

·论著·

小儿结节性硬化症合并心脏横纹肌瘤临床特征研究

宋春泽 蒋国平 叶菁菁 俞 劲

【摘要】 目的 探究小儿结节性硬化症(tuberous sclerosis complex, TSC)合并心脏横纹肌瘤(cardiac rhabdomyoma, CRM)的临床特点。**方法** 以2008年5月至2017年11月由浙江大学医学院附属儿童医院确诊合并CRM的TSC患儿。在剑突下、心尖、胸骨旁及胸骨上窝等切面多方位、多角度对心脏进行超声心电图检查,记录心脏肿瘤后重点观察肿瘤的位置、数量、形状、大小、活动及回声情况,进一步行头颅MRI、头颅CT、心电图、脑电图等检查确诊TSC。有手术指征的心脏肿瘤病例行肿瘤切除术,无手术指征的心脏肿瘤病例则通过超声随访观察。**结果** 34例临床确诊为TSC患儿中,首发临床症状为癫痫23例(68%)。首诊时超声心动图检查发现CRM后确诊为TSC 11例(32%),其中胎儿超声心动图检查发现CRM 1例。34例TSC患儿中心脏肿瘤多发24例(71%),单发10例(29%),以左心室最多。随访21例患儿(随访时间3个月至1年2个月)中7例经手术病理证实为CRM,8例CRM自发缩小或减少,2例CRM完全消退,4例变化不明显。**结论** 癫痫发作为TSC患儿较为常见的首发症状,故此类患儿应常规行心脏超声检查。心脏超声首诊如发现以左心室为主的多发高回声肿瘤应警惕TSC的存在,结合心脏超声检查有助于该病的早期诊断和治疗。

【关键词】 结节性硬化症; 心脏; 横纹肌瘤; 超声检查; 儿童

【中图分类号】 R732.1 R445.1

Clinical analysis of tuberous sclerosis complex complicated by cardiac rhabdomyomas in children. Song Chunze, Jiang Guoping, Ye Jingjing, Yu Jin. Departments of Ultrasound, The Affiliated Children's Hospital, Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou 310052, China. Corresponding author: Jiang Guoping, Email: jiangguoping.168@zju.edu.cn

【Abstract】 Objective To analysis the clinical features of tuberous sclerosis complex (TSC) complicated by cardiac rhabdomyomas (CRM) in children. **Methods** The initial clinical symptoms of children with TSC complicated by CRM confirmed in our hospital from January 2008 to November 2017. Pediatric echocardiography was performed to examine the heart from multiple directions and angles in the subxiphoid process, the apex of the heart, the side of the sternum and the superior thoracic fossa. The location, number, shape, size, activity and echo of the tumor were mainly observed after cardiac tumor was discovered. And finally, TSC was further confirmed by head MRI/CT, electrocardiogram, electroencephalogram and other examinations. Tumor resection was performed for cardiac tumors with surgical indications, and ultrasonic follow-up was performed for cardiac tumors without surgical indications. **Results** 34 cases of clinical definite cases, 23 cases of epileptic seizure (68%); It was found that after cardiac tumor was first diagnose, that TSC 11 cases (32%) were confirmed after clinical and other examination. 21 child patients were followed up, 7 cases were further confirmed CRM by operation and pathology, and 8 cases shrank spontaneously, 2 cases regressed completely, while another 4 cases had no obvious changes. **Conclusion** Epileptic seizure is the first symptom of TSC, so this kind of children should be routinely examined by echocardiography. The presence of TSC should be alert to the presence of multiple hyperechoic tumors in the left ventricle. Clinical combined with echocardiography is helpful for early diagnosis and treatment of this disease.

【Key words】 Tuberous Sclerosis; Heart; Rhabdomyoma; Ultrasonography; Child

DOI:10.3969/j.issn.1671-6353.2019.09.012

作者单位:浙江大学医学院附属儿童医院超声科(浙江省杭州市,310052)

通信作者:蒋国平,Email:jiangguoping.168@zju.edu.cn

结节性硬化症(tuberous sclerosis complex, TSC)是一种以常染色体显性遗传、多器官受累为特征的系统性疾病^[1],发病率为1/10 000~1/6 000^[1],临

床常以癫痫发作等神经系统症状就诊^[2]。近年来随着超声医学的发展,超声心动图在了解心脏畸形、心脏各腔室大小及心脏肿瘤方面有很大进展,在婴儿甚至胎儿时期就能检出心脏肿瘤,并确定肿瘤位置进而确诊 TSC^[3]。本研究应用小儿超声心动图技术结合临床特点诊断 TSC,旨在探讨早期诊断 TSC 的有效方法。

材料与方 法

一、一般资料

2008年1月至2017年11月浙江大学医学院附属儿童医院共收治34例临床确诊 TSC 合并心脏横纹肌瘤(cardiac rhabdomyoma, CRM)的患儿。男19例,女15例;年龄范围1d至15岁6个月,中位年龄为6个月10d;34例患儿均有完整病史记录(包括头颅MRI、头颅CT、心脏彩超、心电图、脑电图检查结果),其中19例行双肾彩超检查。

二、检查方法

记录患儿首发临床症状。小儿超声心动图在剑突下、心尖、胸骨旁及胸骨上窝等切面多方位、多角度对心脏进行检查,记录心脏肿瘤后重点观察肿瘤的位置、数量、形状、大小、活动及回声情况,并注意肿瘤对心脏血流动力学有无影响,有无心包积液^[4]。通过头颅MRI、头颅CT、心电图、脑电图检查等检查确诊 TSC。TSC 诊断标准参照1998年国际结节性硬化症协会委员会制定的诊断标准和2013年国际 TSC 共识大会颁布的“结节性硬化症诊断标准建议(2012更新版)”^[5,6]。有手术指征的心脏肿瘤患儿行心脏肿瘤切除和病理检查,无手术指征的肿瘤患儿则通过超声随访观察。

结 果

一、TSC 的临床特征

34例结节性硬化患儿中首诊癫痫发作23例(68%);首诊时超声心动图发现心脏肿瘤11例(32%),其中1例胎儿期即发现左室多发心脏肿瘤,1例心脏骤停心肺复苏后通过超声心动图发现心脏横纹肌瘤。头颅MRI或头颅CT检查示室管膜下结节影4例,头颅MRI/CT结节性硬化29例。体检发现皮肤色素脱失斑16例,面部丘疹、血管纤维瘤6例。19例行双肾超声检查,提示肾囊肿3例。亲属中有结节性硬化症表现7例。

二、CRM 超声心动图特点

34例 TSC 患儿中,心脏多发肿瘤24例(图1、图2),单发肿瘤10例(图3),左心室多发。其中左心室内39处,右心室内21处,左心房1处、右心房2处。肿瘤多呈椭圆形或圆形,中等偏强团块,边界清晰,边缘规整,无明显包膜,内部回声致密、均匀,瘤体无蒂、突向心腔内。34例 CRM 其中2例合并动脉导管未闭,1例合并室间隔缺损,9例合并房间隔缺损,7例合并卵圆孔未闭。

三、手术治疗及预后

本研究中7例患儿因肿瘤引起流出道梗阻或肿瘤较大易引发严重心律失常,行手术切除,病理均证实为 CRM。病理检查示薄膜完整、光滑,肿物呈白色或灰白色,镜下见含大量糖原的“蜘蛛细胞”,周边部分包浆具有横纹(图4)。21例患儿获得随访,随访时间3个月至5年10个月,其中8例 CRM 自发缩小或减少,2例 CRM 完全消退,4例变化不明显,7例接受心脏肿瘤切除手术(5例术后恢复可,1例术后复发,1例术后因严重心律失常死亡)。

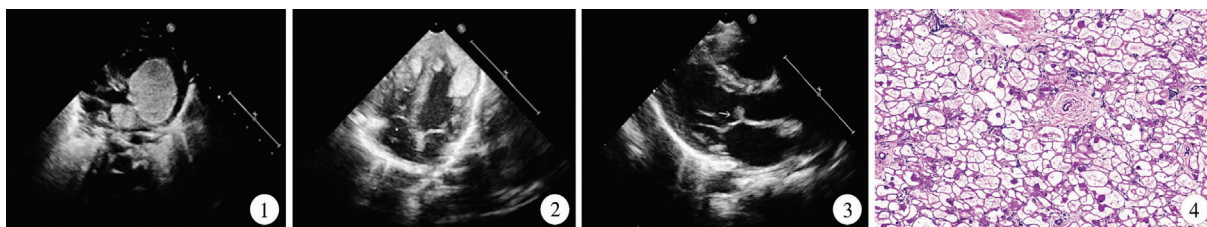


图1 左房、左室内多发强回声结节,左室流出道轻度狭窄 图2 左房、左室及右室内多发强回声结节 图3 左室流出道单发高回声结节 图4 心脏横纹肌瘤的“蜘蛛细胞”,可见横纹

Fig.1 Multiple strong echo nodules in left ventricle and inside left atrium, LVOT is mild stenosis Fig.2 Strong echo nodules in left heart and right ventricle Fig.3 Single hyperechoic nodule in left ventricular outflow tract Fig.4 The “spider cells” of cardiac rhabdomyomas

讨 论

TSC 在国外多被称为结节性硬化复合体,病理基础为错构瘤,患儿表型呈多样性,临床易漏诊。有文献报道,80%~90%的 TSC 患者因癫痫发作首次就诊^[2,7]。本组 24 例(68%)有癫痫发作,低于文献报道水平,可能是由于 TSC 除 CRM 外,其他临床表现的发生率均随年龄的增大呈上升趋势,本研究中部分患儿年龄偏小暂未表现出癫痫临床症状^[8]。TSC 肾脏病变通常到特定年龄才会出现,文献报道 70%~90%的成人 TSC 患者伴多发肾血管平滑肌脂肪瘤^[9]。由于本研究主要观察对象为儿童,加之 TSC 临床表现与年龄相关,故本研究 TSC 肾脏病变检出率仅 15.8%,略低于上述文献中成人 TSC 患者肾脏病变检出率。

CRM 是诊断 TSC 的重要依据,随着超声医学技术的快速发展,通过小儿甚至胎儿超声心动图就能诊断出 CRM 进而确诊 TSC。本研究中首诊小儿超声心动图检查发现 CRM 后确诊 TSC 11 例(32%),其中通过胎儿超声心动图检查发现 CRM 1 例。常规胎儿期及早期小儿的多发 CRM 可被视为 TSC 的早期临床体征,提示常规早期小儿超声心动图检查可在早期发现 CRM 后确诊 TSC^[10]。

CRM 在婴幼儿中最为多见^[11]。本研究 34 患儿中,CRM 多发 24 例(71%),单发 10 例(29%),以左心室内最多,多数呈圆形或椭圆形强回声团块,边界清晰,内部回声致密、均匀,与周围心肌分界较清楚。提示当小儿超声检查发现左心室内多发的心脏肿瘤时,应结合临床表现考虑 TSC 的可能。

34 例 TSC 患儿中 21 例获得随访,随访患儿均予以常规抗癫痫治疗,未予以抗肿瘤治疗,肿瘤自发缩小或消退,提示 CRM 可能有自然消退的倾向,符合文献报道中 CRM 可能存在自发消失的生物学特点,故多数学者主张先保守治疗,若发现威胁生命的心律失常或流出道梗阻后再行手术治疗^[12]。一般来说 CRM 属良性肿瘤,但由于肿瘤位置特殊,可致血流动力学紊乱、心律失常、心衰、栓塞甚至猝死等,故仍需谨慎处理,本研究中有 1 例患儿因严重流出道梗阻引发心脏骤停危及生命。对于无症状的患儿,可选择定期随访心脏彩超和心电图^[13-17]。

总之,TSC 是一种多脏器受累的系统性疾病,癫痫发作为 TSC 患儿常见的首发症状,故此类患儿应常规行心脏超声检查。心脏超声首诊发现以左心

室为主的多发高回声肿瘤时应警惕 TSC 的存在。此外,临床结合心脏超声检查有助于该病的早期诊断和治疗。

参 考 文 献

- Northrup H, Krueger DA, Northrup H, et al. Tuberous sclerosis complex diagnostic criteria update: recommendations of the 2012 international tuberous sclerosis complex consensus conference [J]. *Pediatric Neurology*, 2013, 49(4): 243-254. DOI: 10.1016/j.pediatrneurol.2013.08.001.
- 徐敏, 金波, 郑帆. 儿童结节性硬化症继发癫痫 48 例临床分析 [J]. *南京医科大学学报*, 2014, 34(12): 1730-1732. DOI: 10.7655/NYDXBNS20141233.
Xu M, Jin B, Zheng G. Clinical analysis of 48 cases of children with tuberous sclerosis secondary to epilepsy [J]. *Journal of Nanjing Medical University*, 2014, 34(12): 1730-1732. DOI: 10.7655/NYDXBNS20141233.
- 林玲, 张志辉, 韦海珠, 等. 儿童先天性心脏病镶嵌治疗 6 例 [J]. *临床小儿外科杂志*, 2008, 7(6): 70-72. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6353.2008.06.028.
Lin L, Zhang ZH, Wei HZ, et al. 6 cases of congenital heart disease in children [J]. *J Clin Ped Sur*, 2008, 7(6): 70-72. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6353.2008.06.028.
- 俞波, 刘菲斯, 明腾, 等. 完全型房室间隔缺损的超声心动图诊断 [J]. *临床小儿外科杂志*, 2005, 4(3): 214-215. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6353.2005.03.020.
Yu B, Liu FS, Ming T, et al. Ultrasonic cardiogram diagnosis of complete atrioventricular defect [J]. *J Clin Ped Sur*, 2005, 4(3): 214-215. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6353.2005.03.020.
- Roach ES, Gomez MR, Northrup H. Tuberous sclerosis complex consensus conference: revised clinical diagnostic criteria [J]. *Journal of Child Neurology*, 1998, 13(12): 624-628.
- Northrup H, Krueger DA, Northrup H, et al. Tuberous sclerosis complex diagnostic criteria update: recommendations of the 2012 international tuberous sclerosis complex consensus conference [J]. *Pediatric Neurology*, 2013, 49(4): 243-254. DOI: 10.1016/j.pediatrneurol.2013.08.001.
- Leung AK, Robson WL. Tuberous sclerosis complex: a review [J]. *J Pediatr Health Car*, 2007, 21(2): 108-114. DOI: 10.1016/j.pedhc.2006.05.004.
- 赵玉武, 孙晓江, 郑惠民, 等. 结节性硬化症不同年龄的临床特点及婴幼儿特征 [J]. *同济大学学报: 医学版*, 2007, 28(3): 82-85. DOI: 10.3969/j.issn.1008-0392.2007.03.022.
Zhao YW, Sun XJ, Zheng HM, et al. Clinical features of tuberous sclerosis complex: in different age groups of children

- [J]. Journal of Tongji University (Medica Science), 2007, 28(3):82-85. DOI:10.3969/j.issn.1008-0392.2007.03.022.
- 9 Curatolo P, Bombardieri R, Jozwiak S. Tuberous sclero_sis [J]. Lancet, 2008, 72(9639):657-668.
- 10 Russani R, Rustico MA, Silvestri FF, et al. Cardiac Rhabdomyomatosis as a Prenatal Marker for the Detection of Latent Tuberous Sclerosis: an Autopsy Case Report [J]. Pathol Res Pract, 2001, 197(5):559-561.
- 11 李胜利. 胎儿畸形产前超声诊断学[M]. 北京:人民军医出版社, 2004.
Li SL. Prenatal ultrasound diagnosis of fetal malformation [M]. Beijing: People's Military Medical Publisher, 2004.
- 12 Sánchez AA, Insa AB, Carrasco Moreno JI, et al. Primary cardiac tumours in infancy [J]. Anales de Pediatría, 2008, 69(69):15-22.
- 13 Saada J, Hadj Rabia S, Fermont L, et al. Prenatal diagnosis of cardiac rhabdomyomas: incidence of associated cerebral lesions of tuberous sclerosis complex [J]. Ultrasound Obstet Gynecol, 2009, 34(2):155-159. DOI:10.1002/uog.6367.
- 14 Fesslova V, Villa L, Rizzuti T, et al. Natural history and long-term outcome of cardiac rhabdomyomas detected prenatally [J]. Prenatal Diagnosis, 2010, 24(4):241-248. DOI:10.1002/pd.825.
- 15 傅艺冰, 李红燕, 梁浩, 等. 胎儿心脏横纹肌瘤产前诊断和处理 [J]. 现代妇产科进展, 2006, 15(9):697-698. DOI:10.3969/j.issn.1004-7379.2006.09.015.
Fu YB, Li HY, Liang H, et al. Prenatal diagnosis and management of fetal cardiac rhabdomyosarcoma [J]. Modern Obstetrics and Gynecology, 2006, 15(9):697-698. DOI:10.3969/j.issn.1004-7379.2006.09.015.
- 16 欧阳云淑, 张一休, 孟华, 等. 胎儿心脏横纹肌瘤的产前超声诊断与系统化评估 [J]. 中国医学科学院学报, 2018, 40(1):72-77. DOI:10.3881/j.issn.1000-503X.2018.01.011.
Ouyang YS, Zhang YX, Meng H, et al. Prenatal ultrasound diagnosis and systematic evaluation of fetal cardiac rhabdomyosarcoma [J]. Journal of Chinese Academy of Medical Sciences, 2018, 40(1):72-77. DOI:10.3881/j.issn.1000-503X.2018.01.011.
- 17 董梅. 超声产前筛查应用于中孕期胎儿复杂先天性心脏畸形的诊断研究 [J]. 影像研究与医学应用, 2017, 1(16):136-137. DOI:10.3969/j.issn.2096-3807.2017.16.082.
Dong M. Diagnostic study of ultrasound prenatal screening for complex congenital heart malformations in mid-pregnancy [J]. Image Research and Medical Applications, 2017, 1(16):136-137. DOI:10.3969/j.issn.2096-3807.2017.16.082.

(收稿日期:2018-03-07)

本文引用格式:宋春泽, 蒋国平, 叶菁菁, 等. 小儿结节性硬化症合并心脏横纹肌瘤临床特征研究 [J]. 临床小儿外科杂志, 2019, 18(9):767-770. DOI:10.3969/j.issn.1671-6353.2019.09.012.

Citing this article as: Song CZ, Jiang GP, Ye JJ, et al. Clinical analysis of tuberous sclerosis complex complicated by cardiac rhabdomyomas in children [J]. J Clin Ped Sur, 2019, 18(9):767-770. DOI:10.3969/j.issn.1671-6353.2019.09.012.

临床研究设计的创新点和难点

临床研究设计实施的创新点和难点源于临床工作要求与临床研究要求之间的相同点和不同点。充分利用相同点, 给临床工作赋予临床研究的属性, 是创新的一个方面; 找到临床研究要求高于临床工作的不同点, 从方案设计和软硬件入手解决问题, 是创新的另一个方面。临床研究在探索创新的过程中要突破诊疗常规, 在给患者带来潜在获益的同时面临风险。从患者健康角度评估获益与风险的关系, 尽量减小潜在风险对患者的潜在伤害, 是研究者必须面对和认真处理的伦理问题, 是创新的第三个方面。