/Siemens DSCT机,头颅横断面平扫,层厚5 mm,层间距5 mm。胸部及腹部横断面平扫,层厚1.5 mm,重建层厚5 mm,层间距1 mm,增强扫描使用非离子型碘对比剂。

由2位医师分别对所有图像进行观察分析,记录病灶的类型、位置、大小、形态、边缘、平扫及强化特点等。

2 结果

2.1 中枢神经系统

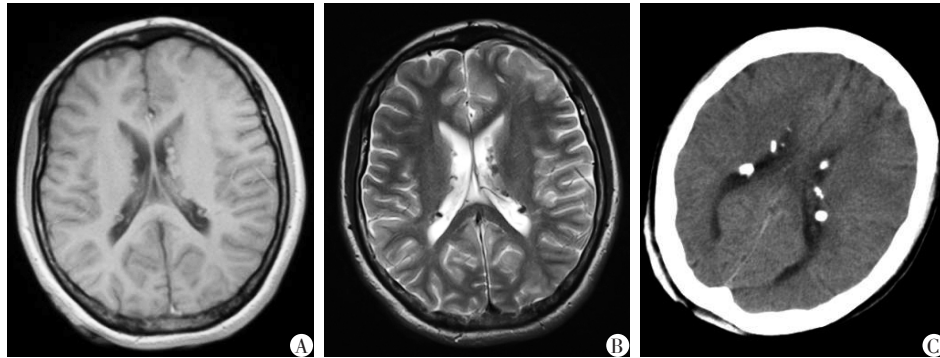
19例患者中7例行头颅MRI平扫,8例行头颅

[基金项目] “科教兴卫工程”医学重点学科资助项目(KF201241)

*通信作者(Corresponding author),E-mail:hongxunning@sina.com

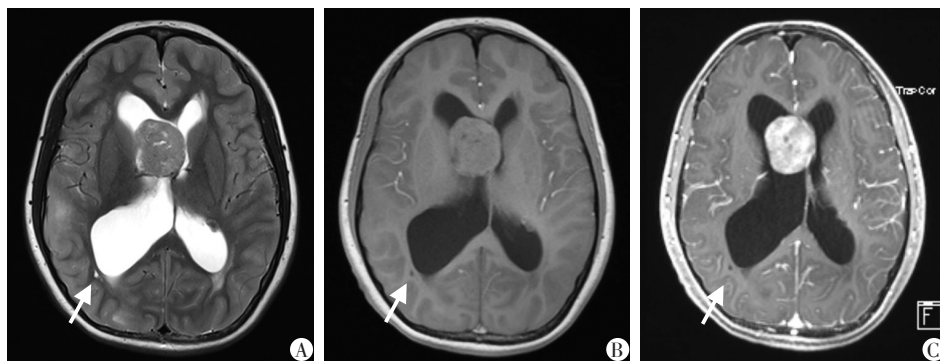
MRI(平扫+增强),11例行头颅CT检查,所有病例均有头颅受累。①室管膜下结节(subependymal nodule, SEN):19例均出现室管膜下结节,位于双侧侧脑室边缘,结节大小不等。MRI大多数结节T1呈等或稍低信号、T2呈等或稍低信号,Flair呈稍高信号,增强后3例可见轻度强化(图1A、B)。钙化结节CT上呈结节样高密度灶(图1C)。②室管膜下巨细胞星形细胞瘤(subependymal giant cell astrocytoma, SGCA):3例有室管膜下巨细胞星形细胞瘤,病灶均位于孟氏孔附近,MRI呈T1等长、T2混杂稍高信号,增强后病灶明显不均匀强化,其中2例伴梗阻性脑积水(图2A~C)。③皮层及皮层下结节:11例CT

图像中均未显示皮层及皮层下结节,但15例MRI图像中有13例有皮层及皮层下结节,MRI表现为T1等或低信号、T2及Flair高信号,增强后无强化(图3A、B)。另外,本研究3例TSC患者同时出现小脑结节,呈楔形伴小脑皮质收缩畸形,MRI上呈T1WI低、T2WI混杂信号,未见明显强化(图4)。④脑白质信号异常:头颅MRI中有12例有放射状白质带,在T2WI和Flair序列中,表现为从侧脑室周围到皮层下区域的线状或条带状高信号影(图3C);此外,5例有白质类囊样病变,MRI显示各序列信号均与脑脊液相似,5例均在位于侧脑室周围的深部白质内(图2A~C)。



患者,女,17岁,癫痫,智力低下,面部皮质腺瘤,诊断为TSC。A:横断位T1WI显示双侧侧脑室见多发SEN,呈等信号影;B:横断位T2WI呈等/低信号影;C:头颅CT示双侧侧脑室见多发高密度钙化结节影。

图1 TSC患者SEN的MRI及CT表现



患者,女,13岁,癫痫,智力低下,面部皮质腺瘤,诊断为TSC。A:横断位T2WI示右侧孟氏孔区SGCA,病灶呈类圆形,T2呈混杂稍高信号;B:横断位T1WI呈低信号;C:T1增强扫描可见病灶明显强化,强化欠均匀,同时伴右侧侧脑室梗阻性脑积水。A~C:右侧侧脑室旁深部白质内见小圆形囊性灶,与脑脊液信号一致(箭头),增强扫描无强化。

图2 TSC患者SGCA和白质类囊样病变的MRI表现

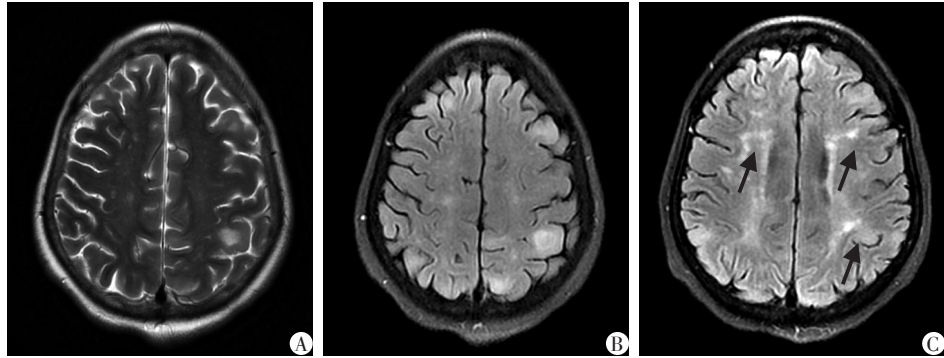
2.2 腹部

19例患者中12例行腹部检查,9例可见双肾多发血管平滑肌脂肪瘤(angiolipoma AML),其中1例伴有后腹膜AML,影像学表现为双肾或后腹膜内多发大小不等、形态欠规则的含脂性病灶,CT表现为低密度,CT值<-20 HU(图5A、B),增强后可见

不同程度强化;此外,2例可见双肾多发大小不等囊肿,CT表现为囊性低密度,增强后无强化。3例可见肝脏多发AML,CT表现为肝内多发边界清楚、类圆形病灶,信号与脂肪表现相似(图5C)。

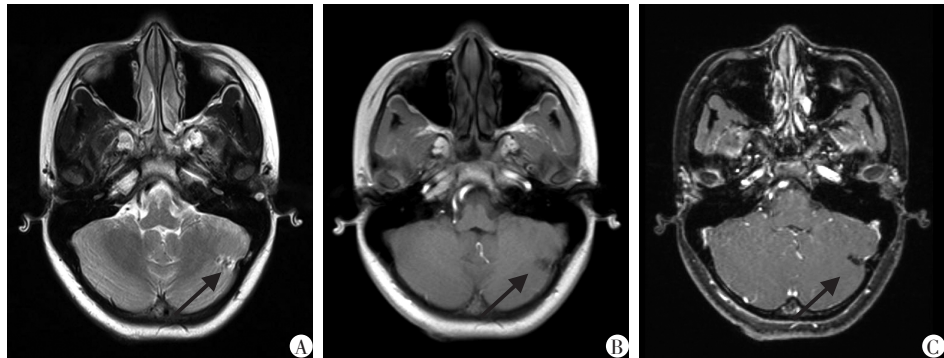
2.3 肺部

7例累及肺,5例有肺淋巴管平滑肌瘤病



患者,女,25岁,癫痫,诊断为TSC。A:横断位T2WI示双侧额顶叶多发皮层及皮层下结节,呈高信号影;B:横断位Flair呈明显高信号,病灶显示较T2WI更明显;C:横断位Flair示双侧侧脑室旁见多发线状高信号影,从侧脑室向皮层下分布(放射白质带,箭头)。

图3 TSC患者皮层及皮层下结节和放射白质带的MRI表现



与图2同一患者。A:横断位T2WI示左侧小脑半球结节伴左侧小脑皮质收缩畸形,病灶呈楔形,T2WI呈高低混杂信号;B:横断位T1WI病灶呈低信号;C:T1增强扫描病灶未见明显强化。

图4 TSC患者小脑结节的MRI表现



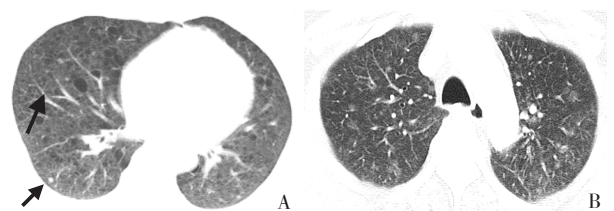
患者,男,45岁,腰痛,面部皮脂腺瘤。A:腹部CT平扫示双肾多发大小不等低密度病灶,病灶形态欠规整;B:增强扫描可见不均匀强化;C:增强扫描示肝脏右叶类圆形脂肪密度灶。

图5 TSC患者肾脏及肝脏AML的CT表现

(lymphangiomyomatosis, LAM), 表现为双肺多发大小不等的薄壁囊肿,直径大多数小于1 cm,且两肺透亮度减低,密度呈网格样增高(图6A);3例有多灶性微小结节性肺泡细胞增生症(multifocal micronodular pneumocyte hyperplasia, MMPH),高分辨率CT表现为两肺多发实性及磨玻璃小结节,以磨玻璃为主,绝大多数直径小于5 mm,较大者直径约12 mm(图6A、B)。其中1例患者同时出现上述2种表现。

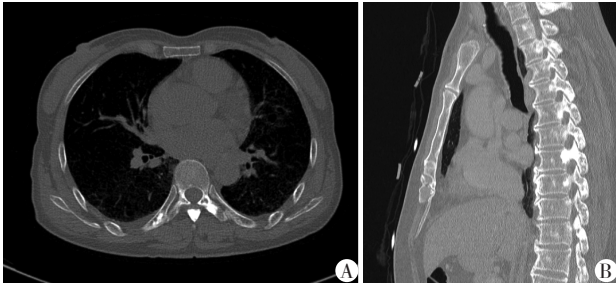
2.4 骨骼

8例累及骨骼,胸部或腹部骨窗CT示肋骨、椎



A:患者,女,38岁,呼吸不畅,反复自发性气胸。胸部CT显示两肺多发类圆形薄壁小囊肿,伴散在小结节影(箭头);B:患者,男,53岁,咳嗽,CT显示两肺多发磨玻璃小结节影,直径均小于10 mm,病理证实为MMPH。

图6 TSC患者肺部LAM及MMPH的CT表现



与图6B同一患者。A:胸部CT横断位骨窗示右侧肋骨及胸椎附件多发斑片致密影;B:胸部CT矢状位骨窗示多个椎体及附件斑片致密影。

图7 TSC患者骨质病变的CT表现

体及附件或骨盆多发结节样或斑片状骨质硬化影(图7),未见明显骨囊肿或脊柱侧弯。

3 讨论

TSC 又称为 Bourneville 病,是一种遗传性神经皮肤综合征,人群患病率为 1/12 000~1/6 000^[8],1/3 病例具有家族史,2/3 病例为散发性^[9]。典型症状表现为:癫痫、智力低下和面部皮脂腺瘤,约 40% 的患者出现三联征^[10]。与其相关的致病基因为定位于染色体 9q34 的 TSC1 基因和定位于染色体 16p13 的 TSC2 基因^[8]。TSC 其病理改变主要为多种器官出现多发性错构瘤性损害,因此其影像学表现复杂多样,最常累及皮肤和中枢神经系统,其次为肾脏,其他亦可累及肺、肝脏、心脏、血管和骨骼等系统^[1,10]。

3.1 中枢神经系统

TSC 颅内表现多种多样,其典型 4 种病理表现为:皮层及皮层下结节、SEN、SGCA 和脑白质病变。

皮层及皮层下结节:皮层结节代表大脑皮层发育异常,病理下显示皮质正常 6 层结构缺失,并存在畸形神经元和大胶质细胞^[11]。皮层下结节基本都与皮层结节相关,代表脑白质髓鞘或胶质增生^[11]。约 90% 的 TSC 患者可见皮层及皮层下结节,研究表明结节的数目与癫痫,认知障碍和神经行为异常密切相关^[11]。影像上结节以额顶叶为主,MRI 显示明显优于 CT,尤其是 T2WI 和 Flair 呈明显高信号^[11]。增强扫描后约 10% 的皮层及皮层下结节可增强,本研究 8 例头颅 MRI 增强中,皮层及皮层下结节均未见强化。3 例 TSC 患者同时出现小脑结节,小脑结节通常呈楔形、结节状或叶状扭曲,大多数表现为小脑皮质收缩畸形,磁共振成像上呈 T1WI 低、T2WI 混杂信号,30%~50% 钙化,部分增强扫描可见强化^[4]。

SEN:文献报道超过 90% 的 TSC 患者存在 SEN,

代表错构瘤的生长^[6,11],且 90% 的 SEN 在 1 岁之前发生钙化^[5]。SEN 常呈结节样分布于双侧侧脑室壁,并突向脑室内。头颅平扫 CT 典型表现为双侧侧脑室多发大小不等钙化致密结节影。磁共振 T1WI 信号常为等或稍高信号,与低信号的脑脊液形成对比,呈小丘状或蜡滴状突入脑室内^[4-5],T2WI 常为稍低或等信号,部分小结节 T2WI 显示欠清,部分非钙化室管膜下结节增强扫描可见强化,本研究中 2 例 SEN 出现强化。

SGCA:现普遍认为 SGCA 起源于 SEN,5%~15% 的 SEN 可演变成 SGCA^[5,12],本研究中 3 例发生 SGCA (15.7%)。影像上常表现为孟氏孔附近的实性或囊实性肿块,增强扫描较均匀明显强化,可导致梗阻性脑积水。与 SEN 相比,SGCA 体积更大(>1 cm)、强化更明显,并具有增长趋势^[4,9]。

脑白质病变:包括放射状白质带和白质类囊样病变两种类型^[9-10]。放射状白质带代表异位的神经元和神经胶质从侧脑室到大脑皮层的迁移路径^[11],本研究中 12 例患者出现放射状白质带,影像学上常发生于双侧额叶白质内,磁共振 T2WI 及 Flair 呈细线状或条带状高信号影,T1WI 常呈等或稍低信号^[6,11]。白质类囊样病变机制尚未明确,认为可能与脑白质囊性变或血管周围间隙有关^[9],本研究中 5 例 TSC 患者出现白质类囊样病变,磁共振成像可见白质中与脑脊液信号相似且边界清晰的病变,直经常小于 1 cm,常位于侧脑室旁^[9-10]。

3.2 腹部

TSC 的肾脏表现包括 AML、肾囊肿和肾细胞癌,其中以 AML 最常见,80% 的 TSC 患者存在肾脏 AML^[11],肾脏 AML 是一种罕见的良性肿瘤,由不同比例的脂肪、异常血管和平滑肌构成。TSC 相关 AML 通常发生于年轻患者,多为双侧多发,且随着年龄的增长发病率升高^[2]。AML 的特征性表现是平扫 CT 值<-20 HU^[6],磁共振 T1WI 和 T2WI 均呈高信号,诊断较容易。而部分 AML 脂肪成分含量少,CT 检查误诊,MRI 的脂肪抑制序列可提高诊断率^[10]。肾囊肿常为双侧多发,由于 TSC2 和多囊肾基因毗邻位于 16 号染色体上,所以大约 5% 的患者可呈多囊肾样改变。本研究结果中有 12 例行腹部 CT 检查,11 例肾脏受累,9 例为双肾多发 AML,2 例表现为双肾多发囊肿,基本与文献一致^[11]。本研究其他腹部病变还有肝脏 AML 和后腹膜 AML,其中 3 例患者出现肝脏 AML,1 例患者出现后腹膜 AML。因为肝脏 AML 和后腹膜 AML 在组织学上与肾 AML 相似,所

以影像学表现相似。CT上表现为肝内或后腹膜边界清楚,圆形或椭圆形脂肪密度灶。

3.3 肺

TSC累及肺部的主要表现包括LAM和MMPH^[13]。LAM以平滑肌细胞弥漫性间质增生和肺实质囊性变为特征,好发于青年及中年女性,中年后常出现渐进性呼吸困难,咯血和复发性气胸等症状^[3]。本研究4例患者出现LAM,其中2例患者出现呼吸困难症状。HRCT特征性表现为两肺弥漫性分布、边界清楚的薄壁囊肿,囊肿通常为圆形或卵圆形,直径为2~3 mm,少数可大至25~30 mm^[3,14]。MMPH的特征是Ⅱ型肺泡细胞沿着肺泡间隔结节性增生,发生率较LAM低,无明显性别差异,一般无明显症状。本研究3例患者出现MMPH,HRCT常表现为两肺弥漫、随机分布的实性结节或磨玻璃结节,大小0.2~1.0 cm^[6]。

3.4 骨骼系统

TSC累及骨骼的报道较少,随着对该病的深入研究,其骨骼改变越来越受到重视^[1]。包括局灶性骨质硬化、骨质囊样变、骨膜新生骨形成和脊柱侧弯等^[6,11],上述病变可发生在任何骨,但机制目前尚不明确。局灶性骨质硬化以肋骨、脊柱及骶髂关节髂骨面多见,骨囊肿以手足指(趾)骨多见^[11]。研究表明骨质硬化是继中枢神经系统改变、肾脏AML后,第三常见的影像学表现,胸部CT扫描检出率可达88%^[15]。TSC患者骨质改变通常无明显症状,一般不进行治疗或干预。本组有8例患者的胸部或腹部CT骨窗可见累及肋骨、椎体及其附件和盆骨等多发骨质硬化性改变,表现为多发结节样及斑片状高密度影,其中1例头颅CT可见颅骨内板骨质硬化。临床工作需与其他骨质硬化性疾病相鉴别,如骨斑点症,大多累及手足及长骨的松质骨,呈对称性分布,较少累及椎体^[16]。Madigan等^[17]报道12例TS患者中6例出现脊柱侧弯,但本研究未见明显脊椎侧弯征象。

综上所述,TSC是一种少见的累及多器官的一组疾病,具有复杂多样的临床表现及影像学特征。多系统的影像学检查在TSC的诊断和治疗中发挥着重要作用,可显著提高TSC的临床疗效。因此,放射科医生需提高对本病影像学表现的全面了解。

【参考文献】

[1] 杜晓猛,李艳捧. 结节性硬化症多系统损害的影像学分析[J]. 南昌大学学报(医学版),2017,57(3):56-58
[2] 茅依玲,李玉华,李美蓉,等. 结节性硬化症伴多系统损害的影像学表现[J]. 中国临床医学影像杂志,2014,25

(11):800-803
[3] De Waele L, Lagae L, Mekahli D. Tuberous sclerosis complex: the past and the future [J]. *Pediatr Nephrol*, 2015, 30(10):1771-1780
[4] Vezina G. Neuroimaging of phakomatoses: overview and advances [J]. *Pediatr Radiol*, 2015, 45(Suppl 3):S433-S442
[5] Lu DS, Karas PJ, Krueger DA, et al. Central nervous system manifestations of tuberous sclerosis complex [J]. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*, 2018, 178(3):291-298
[6] von Ranke FM, Faria IM, Zanetti G, et al. Imaging of tuberous sclerosis complex: a pictorial review [J]. *Radiol Bras*, 2017, 50(1):48-54
[7] Krueger DA, Northrup H. Tuberous sclerosis complex surveillance and management: recommendations of the 2012 International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Conference [J]. *Pediatr Neurol*, 2013, 49(4):255-265
[8] 刘 斋,贾立镗,任庆云,等. 结节性硬化症患者皮质结节的MRI表现及表观扩散系数数值特征分析[J]. 河北医科大学学报,2017,38(11):1319-1322
[9] Umeoka S, Koyama T, Miki Y, et al. Pictorial review of tuberous sclerosis in various organs [J]. *Radiographics*, 2008, 28(7):e32
[10] Hu S, Hu DY, Zhu WZ, et al. Tuberous sclerosis complex: Imaging characteristics in 11 cases and review of the literature [J]. *J Huazhong Univ Sci Technol Med Sci*, 2016, 36(4):601-606
[11] Manoukian SB, Kowal DJ. Comprehensive imaging manifestations of tuberous sclerosis [J]. *AJR Am J Roentgenol*, 2015, 204(5):933-943
[12] Kalantari BN, Salamon N. Neuroimaging of tuberous sclerosis: spectrum of pathologic findings and frontiers in imaging [J]. *AJR Am J Roentgenol*, 2008, 190(5):W304-W309
[13] Gupta N, Henske EP. Pulmonary manifestations in tuberous sclerosis complex [J]. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*, 2018, 178(3):326-337
[14] Adriaensen ME, Schaefer-Prokop CM, Duyndam DA, et al. Radiological evidence of lymphangiomyomatosis in female and male patients with tuberous sclerosis complex [J]. *Clin Radiol*, 2011, 66(7):625-628
[15] Li P, Boronat S, Geoffrey AL, et al. Rib and vertebral bone fibrous dysplasia in a child with tuberous sclerosis complex [J]. *Am J Med Genet A*, 2015, 167A(11):2755-2757
[16] 刘 军,周顺科,肖恩华,等. 骨斑点症(8例报告及文献复习)[J]. 实用放射学杂志,2007,23(12):1669-1671
[17] Madigan RR, Wallace SL. Scoliosis associated with tuberous sclerosis [J]. *J Tenn Med Assoc*, 1981, 74(9):643-644
【收稿日期】 2018-11-28