

论著·临床研究

## 小儿结节性硬化症合并癫痫的随访研究

文家伦, 廖建湘, 陈黎, 胡雁, 李冰, 黄铁栓, 路新国, 王鑫娟

(深圳市儿童医院, 广东 深圳 518026)

**【摘要】** 目的 调查结节性硬化症(TSC)合并癫痫的治疗转归及癫痫反复发作的高危因素。方法 回顾性分析我院66例TSC患儿的资料。结果 66例TSC患儿中,随访47例,随访时间为7个月至9.3年,平均 $4.5 \pm 2.6$ 年。患儿现在年龄 $7.7 \pm 4.1$ 岁,癫痫发作类型:40%有婴儿痉挛症,51%有强直性发作,32%有部分性发作,强直-阵挛性发作占6%,多灶性发作、失张力发作、不典型失神发作、抑制性运动发作各占2%。目前使用抗癫痫药 $1.9 \pm 0.86$ 种,中位数1种。26%仍然癫痫发作,70%无发作,4%死亡。手术治疗3例,均在继续用药,随访1.5年以上,无发作。应用非条件logistic回归方法分析,发现起病年龄( $RR=1.8$ , 95%  $CI$  1.0~3.2,  $P=0.050$ )、抗癫痫药的种类( $RR=4.8$ , 95%  $CI$  1.2~18.6,  $P=0.024$ )、强直发作( $RR=0.003$ , 95%  $CI$  0.0~0.2,  $P=0.04$ )、性别( $RR=0.016$ , 95%  $CI$  0.0~0.5,  $P=0.017$ )是癫痫反复发作的高危因素。30例7岁以上儿童57%例可以上普通学校,10%上特殊学校;33%因为智力、言语发育落后不能上学。结论 对TSC合并癫痫进行抗癫痫治疗可以达到大部分无发作。癫痫发作起病年龄早、强直发作、需要多种抗癫痫药是癫痫反复发作的高危因素。

[中国当代儿科杂志,2009,11(12):996-998]

**【关键词】** 结节性硬化症;癫痫;随访;儿童

**【中图分类号】** R748 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1008-8830(2009)12-0996-03

### Follow-up of tuberous sclerosis complex complicated by epilepsy in children

WEN Jia-Lun, LIAO Jian-Xiang, CHEN Li, HU Yan, LI Bing, HUANG Tie-Shuan, LU Xin-Guo, WANG Xin-Juan. Epilepsy Center, Shenzhen Children's Hospital, Shenzhen, Guangdong 518026, China (Liao J-X, Email:liaojianxiang@vip.sina.com)

**Abstract: Objective** To investigate the treatment outcome and risk factors for intractable seizures in children with tuberous sclerosis complex (TSC) complicated by epilepsy. **Methods** The medical data of 66 cases of TSC were retrospectively studied. **Results** Of the 66 children with TSC, 47 cases were available for follow-up. The follow-up period ranged from 7 months to 9.3 years (average  $4.5 \pm 2.6$  years). The patients' present average age was ( $7.7 \pm 4.1$ ) years (median 8 years). Among the 47 cases, 19 (40%) had infantile spasms, 24 (51%) had tonic seizures, 15 (32%) had partial seizures, and 3 (6%) had tonic-clonic seizures, and additionally, multifocal seizures, atonic seizures, atypical absence seizures and hypomotor seizures each appeared in 1 case (2%) respectively. The average number of antiepileptic drugs used was  $1.9 \pm 0.86$  (median 1). Among the 47 patients, 12 (26%) still had epileptic seizures and 33 (70%) were seizure-free, and 4% were dead. Three cases underwent surgery and continued to receive medication after surgery. The three patients were seizure-free in a 1.5 years follow-up. Among the 30 children over 7 years old, 17 cases (57%) were enrolled in ordinary schools, 3 cases (10%) in special schools and the other 10 cases were off-school for disabilities of intelligence and speech. The non-conditional logistic regression showed that the age of onset ( $RR=1.8$ , 95%  $CI$  1.0-3.2,  $P=0.050$ ), administration of multiple antiepileptic drugs ( $RR=4.8$ , 95%  $CI$  1.2-18.6,  $P=0.024$ ), tonic seizures ( $RR=0.003$ , 95%  $CI$  0.0-0.2,  $P=0.04$ ) and sex ( $RR=0.016$ , 95%  $CI$  0.0-0.5,  $P=0.017$ ) were risk factors for intractable seizures. **Conclusions** The majority (70%) of children with TSC complicated by epilepsy can be seizure-free with suitable treatment. The risk factors of poor outcome in seizure control may involve in the early onset age, tonic seizures and the administration for multiple anti-epileptic drugs.

[Chin J Contemp Pediatr, 2009, 11 (12):996-998]

**Key words:** Tuberous sclerosis complex; Epilepsy; Follow-up; Child

结节性硬化症(tuberous sclerosis complex, TSC)是一种多系统受累的遗传性神经皮肤综合征,为常染色体显性遗传病。已知有两个基因(*TSC1*和*TSC2*)

突变均可以发生本病<sup>[1,2]</sup>。由于目前对多数遗传性疾病没有根本的治疗方法,人们对于TSC的结局较悲观。TSC常常合并有癫痫和发育落后。通过系统

[收稿日期]2009-02-24; [修回日期]2009-08-25

[作者简介]文家伦,男,硕士研究生。主攻方向:小儿神经系统疾病。

[通讯作者]廖建湘,男,主任医师,深圳市儿童医院癫痫中心,邮编:518026。

规律抗癫痫治疗,可以改善 TSC 病人的生活质量。本研究随访了本院治疗的 47 例患者,现报告如下。

## 1 对象和方法

### 1.1 研究对象和设计

病例来自 1999 年 6 月至 2008 年 5 月 9 年间,我院神经内科诊断的 TSC 患者。本研究采取回顾性研究方法,分析患者的门诊病历档案和住院病历,结合门诊和电话随访患者癫痫发作和学业状态。本研究得到我院医学伦理委员会批准。

### 1.2 病例入选标准

(1)病人诊断按照 1998 年修订的 TSC 诊断标准<sup>[3]</sup>:①面部血管纤维瘤或额部斑块;②非创伤性指甲或甲周纤维瘤;③色素脱失斑(3 块或 3 块以上);④鲛鱼皮样斑(结缔组织痣);⑤多发性视网膜结节状错构瘤;⑥皮质结节;⑦侧脑室室管膜下结节;⑧室管膜下巨细胞星形细胞瘤;⑨心脏横纹肌瘤(单个或多发);⑩淋巴管肌瘤病;⑪肾淋巴管肌瘤病。次要特征为:①多发、随机分布的牙釉质小凹;②错构瘤性直肠息肉;③骨囊肿;④大脑白质放射状移行线;⑤牙龈纤维瘤;⑥非肾性错构瘤;⑦视网膜无色性斑块;⑧咖啡牛奶斑;⑨多囊肾。肯定诊断:2 个主要特征或 1 个主要特征加 2 个次要特征;可能为本病:1 个主要特征加 1 个次要特征;怀疑为本病:1 个主要特征或 2 个、2 个以上次要特征。

(2)病例排除标准:①根据诊断标准,不能诊断为 TSC 的病人;②TSC 不合并癫痫的病人;③已失去联系,有关资料不全的患者。

### 1.3 治疗

以药物治疗为主,主要根据发作类型选药,单药为主。难治性癫痫考虑手术治疗。

### 1.4 学业状态评估方法

患者 7 岁或 7 岁以上,调查学业:能否上学,如果上学,是普通学校还是特殊学校;如果是普通学校,学习在班上处于何等水平。

### 1.5 统计学分析

采用 SPSS 10.1 软件包进行统计学分析。高危因素采用 logistic 回归分析;学业状态评估采用  $\chi^2$  检验。 $P < 0.05$  为差异有显著性。

## 2 结果

### 2.1 一般资料

自 1999 年 6 月至 2008 年 5 月 9 年间,我院共

诊断 TSC 66 例。符合入选标准的共有 47 例。其中男 28 例,女 19 例,现在年龄  $7.7 \pm 4.1$  岁,中位数 8 岁。随访时间:7 个月至 9.3 年,平均  $4.5 \pm 2.6$  年,中位数 4.3 年。

癫痫发作类型:40% (19/47) 有婴儿痉挛症,51% (24/47) 有强直性发作,32% (15/47) 有部分性发作,6% 有强直-阵挛性发作(3/47),多灶部分性发作、失张力发作、不典型失神发作、运动抑制发作(发作时身体主要运动停止为特征<sup>[4]</sup>)各 1 例(2%)。目前使用抗癫痫药  $1.9 \pm 0.86$  种,中位数 1 种。

### 2.2 癫痫发作情况

33 例(70%)目前已无发作。其中 1 年以上无发作 4 例,2 年以上无发作 7 例,3 年以上无发作 5 例,6 年以上无发作 2 例。其余 17 例无癫痫发作 6 个月以上。其中 2 例按计划已停药,1 例减量中。手术治疗 3 例,均采用局部病灶切除术,随访 1.5 年以上,均在继续用药,无发作。12 例(26%)仍然发作。其中男 10 例,女 2 例。强直性发作 6 例,痉挛发作合并强直发作 3 例,部分性发作合并强直性发作 2 例,强直-阵挛发作 1 例。2 例(4%)死亡。死亡原因与癫痫发作有关。

使用抗癫痫药情况:无发作病例中,19 例单药,8 例 2 种药物联合;其中丙戊酸(18 例),卡马西平(12 例),托吡酯(11 例)。仍然发作病例中,1 例未用药,1 例自行停药,1 例单用苯妥英钠,其余病例均为 2 种以上药物联合治疗。

### 2.3 癫痫反复发作者的高危因素分析

应用非条件 logistic 回归方法,以癫痫发作与否作为预后结果(因变量,治疗效果 0 表示仍然发作,1 表示无发作),发现起病年龄( $RR = 1.8, 95\% CI 1.0 \sim 3.2, P = 0.050$ )、抗癫痫药的种类( $RR = 4.8, 95\% CI 1.2 \sim 18.6, P = 0.024$ )、强直发作( $RR = 0.003, 95\% CI 0.0 \sim 0.2, P = 0.04$ )、性别( $RR = 0.016, 95\% CI 0.0 \sim 0.5, P = 0.017$ )是高危因素。说明癫痫起病年龄越早,需要使用的抗癫痫药种类越多,合并强直发作和男性患者,发作更不易控制。

### 2.4 学业情况

30 例 7 岁以上儿童 17 例(57%)可以上普通学校,10 例班级学业排序中、上等;3 例(10%)上特殊学校;10 例(33%)因为智力、言语发育落后不能上学。

该 30 例患者,与能否上学有关的因素为:智力低下、言语发育状态、痉挛发作、2 种或 2 种以上发作类型(Fisher 精确概率分别为:0.004、0.000、0.030、0.002);发作类型有痉挛发作或 2 种以上类型发作的患者 7 岁后上学的机会更少。

### 3 讨论

回顾性分析我院9年间合并癫痫的47例小儿TSC表明,通过以抗癫痫药为主的综合治疗,达到70%癫痫无发作。30例7岁以上儿童57%可以上普通学校,10%上特殊学校。

90%~96%的TSC患者合并癫痫发作<sup>[5,6]</sup>,因此控制癫痫发作成为TSC主要的对症治疗措施。治疗癫痫发作主要是药物治疗。根据发作类型选药,效果良好。癫痫发作起病年龄早者,难治性癫痫比例高达40%<sup>[7]</sup>。本研究发现起病年龄早是癫痫反复发作的危险因素,与这一观察相符。抗癫痫药种类数也是癫痫反复发作的危险因素。需要使用的抗癫痫药种类数越多,癫痫发作越难控制,符合临床实践<sup>[8]</sup>。因此对于起病年龄早,用抗癫痫药种类多,强直发作等难治性癫痫的患者,应尽早手术,以减少癫痫发作造成更大的脑损伤和对发育的负面影响。

手术治疗成功与否关键在于癫痫源区定位是否准确。通过视频脑电图监测病人发作,结合脑核磁共振等手段进行癫痫源区定位。Jansen等<sup>[9]</sup>对177例手术治疗TSC患者的系统回顾显示,71例采用局部病灶切除,90例脑叶切除(74例单个脑叶,16例多脑叶),9例半球切除,7例胼胝体离断。101例(57%)达到癫痫无发作,32例(18%)发作减少90%以上。癫痫复发的危险因素有中、重度智力低下和强直发作。单光子断层扫描(SPECT)显示多病灶和胼胝体离断也和癫痫复发相关。多中心研究显示,70例TSC合并难治性癫痫手术治疗,结局不良的因素有:癫痫发作起病年龄早,合并婴儿痉挛症,发作间期双侧癫痫样放电,手术后致痫灶残留<sup>[10]</sup>。本研究发现控制不好的患者与强直性发作有关。说明无论是内科还是外科治疗,合并强直性发作都是不容易处理的。多个致痫灶可采用分期手术。由于TSC常常是多病灶的,而且有慢性进展趋势,所以有人担心,主要致痫灶被切除后,其他病灶会转变成新的致痫灶,但目前没有证据。多种发作类型,多个皮质结节和多个癫痫发作起源并不意味着一定手术效果不好,所以,主张所有药物治疗效果不好的TSC病人都应考虑手术治疗。系统回顾和多中心大样本等资料表明,手术治疗TSC合并难治性癫痫的无发作率达到53%~65%<sup>[9~12]</sup>,和其他原因导致的部分性癫痫手术治疗效果类似。本研究手术治疗癫痫3例采用病灶切除(其中1例合用胼胝体离断),取得无发作效果。

本病合并智力低下大约占60%<sup>[13]</sup>。文献报道,婴儿痉挛发作可能导致脑体积小、智力低下<sup>[14]</sup>。认知功能与双侧半球受累、早期癫痫发作起病有关<sup>[15]</sup>。而本研究除了发现婴儿痉挛发作是7岁后不能上学的危险因素外,还发现2种或2种以上发作也是不能上学的危险因素。

回顾性研究中,有些病人的资料不够全面,病人回顾也可能存在错误。将来采用设立对照,随机,多中心大样本的临床研究是努力方向,以便改善小儿TSC患者的预后。

### [参 考 文 献]

- [1] 廖建湘,陈黎,李冰,黄铁栓,胡雁. 结节性硬化症[J]. 中国实用儿科杂志, 2002, 17(10):631-634.
- [2] 廖建湘,陈黎,李冰,黄铁栓,肖宇寒. 儿童结节性硬化症的临床诊断探讨[J]. 中国实用儿科杂志, 2002, 17(10):599-601.
- [3] Roach ES, Gomez MR, Northrup H. Tuberous sclerosis complex consensus conference; revised clinical diagnostic criteria [J]. J Child Neurol, 1998, 13(12):624-628.
- [4] Kallen K. Hypomotor seizures in infants and children [J]. Epilepsia, 2002, 43(8):882-888.
- [5] Roach ES, Sparagana SP. Diagnosis of tuberous sclerosis complex [J]. J Child Neurol, 2004, 19(9):643-649.
- [6] Schwartz RA, Fernández G, Kotulska K, Józwiak S. Tuberous sclerosis complex: advances in diagnosis, genetics, and management [J]. J Am Acad Dermatol, 2007, 57(2):189-202.
- [7] Curatolo P, Bombardieri R, Cerminara C. Current management for epilepsy in tuberous sclerosis complex [J]. Curr Opin Neurol, 2006, 19(2):119-123.
- [8] Kwan P, Brodie MJ. Early identification of refractory epilepsy [J]. N Engl J Med, 2000, 342(5):314-319.
- [9] Jansen FE, van Huffelen AC, Algra A, van Nieuwenhuizen O. Epilepsy surgery in tuberous sclerosis: a systematic review [J]. Epilepsia, 2007, 48(8):1477-1484.
- [10] Madhavan D, Schaffer S, Yankovsky A, Arzimanoglu A, Renaldo F, Zaroff CM, et al. Surgical outcome in tuberous sclerosis complex: a multicenter survey [J]. Epilepsia, 2007, 48(8):1625-1628.
- [11] Jansen FE, Van Huffelen AC, Van Rijen PC, Leijten FS, Jennekens-Schinkel A, Gosselaar P, et al. Epilepsy surgery in tuberous sclerosis: the Dutch experience [J]. Seizure, 2007, 16(5):445-453.
- [12] Lachhwani DK, Pestana E, Gupta A, Kotagal P, Bingaman W, Wyllie E. Identification of candidates for epilepsy surgery in patients with tuberous sclerosis [J]. Neurology, 2005, 64(9):1651-1654.
- [13] 左启华. 小儿神经系统疾病: 结节性硬化症 [M]. 第2版. 北京: 人民卫生出版, 2002, 851-854.
- [14] Chandra PS, Salamon N, Nguyen ST, Chang JW, Huynh MN, Cepeda C, et al. Infantile spasm-associated microencephaly in tuberous sclerosis complex and cortical dysplasia [J]. Neurology, 2007, 68(6):438-445.
- [15] Zaroff CM, Barr WB, Carlson C, LaJoie J, Madhavan D, Miles DK, et al. Mental retardation and relation to seizure and tuber burden in tuberous sclerosis complex [J]. Seizure, 2006, 15(7):558-562.

(本文编辑:王庆红)