

# 结节性硬化症误诊分析

张玲玲, 胡珏

长沙市中心医院神经内科, 湖南 长沙 410004

**摘要:** **目的** 提高对结节性硬化症(TSC)的认识,减少误诊及漏诊。**方法** 对 1 例 TSC 患者及其家系的临床资料及诊疗经过进行回顾性分析。**结果** 本家系四代中患者 5 例,男性 4 例,女性 1 例,其中 2 例患者儿童期死亡,3 例患者早期均被漏诊或误诊。主要临床表现为面部血管纤维瘤、色素脱失斑、癫痫、轻度认知功能障碍。CT 检查提示肝、肾错构瘤及双侧侧脑室室管膜下结节状钙化。先证者肾脏病理活检提示肾脏血管平滑肌脂肪瘤。**结论** 识别结节性硬化症特征性的皮肤改变和影像学特征并进行家系调查有助于早期诊断,减少漏诊和误诊。

**关键词:** 结节性硬化症; 临床表现; 影像学; 误诊

**中图分类号:** R 593.9 **文献标识码:** B **文章编号:** 1674-8182(2015)04-0507-04

结节性硬化症(tuberous sclerosis complex, TSC) 又称 Bourneville 病,是一种可累及多器官的神经皮肤综合征,也是仅次于神经纤维瘤 I 型的最常见的斑痣性错构瘤病<sup>[1]</sup>。TSC 可累及全身多个器官,最常见的是皮肤、脑、肾、肺和心脏的良性肿瘤,由于正常组织被多种类型的细胞所取代从而导致器官功能障碍<sup>[2]</sup>。专科就诊时对其他系统并存的症状或体征认识不足,容易导致漏诊或误诊。现就我院收治的 1 例 TSC 患者及其家系的临床表现、影像特点及诊治过程进行总结,以期减少对 TSC 的漏诊或误诊。

## 1 临床资料

**1.1 先证者** 先证者(Ⅲ3),男,44 岁,小学文化。因“反复上腹痛 1 年余”于 2012 年 3 月 9 日首次入住长沙市中心医院消化内科。患者表现为上腹部间断性的隐痛和钝痛,与进食及体位无明显关系,无明显规律性,无放射痛,无畏寒发热,大小便正常,体重无下降。心、肺、腹内科体查无明显阳性体征。血常规、血淀粉酶、心肌酶、肝功能、肾功能、肌钙蛋白、电解质均正常。心电图正常。腹部 CT 示:肝脏多发错构瘤? 双肾多发血管平滑肌脂肪瘤,左侧较大者约 55 mm × 55 mm,右侧较大者约 80 mm × 68 mm? 右肾囊肿。胃镜示慢性浅表性胃炎;<sup>14</sup>C 实验:幽门螺杆菌检查(+)。诊断为“(1)慢性胃炎;(2)肝脏多发错构瘤?(3)双肾多发血管平滑肌脂肪瘤?(4)右肾囊肿”。给予“奥美拉唑、阿莫西林、克拉霉素”治疗 10 d,症状好转。因肾脏病变,转入住泌尿外科,行肿瘤标志物、胸部 CT、心脏彩超、全身骨扫描等检查未

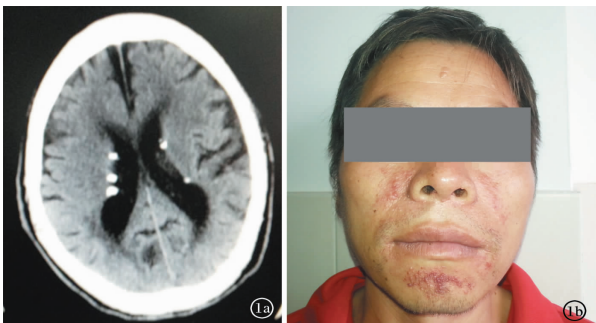
见异常。头部 CT 检查示双侧侧脑室多发结节状、斑点状钙化(图 1a),面部示血管纤维瘤,下颌、颊部、鼻翼两侧可见密集的暗红色丘疹,左鼻腔上缘可见蜡样丘疹(图 1b)。诊断为“(1)双肾占位病变:错构瘤? 肾癌?(2)颅内多发钙化灶”。行“右肾肿瘤活检术”,术后病检结果诊断为“右肾血管平滑肌脂肪瘤(renal angioliomyolipoma, RAML)”。随后行超选择性肾造影并肾脏肿瘤动脉平阳霉素灌注、明胶海绵颗粒栓塞术。患者术后中度发热、感头昏,经神经内科再次会诊,体查发现患者下颌、颊部、鼻翼两侧可见密集的暗红色丘疹,左鼻腔上缘可见蜡样丘疹。追问病史得知患者约 5 岁时鼻翼两侧出现淡红色小结节,随年龄长大而增多、明显,且家族中有类似皮肤改变患者。补充诊断:TSC。患者术后症状考虑“吸收热、中度失血性贫血”,经对症治疗症状缓解。随访 2 年患者病情平稳,无腹痛、血尿等不适,双肾错构瘤较前缩小。诊疗回顾:前期漏诊 TSC,过多地进行肿瘤筛查。

**1.2 家系分析** 本家系四代共 17 名,男性 5 名,女性 4 名,其中患者 5 例,男性 4 例,女性 1 例,家系图如下。

先证者父亲(Ⅱ2),80 岁。2011 年 12 月因“咳嗽发热 2 d”入住长沙市中心医院内科。查体发现口唇周围可见暗红色皮疹,双肺闻及少许湿罗音,余内科体查无明显异常。入院诊断“社区获得性肺炎”。腹部超声示双肾囊性暗区,右侧多发。心脏彩超示主动脉瓣、二尖瓣、三尖瓣轻度返流、左室舒张功能减低。胸部 CT 示支气管疾患。头部 CT 示脑室室管膜下多发结节钙化灶,脑白质病变,脑萎缩(图 3)。经皮肤科、神经内科会诊,补充诊断“病毒性疱疹、腔隙性脑梗死、脑萎缩”。追问病史:幼年时出现面部血管性纤维瘤,随年龄增长而明显增多;患者此次咳嗽

发热治疗前后皮疹并无变化。患者无抽搐及认知障碍。2014 年随访目前生活尚能自理。诊疗回顾:面部血管性纤维瘤误诊为病毒性疱疹;漏诊 TSC。

先证者儿子(IV3),17 岁,高中生。2 岁左右出现抽搐,表现为全面性强直阵挛发作,每年发作 1~2 次,外院诊断为“癫痫”,未治疗,之后发作逐渐减少,7 岁后未再发作。4 岁左右出现面部血管纤维瘤,随年龄增大逐渐明显(图 4a),曾就诊皮肤科具体诊治不详。青少年期逐渐出现全身多处色素脱失斑,较大的在右臀部,约 1 cm×1 cm。腰骶部、臀部见多个鲨鱼样斑,其中最大者约 3 cm×4.5 cm 大小(图 4b)。



注:1a:头部 CT 双侧侧脑室室管膜下多发结节状、斑点状钙化灶;1b:面部血管纤维瘤,多处见密集暗红色丘疹,左鼻腔上缘见蜡样丘疹。

图 1 先证者(III3)头部 CT 及面部皮疹

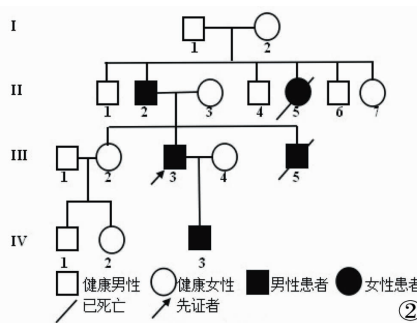
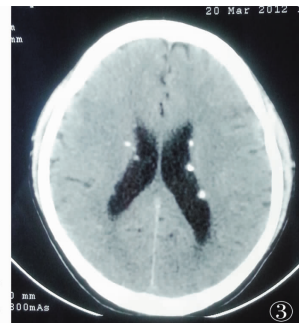


图 2 家系图图谱



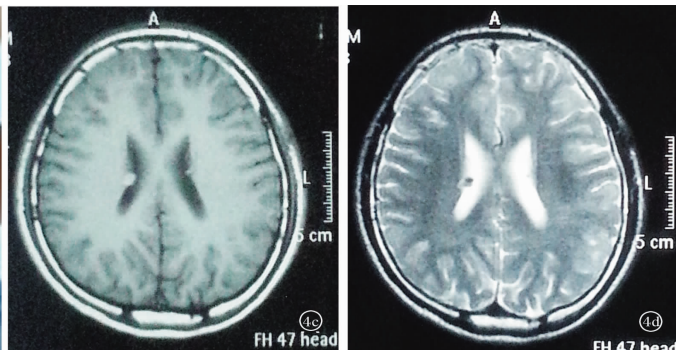
注:双侧侧脑室室管膜下多发结节钙化灶。

图 3 先证者父亲(II2)头部 CT 影像



注:4a:面部血管纤维瘤,下颌、颊部、鼻翼两侧可见密集的暗红色丘疹;4b:腰骶部、臀部见多个鲨鱼样斑,其中最大者约 3 cm×4.5 cm;4c、4d:分别为 T<sub>1</sub>WI、T<sub>2</sub>WI 序列,双侧侧脑室室管膜下多发结节, T<sub>1</sub>WI 呈略高信号、T<sub>2</sub>WI 呈等或低信号;双侧大脑半球皮质下多发小结节状等 T<sub>1</sub> 稍长 T<sub>2</sub> 信号。

图 4 先证者儿子(IV3)体表皮疹及头部 MRI 影像



## 2 讨论

TSC 是一种多基因遗传的常染色体显性遗传病。患病率大约在 1/20 000,而在活产儿中的发病率是 1/6 000 至 1/10 000,有 2/3 的个体是散发病例<sup>[3]</sup>。该家系中三代均有发病,符合 TSC 常染色体显性遗传的特点。TSC 临床症状多样,主要表现为皮肤改变、智力减退、癫痫及多器官错构瘤,但并非每例患者均出现上述所有症状<sup>[4]</sup>。根据 2012 年国际结节性硬

神经系统查体记忆力稍差,余无明显异常。MMSE 评分为 29 分。MoCA 评分为 26 分。腹部 B 超示双肾错构瘤。头部 MRI 示双侧侧脑室室管膜下多发结节, T<sub>1</sub>WI 呈略高信号、T<sub>2</sub>WI 呈等或低信号;双侧大脑半球皮质下多发小结节状等 T<sub>1</sub> 稍长 T<sub>2</sub> 信号(图 4c、4d)。诊疗回顾:医生根据临床发作诊断“癫痫”,没有进一步寻找病因和进行颅脑 CT 或 MRI 扫描,漏诊 TSC。

家族中另外两例患者(II5、III5)皮肤均有类似皮肤损害,儿童期死亡,具体不详。

化症联盟修订的最新诊断标准<sup>[5]</sup>(表 1),该标准以临床特征为依据,其中主要症状 11 个,次要特征 6 个。具有表 1 中 2 个主要特征,或 1 个主要特征加 2 个次要特征者可确定;具有表 1 中 1 个主要特征,或 1 个主要特征加 1 个次要特征,或 2 个(或以上)次要特征者为疑似患者。该家系 3 例患者符合 3 个以上主要特征,临床确诊 TSC。该家系患者早期均存在漏诊或误诊现象,分析与以三方面原因有关。

临床医生接诊先证者及其父亲时未对其面部血

表 1 TSC 临床诊断标准

主要特征	面部血管纤维瘤(≥3)或前额斑块	室管膜下结节
	甲周纤维瘤(≥2)	室管膜下巨细胞星形细胞瘤
	色素脱失斑(≥3)	心脏横纹肌瘤(单发或多发)
	鲨革斑或多发胶原瘤	肺淋巴管肌瘤病
	多发视网膜结节状错构瘤	肾脏血管肌脂瘤(≥2)
	脑皮质结构异常(≥3)*	
次要特征	牙釉质多发小凹(≥3)	视网膜色素缺失斑
	口腔内纤维瘤(≥2)	“斑驳状”皮肤改变
	非肾脏的错构瘤	多发肾囊肿

注:\*包括结节和脑白质辐射状迁移线。

管纤维瘤引起足够的重视,没有将皮疹和其他器官的病变联系起来分析,没有询问家族史。其实,TSC 的皮肤损害最具特征性,约 88%~98% 的患者出现面部血管纤维瘤,常出现在鼻唇交界处、口周、颊部、颌部、颞部、前额等;15%~54% 的患者出现鲨革样斑,常见于背部或躯干两侧;13% 的患者有多发性指(趾)甲纤维瘤又称 Koenen 肿瘤;7%~28% 的患者有色素脱失斑又称叶状白斑,多见于四肢及躯干<sup>[6-7]</sup>。

临床医生在对颅内多发钙化灶认识不足。TSC 常见的头颅 CT 或 MRI 表现是皮质结节、室管膜下结节、室管膜下巨细胞型星形细胞瘤以及血管发育异常如血管瘤等<sup>[7]</sup>。该家系先证者及其父亲尽管不是因神经科症状住院,但是住院期间进行的头部 CT 扫描已显示多发钙化灶。为避免漏诊和误诊要熟悉以下引起颅内多发钙化的疾病。(1)甲状旁腺机能减退:表现为双侧基底节、丘脑、小脑齿状核及脑皮质区多发对称性钙化,齿状核及丘脑区的钙化灶呈“八”字形,尾状核头部的钙化灶呈倒“八”字形,血清钙降低、血磷升高及异位钙化。(2)Fahr's 病:以基底节、丘脑、小脑齿状核及皮下中枢对称性钙质沉着为其特征。(3)TORCH 感染:钙化结节较小,典型表现为弯曲条状钙化,常伴有脑萎缩、小脑畸形和基底节区钙化。(4)脑囊虫病:脑囊虫钙化多位于脑实质。这些疾病均没有 TSC 钙化位于侧脑室室管膜下的特点。(5)血管畸形、颅内动静脉畸形表现为条形或弧形钙化,强化 CT 可明确诊断<sup>[8-9]</sup>。先证者儿子因“反复抽搐”诊断为“癫痫”,漏诊“TSC”,提示临床医生在诊断癫痫时,应尽可能寻找病因,有必要完善头部影像学检查。

临床医生在诊断肾脏占位性病变性质时全局观念不强,进行了过多的恶性肿瘤相关检查。RAML 是肾脏常见的良性间质性肿瘤,为多中心起源,两侧同时或先后发生的机会较多,常为单肾多发或双肾多发灶。动态增强扫描时 RAML 皮质期强化明显,脂肪 RAML 于近病灶边缘可出现不规则的低密度无

明显强化区,即“黑星征”。此外,“皮质掀起征”、“劈裂征”、“杯口征”反映了其慢性膨胀性生长的特征。而肾细胞癌多为单发,可有假包膜,10% 的肾细胞癌内出现钙化,动态增强扫描时低密度不强化区为肿瘤内的缺血坏死区,往往位于病灶中心,且面积较大<sup>[10-11]</sup>。先证者 RAML 双侧多发、合并肝、肾囊肿和血管肌脂瘤、家族性皮肤血管纤维瘤、皮质结节、侧脑室室管膜下钙化,均提示良性病变。以上提示对于 RAML 的患者要检查头部、肝脏等,了解有无其他器官发生类似改变;对可疑病例进行家系调查可以提供重要的诊断线索并能发现不典型的病例;识别 TSC 特征性的皮肤表现和影像学特征有助于早期确诊。TSC 的临床诊断标准见表 1。

TSC 的治疗仍在探索中。79%~90% 的 TSC 继发癫痫,通常婴儿期发生,影响神经心理发育、社会和认知功能。一线治疗仍然是药物治疗,通常根据患者的年龄、发作类型和癫痫综合征来选择抗癫痫药物。近年来进行了应用氨基己酸和哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)抑制剂治疗癫痫和室管膜下星形巨细胞瘤的探索<sup>[12]</sup>。雷帕霉素治疗 TSC 患者癫痫的有效性初步得到证实<sup>[13]</sup>;药物治疗无效者可考虑手术治疗。非皮质部位的胶质神经元性错构瘤引起的致痫灶可以手术切除,治愈率甚至高达 56%。不适合根治性切除的难治性癫痫患者还可以选择姑息性的手术如胼胝体切开,迷走神经刺激。此外,生酮饮食对于癫痫的控制也有帮助<sup>[12]</sup>。

对于并发 RAML 的 TSC 患者,瘤体最大径 < 4 cm 者可暂不治疗、密切随访,瘤径 > 4 cm 或有临床症状者给予相应药物、栓塞或手术治疗<sup>[14]</sup>。本家系先证者双肾巨大 RAML 经选择性动脉栓塞治疗随访病情平稳,体现了选择性动脉栓塞治疗的优势<sup>[15]</sup>。药物是外科治疗双肾 RAML 有益的补充,雷帕霉素治疗后可使 RAML 体积缩小 38%~95%<sup>[16]</sup>。

## 参考文献

- [1] Syrbe S, Eberle K, Strenge S, et al. Neurofibromatosis type 1 and associated clinical abnormalities in 27 children [J]. *Klin Padiatr*, 2007, 219(6): 326-332.
- [2] Northrup H, Koenig MK, Au KS. Tuberous Sclerosis Complex [M/OL]// Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, et al. ed. *Gene Reviews*. Seattle (WA): University of Washington, (1999-07-13). <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20301399>.
- [3] Curatolo P, Bombardieri R, Jozwiak S. Tuberous sclerosis [J]. *Lancet*, 2008, 372(9639): 657-668.
- [4] 李花, 胡湘蜀, 费凌霄, 等. 结节性硬化症患者颅内皮层结节对

- 智力的影响[J]. 中国神经精神疾病杂志, 2013, 39(7): 396-400.
- [5] Northrup 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.
- [6] Rodrigues DA, Gomes CM, Costa IM. Tuberous sclerosis complex [J]. *An Bras Dermatol*, 2012, 87(2): 184-196.
- [7] Crino PB, Henske EP. New developments in the neurobiology of the tuberous sclerosis complex [J]. *Neurology*, 1999, 53(7): 1384-1390.
- [8] Kotulska K, Borkowska J, Mandra M, et al. Congenital subependymal giant cell astrocytomas in patients with tuberous sclerosis complex [J]. *Childs Nerv Syst*, 2014, 30(12): 2037-2042.
- [9] 高元桂, 蔡幼铨, 蔡祖龙. 磁共振成像诊断学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2004: 220.
- [10] 鱼博浪, 郭佑民, 张明. 中枢神经系统 CT 和 MRI 鉴别诊断 [M]. 西安: 陕西科学技术出版社, 1996: 66.
- [11] 孟庆成, 王立峰, 贾丙鑫, 等. 乏脂肪肾血管平滑肌脂肪瘤与肾细胞癌的影像鉴别征象的应用价值评估 [J]. *临床放射学杂志*, 2013, 32(2): 225-228.
- [12] Wang S, Fallah A. Optimal management of seizures associated with tuberous sclerosis complex: current and emerging options [J]. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 2014, 10: 2021-2030.
- [13] Raffo E, Coppola A, Ono T, et al. A pulse rapamycin therapy for infantile spasms and associated cognitive decline [J]. *Neurobiol Dis*, 2011, 43(2): 322-329.
- [14] 丁文蕴, 张玉石, 李汉忠, 等. 结节性硬化症合并肾血管平滑肌脂肪瘤 22 例临床分析 [J]. *中华医学杂志*, 2013, 93(26): 2056-2058.
- [15] 黄钟明, 李汉忠, 纪志刚, 等. 双肾血管平滑肌脂肪瘤伴结节性硬化症 10 例临床分析 [J]. *中华医学杂志*, 2014, 94(12): 935-937.
- [16] Staehler M, Sauter M, Helck A, et al. Nephron-sparing resection of angiomyolipoma after sirolimus pretreatment in patients with tuberous sclerosis [J]. *Int Urol Nephrol*, 2012, 44(6): 1657-1661.

收稿日期: 2014-12-04 修回日期: 2014-12-27 编辑: 石嘉莹

· 临床实践 ·

## 老年肺炎患者痰液检出腐败希瓦菌 1 例及文献复习

朱聪智

兰州石化总医院检验科, 甘肃 兰州 730060

关键词: 腐败希瓦菌; 肺炎; 老年患者

中图分类号: R 446.5 文献标识码: B 文章编号: 1674-8182(2015)04-0510-03

希瓦菌属于非发酵菌群, 仅海藻希瓦菌和腐败西瓦菌对人类致病, 两者不易区分, 其中腐败希瓦菌为条件致病菌, 往往造成机会感染, 通常在临床实验室中不常分离到, 而老年患者因抵抗力弱、并发症较多, 易造成机会菌感染。本文报告痰液中检出腐败西瓦菌的 1 例老年肺炎患者, 结合文献复习, 探讨并提示临床注意希瓦菌在老年患者中引起的感染, 同时提示微生物工作者在日常工作中要注意非常见细菌的分离与鉴定。

### 1 临床资料

1.1 病史及入院时基本情况 患者, 女, 83 岁。因“咳嗽、咳痰 1 周, 发热 2 d”, 主诉入院。查体 T 39.7 °C, R 21 次/min, BP 140/80 mm Hg (1 mm Hg =

0.133 kPa)。神清气稍促, 巩膜无黄染, 口唇干燥轻度发绀。双肺呼吸音粗, 两肺可闻及大量湿罗音, P 96 次/min, 律齐, 各瓣膜听诊区未闻及杂音, 腹软, 全腹无压痛、反跳痛, 双下肢不肿。WBC  $11.46 \times 10^9/L$ , 中性细胞百分比 85.4%; CRP 147.5 mg/L; 生化电解质基本正常。胸部 CT: (1) 两肺炎症, 双侧胸膜增厚, 右侧胸腔积液, 建议治疗后复查; (2) 纵隔内肿大淋巴结并部分钙化; (3) 右侧胸壁结节。两次痰液细菌培养结果: 腐败希瓦菌。临床诊断: (1) 双肺肺炎; (2) 低蛋白血症; (3) 轻度贫血。

1.2 痰液实验室检测 (1) 标本来源: 送微生物实验室的该患者痰液细菌培养标本 2 份。(2) 仪器及试剂: ATB 半自动微生物鉴定仪及其配套试剂、ID32 GN 鉴定板条由法国生物梅里埃公司提供; SBA 培养基、MAC 培养基、MH 培养基、氧化酶、触酶试剂及药敏纸片由 Oxoid 公司购买。(3) 鉴定方法: 在 SBA 培养基上 35 °C 孵育 24 h, 形成直径 1~2 mm、圆形、凸