

doi: 10.7499/j.issn.1008-8830.2015.05.013

论著·临床研究

结节性硬化症合并心脏横纹肌瘤 15 例临床分析

黄国强¹ 翟琼香² 余俊浩³ 王春² 卓木清² 王林淦²

(1. 东莞市人民医院儿科, 广东 东莞 523059;
2. 广东省医学科学院 / 广东省人民医院儿科 / 广东省神经科学研究所, 广东 广州 510080;
3. 广州市妇女儿童医疗中心, 广东 广州 510115)

[摘要] **目的** 研究结节性硬化症(TSC)相关的心脏横纹肌瘤(CRM)的临床特点。**方法** 收集15例合并CRM的TSC患儿的临床资料,分析其临床特征及基因突变结果。**结果** 11例(73%)患儿为多发CRM,肿瘤绝大部分位于左右心室,在心脏彩超上显示多数呈类圆形强回声团,边界清晰。3例患儿出现心律失常,2例发生心力衰竭。2例患儿行基因检测,均检测到TSC基因致病性突变,分别为TSC1基因和TSC2基因突变。随访3例患儿(随访时间6个月~3年2个月),其CRM均自发缩小或消退。**结论** TSC患儿合并CRM多为多发,部分患儿可出现心力衰竭及心律失常。心脏彩超是发现CRM的重要方法。CRM可能有自然消退的倾向。TSC基因检测可在分子遗传学上确诊TSC。

[中国当代儿科杂志, 2015, 17(5): 477-481]

[关键词] 心脏横纹肌瘤; 结节性硬化症; 基因突变; 儿童

Clinical analysis of 15 pediatric patients with tuberous sclerosis complex complicated by cardiac rhabdomyomas

HUANG Guo-Qiang, ZHAI Qiong-Xiang, YU Jun-Hao, WANG Chun, ZHUO Mu-Qing, WANG Lin-Gan. Department of Pediatrics, Dongguan People's Hospital, Dongguan, Guangdong 523059, China (Zhai Q-X, Email: zhaiqiongxiang@sina.com)

Abstract: Objective To investigate the clinical features in children with tuberous sclerosis complex (TSC)-associated cardiac rhabdomyomas (CRM). **Methods** The clinical data of 15 children with TSC complicated by CRM were collected. The clinical features of the patients were analyzed, and TSC gene mutations were detected. **Results** Eleven cases (73%) developed multiple CRM. The majority of the tumors were located in the left and right ventricles. Most tumors presented as a round-like hyperechogenic mass with a clear margin on echocardiography. Arrhythmias occurred in 3 patients and 2 patients experienced heart failure. Gene mutation tests were performed in 2 patients, and pathogenic mutations were detected in both patients, which were TSC1 mutation and TSC2 mutation, respectively. Three patients were followed up for 6 to 38 months, and their CRM shrank or regressed spontaneously. **Conclusions** TSC-associated CRM is generally multiple. Heart failure and arrhythmias may occur in some patients. Echocardiography is important for diagnosis of CRM. TSC-associated CRM has an inclination to spontaneous regression. TSC can be diagnosed at a molecular genetic level by TSC gene mutation detection.

[Chin J Contemp Pediatr, 2015, 17(5): 477-481]

Key words: Cardiac rhabdomyomas; Tuberous sclerosis complex; Gene mutation; Child

结节性硬化症(tuberous sclerosis complex, TSC)是一种以多器官组织缺陷和错构瘤为特征的系统性疾病,为常染色体显性遗传性疾病,发病率约为1/6000~1/万^[1]。致病基因为TSC1和TSC2,

其中TSC1位于第9号染色体(9q34)^[2],TSC2位于第16号染色体(16p13.3)^[3]。TSC在心脏主要表现为心脏横纹肌瘤(cardiac rhabdomyomas, CRM)。原发性心脏肿瘤在儿童中非常少见,

[收稿日期] 2014-09-14; [接受日期] 2014-12-19

[基金项目] 2013年广东省中医药局面上项目(编号:20131100)。

[作者简介] 黄国强,男,本科,主治医师。

[通信作者] 翟琼香,女,主任医师。

其发病率约为0.027%~0.17%^[4],其中最常见的是CRM,约占儿童各种原发性心脏肿瘤的60%^[5]。有研究显示TSC患者中发生CRM的机率较高,而CRM是TSC的主要诊断指标之一^[1,6]。认识TSC患者CRM发生和演变规律以及对心脏电生理和血流动力学的影响,对病情判断、临床处理和预后评估有重要意义。本研究归纳分析了15例TSC相关的CRM患儿的临床特征、影像学特点、心脏电生理和血流动力学特点,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 研究对象

2009年7月至2014年7月广东省人民医院及广州市妇女儿童医疗中心收治了行心脏彩超检查的TSC患儿22例,其中合并CRM 15例(68%)。15例患儿中,男性8例,女性7例。患儿年龄3d至5岁,中位年龄为4个月。

TSC的诊断参照1998年国际结节性硬化症协会委员会(International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Conference)制定的诊断标准^[6]。CRM的诊断主要依据心脏肿瘤的超声心动图特点:肿瘤数量、位置、大小、形状、有无钙化、包膜、空泡化、瘤蒂形成等符合以往CRM所定义的超声特点;TSC家族史和伴有TSC其他临床表现也支持CRM的诊断;部分患儿同时行心脏CT或MRI扫描、基因检测以进一步明确CRM的诊断^[7-9]。

1.2 一般检查

15例患儿全部进行详细体格检查、心脏彩超、头颅MRI、心电图、脑电图检查,其中8例行肝肾彩超检查,4例行心脏MRI检查,1例行心脏CT检查。

1.3 基因检测

获得患儿家属知情同意后,提取2例患儿的外周血白细胞DNA,通过直接基因测序法对TSC1、TSC2基因的外显子进行检测,从而发现可能存在的基因突变。如发现患儿有基因突变,则对其父母的相同位点进行基因检测。

2 结果

2.1 TSC的临床特征

15例患儿除均合并CRM外,其他主要的临床特征为:头颅MRI扫描示室管膜下结节(图1;15例)、大脑皮质结节(11例)、皮肤色素减退斑(13例)、癫痫(10例)、智力障碍(4例)。另外,出现面部血管纤维瘤3例,肾血管肌脂瘤1例,肾囊肿1例,鲨鱼皮斑1例。未发现额前纤维斑、齿龈纤维瘤、甲周纤维瘤及室管膜下巨细胞星形细胞瘤。

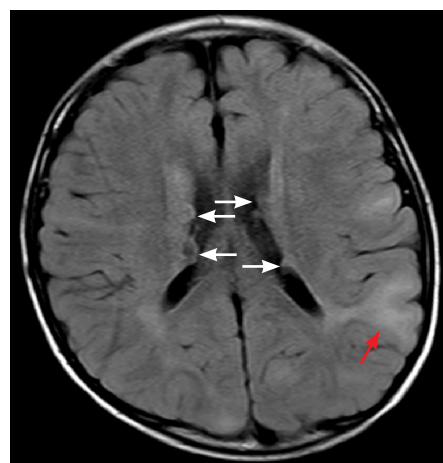


图1 患儿的头颅MRI表现 患儿男,5岁,基因检测证实为TSC。MRI-FLAIR像显示双侧室管膜下可见突向脑室腔的多发不规则结节,呈稍高信号,直径约5~10 mm不等,为室管膜下结节(白箭头所示);左侧侧脑室后角可见向皮质延伸的楔形病变,呈稍高信号,为皮质发育不良(红箭头所示)。

2.2 CRM的影像学特点及肿瘤分布情况

心脏彩超所见CRM的肿瘤多数呈类圆形强回声团,边界清晰,基底较宽(图2)。4例患儿行心脏MRI扫描:1例示肿瘤与肌肉分界不清,T1WI、T2WI均呈稍高信号;另3例示肿瘤T1WI、T2WI均与心肌信号相似,增强后扫描与心肌强化相似或轻度均匀强化。1例心脏CT扫描(图3)示肿瘤呈类圆形,边缘光滑规整,基底宽,密度均匀,未见钙化,平扫呈等密度,增强扫描肿瘤中度均匀强化。15例CRM患儿中,13

例的右心室发现肿瘤, 10 例的左心室发现肿瘤, 1 例的右心房发现肿瘤, 未在左心房发现肿瘤, 可见 CRM 绝大部分位于左右心室。在肿瘤数量上, 单发的有 4 例, 2 个肿瘤的 4 例, 数量 ≥ 3 个的 7 例, 多发的病例占 73% (11/15)。肿瘤的最大径为 $31.7 \text{ mm} \times 11.7 \text{ mm}$, 于一个 2 岁 8 月龄患儿的左心室发现。15 例患儿中有 6 例发现合并其他心脏问题, 其中 5 例为卵圆孔闭, 1 例为三尖瓣反流。

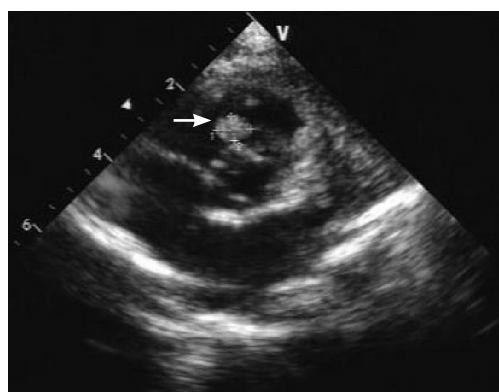


图2 心脏彩超 患儿为男婴, 4 月龄, 心脏彩超显示横纹肌瘤位于靠近右室流出道的室间隔上(箭头所示), 呈强回声, 大小 $4.9 \text{ mm} \times 6.7 \text{ mm}$ 。

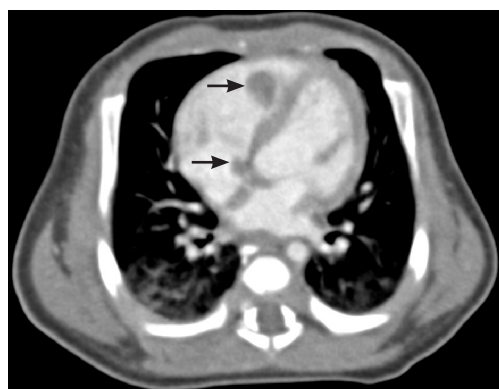


图3 心脏 CT 扫描 患儿为男婴, 生后 19 d 行心脏 CT 扫描, 见右心室窦部及右心房近三尖瓣上方各一类圆形肿物影, 向心室腔及心房腔内凸出, 边缘光滑规整, 密度均匀, 平扫呈等密度, 为多发 CRM (箭头所示)。

2.3 心脏电生理和血流动力学的变化

15 例患儿中, 3 例发生心律失常, 发生率为 20%。其中 1 例有 2 个肿瘤, 分别位于右心室窦部及右心房近三尖瓣上方, 大小分别为 $8 \text{ mm} \times 8 \text{ mm} \times 10 \text{ mm}$ 及 $7 \text{ mm} \times 6 \text{ mm} \times 5 \text{ mm}$, 临床表现为突然出现轻度发绀、气促, 心率升至

270~280 次/分, 心电图示预激综合征(A 型)并发室上性心动过速, 予三磷酸腺苷静推后室上速复律。

2 例发生心力衰竭, 发生率为 13%, 行心脏彩超并 MRI 检查示肿瘤均为单发, 其中 1 例肿瘤大小为 $2.5 \text{ mm} \times 1.5 \text{ cm}$, 位于左心室流出道, 心电图检查结果为左前分支传导阻滞、沿长轴顺钟向转位; 另 1 例肿瘤大小为 $1.4 \text{ mm} \times 1.6 \text{ mm} \times 1.9 \text{ cm}$, 位于右心室的流出道, 心电图检查示阵发性室性心动过速。2 例均予内科药物保守治疗, 心力衰竭好转。

2.4 CRM 的生长及消退

对 3 例患儿进行了影像学随访。其中 2 例分别于半年及 2 年后复查心脏彩超, 发现心脏肿瘤数量未变, 但肿瘤最大径有所缩小, 半年复查者最大径由 $6.7 \text{ mm} \times 5 \text{ mm}$ 缩小至 $6.0 \text{ mm} \times 5.3 \text{ mm}$, 2 年复查者由 $22 \text{ mm} \times 11 \text{ mm}$ 缩小至 $19 \text{ mm} \times 13 \text{ mm}$ 。另 1 例患儿 5 岁时心脏彩超检查示心脏多发 CRM, 3 年 2 个月后进行心脏 MRI 增强扫描显示只剩下 1 个肿瘤, 位于左室前壁心内膜下, 直径为 8 mm。

2.5 基因检测

2 例行基因检测的患儿均检测到了基因突变。1 例为 TSC1 基因突变: 在受检者 TSC1 基因发现 c.836_837insT (p.Leu279fs) 突变, 为杂合核苷酸变异, 即编码区第 836_837 号核苷酸间插入核苷酸 T, 导致第 279 号密码子由原来编码 Leu(亮氨酸)变为终止密码, 从而产生截短蛋白, 影响蛋白功能。受检者其父该位点为杂合子, 其母该位点未见异常。但患儿父母无明显 TSC 的表现。

另 1 例患儿检测到 TSC2 基因突变: 分别与参考序列 (NG_012386.1 与 AF013168.1)、(NG_005895.1 与 NM_000548.3) 进行比较, 发现 TSC2 基因的杂合性突变 c.826_827delAT (p.Met276ValfsX61), 即 cDNA 的 826 和 827 碱基缺失 (A 和 T), 导致第 276 位密码子由原来编码蛋氨酸变为缬氨酸, 并引起氨基酸序列在此后的 61 位提前出现终止密码, 产生截短蛋白, 从而影响 TSC2 基因的功能, 是患儿产生各种 TSC 临床表现的遗传学基础。患儿的父母无 TSC 的表现, 对父母的 c.826_827 位点进行检测, 均未见异常, 故患儿的突变极可能为新生突变。

3 讨论

根据1998年国际结节性硬化症协会委员会(International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Conference)制定的TSC的诊断标准^[6],符合两个主要特征或者一个主要特征加两个次要特征,即可确诊TSC,其中CRM是11个主要特征之一。文献报道TSC患儿中CRM总的发生率为40%~80%,年龄越小,发生率越高^[10-12],其中Yates等^[12]统计了77例0~4岁患儿的CRM发生率为61.0%。本研究22例TSC患儿中发现15例合并CRM,发生率为68%,与国外报道相符^[10-12]。鉴于年幼TSC患儿CRM的高发生率,建议年幼TSC患儿即使是无心脏症状也应常规行心电图和心脏彩超检查,以发现潜在的心脏电生理和血流动力学改变。TSC的其他临床特征是随年龄增长而逐渐表现出来的,故CRM在诊断婴幼儿TSC中显得尤为重要,对于疑似TSC的婴幼儿,心脏彩超检查是非常必要的。

多普勒超声心动图是公认的诊断CRM的首选工具,其敏感性大于磁共振^[8]。CRM在超声心动图上多表现圆形或椭圆形偏强回声结节,回声均匀,境界清晰,大多病例的肿瘤为多发,主要位于室间隔和左右心室^[8-9,13]。本研究中多发CRM的病例占73%(11/15),肿瘤绝大多数位于右心室(13例)和左心室(10例),多数呈强回声团,边界清晰,基底较宽,与前人研究结果相似^[8-9,13]。

对TSC患儿CRM的随访研究发现,CRM常随年龄增长出现自然消退倾向^[11,14-15]。Sciacca等^[13]研究了33例CRM的临床表现及转归,发现8例(24.2%)出现心律失常(2例为预激综合征),4例(12%)出现明显的流出道梗阻,其中1例婴儿因此死亡,随访存活的32例患者发现31例患者的肿瘤数目和大小都出现下降。本研究15例患儿中,3例出现心律失常(1例为预激综合征),2例出现心力衰竭。随访其中3例患儿发现肿瘤自发缩小。3例患儿均仅予常规抗癫痫治疗,未行抗肿瘤治疗,肿瘤自发缩小或消退,提示CRM可能有自然消退的倾向。

虽然大多数CRM不引起心脏血流动力学改变,并有自发消退趋势,但个别病例可引起猝死,故仍需临床谨慎处理。对无症状的病例,每1~2年

应进行心脏彩超和心电图随访。对于因严重流出道梗阻、难治性心律失常而危及生命者,手术切除肿块为主要的治疗方法,可取得良好预后;对有频发室性早搏或室性心动过速者应给予抗心律失常药物治疗,预激综合征合并反复发作阵发性室上性心动过速者,应给予药物治疗或行射频消融治疗^[5]。Kocabas等^[11]对1例合并右室流出道梗阻、阵发性室性心动过速的多发CRM患者给予依维莫司、胺碘酮治疗,肿瘤明显缩小,右室流出道压力明显下降,避免了手术。本研究中CRM病例因病情并非十分严重,采用减轻心脏负荷、抗心律失常等内科保守治疗,取得了良好效果。因TSC患儿常发生婴儿痉挛,在使用促肾上腺皮质激素治疗时,应注意该治疗有可能使CRM增大^[16]。

TSC1基因和TSC2基因两者的任一突变都可导致TSC的发生,TSC2突变可引起更严重的表型。TSC1编码错构瘤蛋白(hamartin),TSC2编码马铃薯球蛋白(tuberin),后者由1784个氨基酸组成,两蛋白形成异源二聚体。马铃薯球蛋白含有一个高度保守的GTP酶激活蛋白(GAP)区域,后者能抑制Rheb,进而抑制mTORC1(雷帕霉素靶蛋白复合物1)的活性。mTORC1是蛋白翻译和细胞生长的中央调节者。马铃薯球蛋白GAP活性的丧失被认为是TSC的分子发病机制^[17]。本研究中基因检测为TSC2突变的病例,为一男孩,5岁,2岁余开始抽搐,伴智力倒退,反应较迟钝,面部见血管纤维瘤,背部见多处色素脱失斑,心脏彩超见左右心室内多发CRM,头颅MRI扫描见双侧室管膜下、皮质下灰白质多发性病灶。基因检测发现TSC2基因的杂合性突变c.826_827delAT,导致第276位密码子由原来编码蛋氨酸变为缬氨酸,并引起氨基酸序列在此后的61位提前出现终止密码,产生截短蛋白,致马铃薯球蛋白丧失了GAP活性,不能抑制Rheb,mTORC1被过度激活,此为患儿产生CRM等各种临床表现的致病基础。TSC2基因之后紧邻PKD1基因(1型多囊肾病基因),大片的TSC2基因缺失可影响PKD1的表达^[18]。该患儿于8岁时行腹部磁共振检查,发现双肾多发囊肿,推测PKD1基因的表达可能受影响。

以往TSC的治疗以抗癫痫药物及外科手术为主,虽然对TSC合并癫痫进行抗癫痫治疗可以达到大部分无发作^[19],但抗癫痫药物毕竟只是针对

抗癫痫发作。随着对 TSC 发病机制的深入研究,研发了新型药物雷铂霉素靶蛋白抑制剂(如依维莫司),该类药针对癫痫形成,可能阻止癫痫及伴随肿瘤(如 CRM)的发生与发展,为改善患者预后提供新的治疗途径。总而言之,CRM 较少产生临床症状,常能自然消退,所以是预后良好的肿瘤,但因其与 TSC 高度相关,可因 TSC 的其他器官损害而变得预后不良。

[参 考 文 献]

- [1] Hope N, Darcy AK. Tuberous sclerosis complex diagnostic criteria update: Recommendations of the 2012 International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Conference[J]. *Pediatr Neurol*, 2013, 49(4): 243-254.
- [2] van Slegtenhorst M, de Hoogt R, Hermans C, et al. Identification of the tuberous sclerosis gene TSC1 on chromosome 9q34[J]. *Science*, 1997, 277(8): 805-808.
- [3] The European Chromosome 16 Tuberous Sclerosis Consortium. Identification and characterization of the tuberous sclerosis gene on chromosome 16[J]. *Cell*, 1993, 75(7): 1305-1315.
- [4] Etuwewe B, John CM, Abdelaziz M. Asymptomatic cardiac rhabdomyoma in neonates: is surgery indicated?[J]. *Images Paediatr Cardiol*, 2009, 11(2): 1-8.
- [5] Padalino MA, Reffo E, Cerutti A, et al. Medical and surgical management of primary cardiac tumours in infants and children[J]. *Cardiol Young*, 2014, 24(2): 268-274.
- [6] Roach ES, Gomez MR, Northrup H. Tuberous sclerosis complex consensus conference: revised clinical diagnostic criteria[J]. *Child Neurol*, 1998, 13(12): 624-628.
- [7] 王新房. 超声心动图学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2009: 538.
- [8] 陈俊, 莫绪明, 左维嵩, 等. 小儿心脏横纹肌瘤多普勒超声心动图表现及诊断价值[J]. *蚌埠医学院学报*, 2012, 37(3): 335-337.
- [9] 郑淋, 金兰中, 王芳韵, 等. 小儿心脏横纹肌瘤的超声心动图诊断及分析其与结节性硬化症的关系[J]. *中国超声医学杂志*, 2012, 28(9): 817-819.
- [10] Jozwiak S, Kotulska K, Kasprzyk-Obara J, et al. Clinical and genotype studies of cardiac tumors in 154 patients with tuberous sclerosis complex[J]. *Pediatrics*, 2006, 118(4): 1146-1151.
- [11] Kocabas A, Ekici F, Cetin II, et al. Cardiac rhabdomyomas associated with tuberous sclerosis complex in 11 children: presentation to outcome[J]. *Pediatr Hematol Oncol*, 2013, 30(2): 71-79.
- [12] Yates JR, Maclean C, Higgins JN, et al. The Tuberous Sclerosis 2000 Study: presentation, initial assessments and implications for diagnosis and management[J]. *Arch Dis Child*, 2011, 96(11): 1020-1025.
- [13] Sciacca P, Giacchi V, Mattia C, et al. Rhabdomyomas and tuberous sclerosis complex: our experience in 33 cases[J]. *BMC Cardiovasc Disord*, 2014, 14: 66.
- [14] Atalay S, Aypar E, Ucar T, et al. Fetal and neonatal cardiac rhabdomyomas: clinical presentation, outcome and association with tuberous sclerosis complex[J]. *Turk J Pediatr*, 2010, 52(5): 481-487.
- [15] 刘雪芹. 心脏横纹肌瘤与结节性硬化症[J]. *中华儿科杂志*, 2014, 52(3): 234-237.
- [16] Hishitani T, Hoshino K, Ogawa K, et al. Rapid enlargement of cardiac rhabdomyoma during corticotropin therapy for infantile spasms[J]. *Can J Cardiol*, 1997, 13(1): 72-74.
- [17] Fu C, Ess KC. Conditional and domain-specific inactivation of the Tsc2 gene in neural progenitor cells[J]. *Genesis*, 2013, 51(4): 284-292.
- [18] Oyazato Y, Iijima K, Emi M, et al. Molecular analysis of TSC2/PKD1 contiguous gene deletion syndrome[J]. *Kobe J Med Sci*, 2011, 57(1): E1-E10.
- [19] 文家伦, 廖建湘, 陈黎, 等. 小儿结节性硬化症合并癫痫的随访研究[J]. *中国当代儿科杂志*, 2009, 11(12): 996-998.

(本文编辑: 邓芳明)