

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2019.08.038

• 生物信息学 •

中国结节性硬化症患者的临床特点及诊断现状分析

王 乐 秦 娜 郝美美 于修贤 邓艳春[△]

(空军军医大学西京医院神经内科 陕西 西安 710032)

摘要 目的:回顾结节性硬化症(TSC)在中国的诊断现状,分析中国 TSC 患者的临床特点,促进 TSC 的识别、规范化诊治和管理。**方法:**在维普数据库、万方数据库、中国知网、中国生物医学文献数据库、PubMed 数据库中全面检索 2001 年-2014 年 13 年间国内外发表的关于中国患者 TSC 的 269 篇所涉及的 3171 例 TSC 患者从皮肤、神经系统、肾脏、心脏、肺等多系统的临床特点对文献进行了统计和分析,并对 TSC 患者遗传学方面的基因检测情况进行了归纳和总结。**结果:**对照 2012 年 TSC 诊断指南,在对诊断标准中主要指征的报道中,共有 247 篇文献对 2607 例 TSC 患者的皮肤损害进行了描述,212 篇文献对 2395 例 TSC 患者的神经系统损害的影像学表现进行了报道,有 55 篇文献报道了对 348 例患者进行的眼底检查中发现多发性视网膜错构瘤 84 例,32 篇文献报道了对 282 例患者进行的心脏彩超检查中发现 162 例心脏横纹肌瘤,45 篇文献在对 282 例患者进行的胸片检查、20 篇文献在对 36 例患者进行的胸部 CT 检查中共发现淋巴管肌瘤病 50 例。在 98 篇文献报道的对 696 例患者进行的肾脏超声检查、51 篇文献报道的对 221 例患者进行的肾脏 CT 检查和 2 篇文献报道的对 2 例患者进行的肾脏 MRI 检查中共发现肾脏血管平滑肌脂肪瘤 416 例;在 58 篇文献报道的对 586 例 TSC 患者进行的肝脏超声检查、30 篇文献报道的对 104 例患者进行的腹部 CT 检查、2 篇文献报道的对 3 例患者进行的腹部 MRI 检查中共发现肝脏血管平滑肌脂肪瘤 141 例。在诊断标准中的次要指征的报道中,对多发性肾囊肿的报道最多,而对牙釉质凹陷、Confetti 皮损的描述却几乎缺失。在其他临床表现的研究中,癫痫的相关文献最多,有关智力评估的文献尚缺乏客观的智力评估标准。遗传学基因检测逐渐成为近几年文献报道的热点。**结论:**在过去 13 年间,中国医生对 TSC 的诊治作出了很大贡献,但诊断过程中仍存在对疾病认识的不足和对全局观念的缺乏,推广新版指南的诊断标准对于中国医生是十分有意义的。

关键词: 结节性硬化症;临床特点;诊断**中图分类号:** R741.04;R744.51 **文献标识码:** A **文章编号:** 1673-6273(2019)08-1567-06

Clinical Features and Diagnosis of Patients with Tuberous Sclerosis Complex, a Current Evaluation in China

WANG Le, QIN Na, HAO Mei-mei, YU Xiu-xian, DENG Yan-chun[△]

(Department of Neurology, Xijing Hospital, The Fourth Military Medical University, Xi'an, Shaanxi, 710032, China)

ABSTRACT Objective: To retrospect the clinical features and the current situation of the diagnosis of patients with TSC in China to promote the identification, standardized diagnosis and management of patients with TSC. **Methods:** The literatures related to 3171 Chinese TSC patients selected from among 269 articles for further analysis with reference to the existence of skin lesions, neurological manifestations, renal, cardiac and pulmonary lesions were comprehensively searched in VIP, Wanfang, CNKI, CBM, and PubMed database from 2011 to 2014. **Results:** Compared to the main indications of the diagnostic criteria in 2012 TSC Diagnosis Guideline, a total of 247 papers described skin lesions on 2607 cases of TSC patients. The 2395 TSC patients from 212 papers were found to bear neurological lesion (s) based upon imaging data. A total of 84 TSC patients were reported to develop multiple retinal hamartoma as revealed by eye fundus examination on 348 patients studied in 55 papers. With color Doppler ultrasonography, 162 cases inflicted with rhabdomyoma of the heart were identified from out of 282 patients reported in 32 papers. X-ray chest film screening was conducted on 282 patients in 45 papers and another 20 papers used chest CT scan to examine 36 patients, revealing up to a total of 50 cases of TSC patients with rhabdomyomatosis. Renal ultrasonography was performed on 696 patients presented in 98 papers, while 221 cases in 51 papers had received renal CT scanning, and 2 separate papers described a total of 2 cases with renal MRI procedures, thus leading to the recognition of 416 cases of TSC to have angioleiomyoma in their kidneys. Through hepatic ultrasonography carried out for 586 cases with TSC in 58 papers, abdominal CT scan done on 104 cases in 30 papers and abdominal MRI on 3 cases in 2 papers, a total of 141 cases of TSC were found to have hepatic angioleiomyoma. In the reporting of secondary indications in diagnostic criteria, most of the multiple renal cystic disease were reported, but less oral fibroma and confetti skin lesion were reported. In the study about other clinical

作者简介:王乐(1986-),硕士,主治医师,E-mail: wangxiaole2620@126.com

[△] 通讯作者:邓艳春,博士,主任医师,主要研究方向:癫痫的诊疗及神经系统罕见病的诊疗,E-mail: yanchund@fmmu.edu.cn

(收稿日期:2018-09-23 接受日期:2018-10-18)

manifestations, the most reported were epilepsy, the literature about intelligence assessment still lacks objective intelligence evaluation standard. Genetic gene testing has gradually become the focus in recent years. **Conclusion:** Over the past 13 years, clinicians in China have done tremendously in diagnosing and treating the disease. However, due to the presence of misdiagnosis or omitted diagnosis, widespread adoption of TSC Diagnosis Guide would be advantageous.

Key words: Tuberous Sclerosis Complex; Clinical features; Diagnosis

Chinese Library Classification (CLC): R741.04; R744.51 **Document code:** A

Article ID:1673-6273(2019)08-1567-06

前言

结节性硬化症(Tuberous Sclerosis Complex, TSC)是一组罕见的常染色体显性遗传的神经皮肤综合征,可累及全身多个器官,临床表现复杂^[1],以往仅依靠癫痫、面部皮脂腺瘤和智力低下“三联症”进行诊断,但随后的研究显示仅 1/3 的 TSC 患者表现为这一特征^[2]。目前,我国有不少医生仅据此诊断 TSC,导致临床上出现了很多漏诊、误诊病例。近年来,国内外虽有许多有关中国 TSC 患者的报道,但仍缺乏对国内现阶段 TSC 的临床特点和诊疗现状的系统性报道。我们希望通过回顾总结文献了解近十余年中国 TSC 患者的诊治现状,找出中国 TSC 诊治与国际规范化诊治的差距,以促进中国 TSC 的规范化诊治和管理。

1 资料与方法

在维普数据库、万方数据库、中国知网、中国生物医学文献数据库、PubMed 数据库中全面检索 2001 年 -2014 年 13 年间国内外发表的 368 篇有关中国 TSC 患者的文献,通过筛选对其中与临床表现关系紧密的 269 篇文献所报道 3171 名 TSC 患者的资料进行进一步的总结分析,并将结果与 2012 年 TSC 诊断指南^[3]进行比较。

2 结果

本研究回顾性分析了 2001 年 -2014 年 13 年间国内外发表的 368 篇有关中国 TSC 患者的文献,根据文献类型和研究方向对所有文献进行分类(表 1,表 2)。通过筛选,对 269 篇文献纳入进一步分析。未纳入分析的 99 篇文献情况见表 3。纳入进一步分析的 269 篇文献共报道了 3171 例 TSC 患者,其中男性 1803 例,女性 1229 例,男女比例为 1.5:1,139 例患者(来源于 3 篇文献:1 篇为个案报道,1 篇为基因检测,1 篇为骨骼影像学分析)没有性别区分。报道的患者年龄在 1d-81y 之间,其中 458 例有明确家族史,散发 1333 例(占 74.5%),78 篇文章报道的 1380 例家族史不明或在文献中未提及。

表 1 368 篇文献类型分类

Table 1 The classification of 368 papers

Classification	Paper Number(Chinese/English)
Retrospective summary	129/4
Case report	171/6
Clinical research	12/13
Review	30/3
Total	342/26

2.1 诊断标准中的主要指征

2.1.1 皮肤损害 共有 247 篇文献对 2607 例 TSC 患者的皮肤损害进行了描述,其中 228 篇文献报道的 2220 例患者有对皮肤损害的分型(表 4),其余 19 篇文献对 387 例患者仅报道有皮肤损害,而未对皮肤损害进一步分型。

2.1.2 神经系统损害 共有 212 篇文献对 2395 名 TSC 患者的神经系统损害的影像学表现进行了报道。其中,200 篇文章报道了 2026 名 TSC 患者头颅 CT 检查的结果,有异常者为 1724 人,81 篇文章报道了 1040 名患者头颅 MRI 检查的结果,988 人异常 (72 篇文章,1678 人行 CT+MR),2 篇文章报道 2 人经头颅 X 线片检查发现颅内钙化,1 篇文章报道 1 名患者经头颅 TCD 检查发现室管膜结节。神经系统影像学的异常表现分析见表 5。其余 5 篇文献对 81 例患者仅报道影像学检查发现颅内病变,但未见详细描述。

2.2 诊断标准中的其他主要指征

2.2.1 多发性视网膜错构瘤 共有 55 篇文献报道了对 348 例患者进行的眼底检查结果,其中发现多发性视网膜错构瘤 84 例。

2.2.2 心脏横纹肌瘤 有 32 篇文献报道了对 282 例患者进行的心脏彩超检查,其中 162 例发现心脏横纹肌瘤。

2.2.3 淋巴管肌瘤病 45 篇文献报道了对 282 例患者进行的胸片检查,20 篇文献报道了对 36 例患者进行的胸部 CT 检查,共发现淋巴管肌瘤病 50 例。

2.2.4 血管平滑肌脂肪瘤 有 98 篇文献报道了对 696 例患者进行的肾脏超声检查,51 篇文献报道了对 221 例患者进行的肾脏 CT 检查,2 篇文献报道了对 2 例患者进行的肾脏 MRI 检查,其中发现肾脏血管平滑肌脂肪瘤 416 例。有 58 篇文献报道了对 586 例 TSC 患者进行的肝脏超声检查,有 30 篇文献报道了对 104 例患者进行的腹部 CT 检查,有 2 篇文献报道了对 3 例患者进行的腹部 MRI 检查,共发现肝脏血管平滑肌脂肪瘤 141 例。(表 6)

2.3 诊断标准中的次要指征

2.3.1 非肾错构瘤 共有 8 篇文献对 14 例非肾错构瘤进行了报道,其中 11 例患者伴有脾脏错构瘤,1 例伴有卵巢输卵管错构瘤,1 例患者有胰腺错构瘤,1 例伴有子宫错构瘤。

2.3.2 多发性肾囊肿 有 98 篇文献报道了对 696 例患者进行的肾脏超声检查,51 篇文献报道了对 221 例患者进行的肾脏 CT 检查,2 篇文献报道了对 2 例患者进行的肾脏 MRI 检查,其中发现多发性肾囊肿 108 例。

2.3.3 视网膜色素缺失斑 有 55 篇文献报道了对 348 例患者进行的眼底检查结果,其中发现眼底色素缺失斑 15 例。

2.3.4 口腔纤维瘤 有 13 篇文章报道了对 26 例 TSC 患者进

表 2368 篇文献研究方向分类
Table 2 The research areas of 368 papers

Classification	Paper Number (Chinese/English)
General clinical aspect	123
Skin lesion	6
Epilepsy	16
SEGA*	9/1
Angiomyolipoma	33
Kidney	11
Multiple organs	9
LAM*	3/1
Heart rhabdomyomas	6
Hamartomas of retinal	12/1
Case report	47
Brain	9/1
Abdomen	1
Eye	1
Skeleton	3
Heart	3
Abdomen	1
Brain (TCD)	5
EEG*	4
Pathology	22/19
Molecular biology	7
Physical therapy	2/1
Medication	7/3
Surgical treatment	1
Chinese traditional medicine treatment	3
Nursing	

Note: SEGA: Subependymal giant cell astrocytomas; LAM: Lymphangioleiomyomatosis; EEG: Electroencephalogram

表 3 未纳入进一步总结的文献情况分类
Table 3 The classification of remaining 99 papers not included

Classification	Paper Number(Chinese/English)
Review	26/1
Treatment	14/4
Molecular biology	6/19
Imaging technology	6/1
Pathology	4
Electroencephalogram(EEG)	3
Nursing	2
Low quality	13
Total	74/25

表 4 2607 例结节性硬化症患者皮肤损害分型
Table 4 The classification of skin lesion in 2607 patients with TSC

Skin lesion	Number of patients(%)
Hypomelanotic macules	1027(46%)
Facial angiofibromas or fibrous cephalic plaques	1303(59%)
Ungual fibromas	244(11%)
Shagreen patch	468(21%)
Cafe-au-lait spots	243(11%)
Skin lesion without further grouping	387(17%)

行的口腔检查,发现口腔纤维瘤 22 例。

2.3.5 牙釉质凹陷 有 13 篇文章报道了对 26 例 TSC 患者进行的口腔检查,但统计分析的文献中未见对该临床表现的描述。

2.3.6 Confetti 皮损(斑斓皮损、纸屑样皮损) 统计分析的文献中未见对该临床表现的描述(表 7)。

表 5 2395 例结节性硬化症患者神经系统损害分型
Table 5 The classification of neurological features in 2395 patients with TSC

Neurological features	Number of patients
Subependymal nodules (SEN)	1828
Subependymal giant cell astrocytomas (SEGA)	111
Cortical tubers	833
Cerebral white matter radial migration lines	139
Neurological features without further grouping	81

2.4 其他临床表现

2.4.1 癫痫发作 有 240 篇文献对 TSC 患者是否有癫痫发作进行了报道,在报道的 2772 例患者中,有 2309 例患者有癫痫发作,占 83%,这些文献中,有 88 篇文献进一步报道了对 961 例 TSC 患者进行的脑电图检查,其中有 831 例表现为不同程度的脑电图异常。

2.4.2 智力评估 有 211 篇文献报道例对 2435 例 TSC 患者智力的评估,有 1168 例患者表现为不同程度的智力障碍,其中 17 篇文献应用韦氏智力量表、4 篇文献使用 MMSE 量表、2 篇文献使用 Gesell 发育量表评估智力状况,其余文献均未提及应用何种量表及评估依据。

2.4.3 胃肠道息肉、骨囊肿及各种内分泌疾病表现 在总结的文献中,有 3 篇文献报道了 4 例有胃肠道息肉的 TSC 患者。有 19 篇文献报道了对 157 例 TSC 患者进行的骨骼影像检查,发现骨囊肿 39 例。

2.5 遗传学

有 10 篇中文文献和 7 篇英文文献对患者进行了基因检测,报道的基因突变见表 8。

表 6 其他主要指征的总结分析
Table 6 Other major clinical aspects of TSC

Other major clinical aspects	Assessment methods	Number of papers	Number of patients accepted evaluation	Number of abnormal patients
Hamartomas of retina	Ophthalmologic evaluation	55	348	84
Heart rhabdomyomas	Echocardiography	32	282	162
Lymphangioleiomyomatosis	X-Ray	45	282	50
	CT	20	36	
	Kidney Ultrasonic examination	98	696	416
Angiomyolipoma	CT	51	221	
	MRI	2	2	
	Liver Ultrasonic examination	58	586	141
	CT	30	104	
	MRI	3	3	

表 7 次要指征的总结分析
Table 7 Minor clinical aspects of TSC

Minor clinical aspects	Assessment methods	Number of papers	Number of patients accepted evaluation	Number of abnormal patients
Angiomyolipoma without kidney	Ultrasonic examination	8	14	14
	Ultrasonic examination	98	696	108
Renal cysts	CT	51	221	
	MRI	2	2	
Hypopigmented lesions of the retina	Ophthalmologic evaluation	55	348	15
Intraoral fibroma	Dental inspection	13	26	22
Defects in tooth enamel	Dental inspection	13	26	0
Confetti lesions	Physical examination	0	0	0

表 8 文献报道的中国结节性硬化症患者的基因突变

Table 8 Abnormal genetic findings reported in patients with TSC in China

Classification	TSC1	TSC2
Papers in Chinese	2672insA; 352insA; 2332insT; 2672delA; 729+1 G>T; 2504C>A	4918insCGCC; 910insCT; 1143delG; 1957-1958delAG; 5238-5255 del 18bp; Intron27+1 G>A; Intron5+1 G>A; Intron 11-1 G>A; Intron 14+1 G>A; 2753 C>G; 684 C>A; 2713C>T; 4037T>C; 268C>T; 5227 C>T; 1372C>T; 2032G>A; 1444-2A>C; 4078dupAGCAAGTCCAGCTCCTC; CATCAAGCGCTCCGCCA 1746 del HIKRLR;
Papers in English	2020delA; 1964delA;	2690delT; 3610 +1G>C; 5090-5092delCCA- insAG; 3312-3313delGA; 45delT; 5238-5255del

3 讨论

TSC 是一种常染色体显性遗传性的神经皮肤综合征,是细胞分化和增生异常性疾病,病变可广泛累及皮肤、脑、心脏、肾脏、眼、肺、肝脏等全身多器官组织^[1,4]。目前,研究表明定位于 9q34 的 TSC1 基因^[5]和定位于 16p13 的 TSC2 基因异常会导致该疾病^[6],但约 65-75%的病例是由于新的基因突变引起而没有明显的家族史^[7,8],我们发现在有家族史描述的文献中,散发病例约占 74.5%,与国外文献报道一致。Joinson C 等研究认为 TSC 患者的发病无性别差异^[9],但我们的结果提示男性发病率是女性的 1.5 倍,我们认为主要可能是以下两个原因导致我们的总结结果与国外文献报道不一致:首先是种族的差异,对中国人而言,男性可能比女性更容易患 TSC;其次,我们的研究是总结已有文献,且有文献无性别分类,而发病率的计算需要大样本研究,我们的总结可能存在偏倚。

TSC 的临床表现虽然复杂,但仍是仅靠临床表现就能做出诊断的少数与遗传有关的疾病之一。皮肤损害是 TSC 最常见也最容易被发现的特征,包括色素缺失斑、面部血管纤维瘤、指(趾)甲纤维瘤、鲨鱼皮斑、Confetti 皮损^[3]。绝大多数患者的皮肤病变在体格检查时是可以被发现的,其中色素缺失斑可见于 90%-95%的患者^[1]。然而我们的总结显示在 2220 例有皮肤损害分型的 TSC 患者中,对皮肤损害最多的分型不超过 60%,明显低于赵玉武等^[10]的研究。此外,有 19 篇文献仅描述患者有皮肤损害而未详细描述皮肤损害的分型。这说明我国 TSC 患者的皮肤损害表现与其他种族无明显差异,但由于目前我国有些医生对 TSC 缺乏全面性认识,因此出现了文献报道的皮肤损害发生率的差异。

TSC 的中枢神经系统特征性表现包括脑皮质发育不良(2012 年新版指南将脑皮质结节与脑白质放射线统称为脑皮质发育不良,但由于我们分析的文献大多发表在新版指南出现之前,且新版指南的推广需要一定时间,因此我们在总结中依旧按照脑皮质结节与脑白质放射线进行描述)、室管膜下结节及室管膜下巨细胞星形细胞瘤。我们的总结显示文献中报道最多的神经系统特征性表现为室管膜下结节,其次为脑皮质发育不良(包括脑皮质结节和脑白质放射线),室管膜下巨细胞星形细胞瘤发生率大约 5%-15%。这些报道与国外研究一致^[11],说明中国医生对 TSC 的中枢神经系统特征有足够的认识。孙岩等^[12]认

为对于神经系统异常发现,CT 和 MR 各有优缺点,可以相互补充但是无法相互替代。我们的总结显示在疾病早期诊断中,MRI 检查效能可能优于 CT,但随着时间推移,颅内病灶逐渐钙化,CT 的检出率可能要优于 MRI,因此对于检查的选择需要依据疾病的发展。

癫痫常常是 TSC 患者首诊的原因之一,约 80%-90%的 TSC 患者伴有癫痫发作,且半数药物难治性癫痫,最常见的发作类型为部分性发作,可表现为多种发作类型^[13,14]。我们的总结显示 80%以上的中国 TSC 患者伴有癫痫,这与国内外文献报道一致。但我们注意到,其中仅有 1/3 的文献对患者的脑电图检查进行了报道,其余文献并未提及所报道患者的脑电图检查情况。脑电图检查尤其是长程视频脑电图检查不仅有助于明确癫痫的诊断,而且能够通过癫痫的分型,指导抗癫痫药物的合理选择。因此,我们建议对所有伴有癫痫的 TSC 患者均应进行脑电图检查,如条件允许,长程视频脑电图检查可能是更好的选择。有国外研究显示约 50%的 TSC 患者存在认知功能障碍^[13]。但有中国学者研究显示各研究对 TSC 患者智力损害的比例报道存在差异^[15]。我们的总结显示在 211 篇报道伴有认知功能障碍 TSC 患者的文献中,应用智力量表进行智力评估的文献仅占 11%,其余文献均未提及应用何种量表及评估依据。我们看到目前我国智能量表的应用在临床工作中还不够普及,很多情况下医生会通过患者的简单交流粗评患者智能,这主要依靠临床医生的主观判断,缺乏客观依据,常常可能导致偏倚,这是不可取的。因此,在医生中普及量表的使用,让医生以科学的方法评估智力是非常重要的。

约 2/3 的 TSC 患者可伴有肾脏血管平滑肌脂肪瘤,且肾脏血管平滑肌脂肪瘤常常是 TSC 患者死亡的原因^[16]。TSC 还可伴有肝脏血管平滑肌脂肪瘤,二者统称为血管平滑肌脂肪瘤。我们的总结显示超过 1/3 的文献对患者进行了肾脏超声检查,近 20%的文献对患者进行了肾脏 CT 检查,还有 2 篇文献对患者进行了肾脏 MRI 检查。其中,对肾脏血管平滑肌脂肪瘤的报道从 30%-73%不等,对肝脏血管平滑肌脂肪瘤也从 7%-27%不等^[10,17,18]。我国文献对血管平滑肌脂肪瘤报道的发病率差距较大,我们分析这主要是因为 TSC 是罕见病,发病率仅为 1/6000-9000^[19],这些研究的样本量较小是导致发病率差异的最主要原因。其次,我们总结发现我国 TSC 患者腹部影像学检查的普及率还不高,尤其是简便易行的腹部超声检查。肾脏中的

血管平滑肌脂肪瘤易发生自发性破裂或者在外力作用下破裂,导致严重的出血,有时可能危及生命,疾病进展后还可能因肾功能衰竭致透析甚至肾脏移植^[20]。因此,我们建议对 TSC 患者,腹部影像学检查是必要的。

TSC 患者还会出现心脏横纹肌瘤、肺淋巴管肌瘤病、眼科相关疾病如视网膜错构瘤、视网膜色素缺失斑,口腔相关疾病如牙釉质凹陷、口腔纤维瘤等。我们总结发现虽然 TSC 患者常伴有这些临床表现,但我国关于这些方面的文献报道还是较少,且报道一般都来源于相关专科,且大多在大型医院。因此我们推测除了有些医生对 TSC 的认识如“盲人摸象”,缺乏整体观念外,没有相关的检查设备(如眼底镜和牙科器械),缺乏相应的专业技术,门诊时间的不充足也是导致这些问题的原因。此外,在 1998 版指南中,对胃肠道息肉、骨囊肿等临床表现有所提及,但后经大量临床实践总结,发现这些症状体征与 TSC 的相关性不足。因此,2012 版新指南认为除非因这些症状就诊或比较严重,一般不需要常规检查这些体征和相关检查。

基因检测用以诊断或预测 TSC 将非常有利于某些 TSC 的诊断。例如,年幼的疑诊 TSC 个体根据基因突变确诊 TSC,可以尽早实施监测和治疗,从而可以得到较好的临床预后;另外一些 TSC 高危人群(TSC 亲属或具有部分 TSC 临床表现)可以通过基因突变进行诊断或排除 TSC。约 10%-25%TSC 患者通过常规基因检测未发现突变。因此,基因检测结果正常并不能排除 TSC。我们的总结显示近年来对于 TSC 基因研究的文献逐年增多,这说明 TSC 的基因检测已经逐渐受到中国医生和患者的重视,但是由于条件限制,基因检测的开展还仅限于大型医疗机构,这说明在 TSC 的基因诊断方面,中国要走的路还很长,同时也有很大的研究空间。在过去 13 年间,中国医生对 TSC 的诊治作出了很大贡献,但同时也不能忽视,在 TSC 的诊断过程中,对疾病认识不足和对全局观念的缺乏,仍导致了漏诊、误诊,因此推广新版指南的诊断标准,对于中国医生是十分有意义的。

通过对 13 年来我国发表的 TSC 文献的分析总结,我们得出以下建议:首先,对于疑诊或新诊断 TSC 的患者,应详细询问家族史,常规行皮肤、眼科及口腔检查,同时行脑、肾、肺的影像学检查。对有癫痫发作的患者,应行脑电图检查,有条件的最好行长程视频脑电图检查,必要时行基因检测。这些与 2012 年 TSC 国际共识会议提出的相应建议和规范相符。其次,对于伴有智力发育障碍的患者,应用量表进行客观评价。2012 年指南也提出需要特别关注 TSC 相关的精神、神经、行为障碍,尤其是儿童患者,并建议在发育的各关键阶段,开展行为、智力、神经精神系统评估,成年后必要时仍需全面评估。此外,指南还建议对于 3 岁以下婴幼儿,应常规行超声心动图检查,对于明确诊断或高度怀疑的 TSC 患者,应定期复查脑部影像学检查,以动态观察病情发展。最后,多学科协作对于 TSC 的诊治、管理、预后都有不可忽视的作用。

参考文献(References)

- [1] Islam MP, Roach ES. Tuberous sclerosis complex [J]. *Handb Clin Neurol*, 2015, 132: 97-109
- [2] 李蜀渝, 吕冰清. 结节性硬化 34 例临床分析[J]. *临床神经病学杂志*, 2004, 02: 131-132
- [3] 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: 255-265
- [4] Curatolo P, Jozwiak S, Nabbout R. Management of epilepsy associated with tuberous sclerosis complex (TSC): clinical recommendations[J]. *Eur J Paediatr Neurol*, 2012, 16: 582-586
- [5] van Slegtenhorst M, de Hoogt R, Hermans C, et al. Identification of the tuberous sclerosis gene TSC1 on chromosome 9q34 [J]. *Science*, 1997, 277: 805-808
- [6] European Chromosome 16 Tuberous Sclerosis Consortium. Identification and characterization of the tuberous sclerosis gene on chromosome 16[J]. *Cell*, 1993, 75: 1305-1315
- [7] Fleury P, de Groot WP, Delleman JW, et al. Tuberous sclerosis: the incidence of sporadic cases versus familial cases[J]. *Brain Dev*, 1980, 2: 107-117
- [8] Osborne JP, Fryer A, Webb D. Epidemiology of tuberous sclerosis[J]. *Ann N Y Acad Sci*, 1991, 615: 125-127
- [9] Joinson C, O'Callaghan FJ, Osborne JP, et al. Learning disability and epilepsy in an epidemiological sample of individuals with tuberous sclerosis complex[J]. *Psychol Med*, 2003, 33: 335-344
- [10] 赵武玉, 孙晓江, 郑惠民, 等. 结节性硬化症诊断标准中不同临床表现发生率的研究[J]. *临床神经病学杂志*, 2006, 03: 170-172
- [11] Roth J, Roach ES, Bartels U, et al. Subependymal giant cell astrocytoma: diagnosis, screening, and treatment [C]. Recommendations from the International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Conference 2012. *Pediatr Neurol*, 2013, 49: 439-444
- [12] 孙岩, 王晓雯, 孙磊. 神经影像学对结节性硬化症患儿临床诊断价值的探讨[J]. *新疆医学*, 2011, 41: 23-26
- [13] Rosser T, Panigrahy A, McClintock W. The diverse clinical manifestations of tuberous sclerosis complex: a review [J]. *Semin Pediatr Neurol*, 2006, 13: 27-36
- [14] Chu-Shore CJ, Major P, Camposano S, et al. The natural history of epilepsy in tuberous sclerosis complex [J]. *Epilepsia*, 2010, 51: 1236-1241
- [15] 李花, 胡湘蜀, 沈鼎烈, 等. 伴有癫痫发作的结节性硬化症患者的临床特点[J]. *中风与神经疾病杂志*, 2012, 10: 920-923
- [16] Shepherd CW, Gomez MR, Lie JT, et al. Causes of death in patients with tuberous sclerosis[J]. *Mayo Clin Proc*, 1991, 66: 792-796
- [17] 陶宁. 结节性硬化症的腹部超声诊断的探讨 [J]. *中国民康医学*, 2014, 03: 60-61
- [18] 孙新芬, 严淑贤, 陈连军, 等. 结节性硬化症 98 例临床表现对诊断的意义[J]. *中国皮肤性病学杂志*, 2009, 05: 285-287
- [19] DiMario FJ Jr, Sahin M, Ebrahimi-Fakhari D. Tuberous sclerosis complex[J]. *Pediatr Clin North Am*, 2015, 62: 633-648
- [20] Granata A, Basile A, Figuera M, et al. Spontaneous retroperitoneal hemorrhage due to massive rupture of renal angiomyolipoma treated with nephrectomy: an unusual onset of tuberous sclerosis complex[J]. *Clin Nephrol*, 2009, 71: 441-444