

协和疑难罕见病诊治手册

结节性硬化症相关肾脏病变诊治手册

张玉石 李汉忠 主 编
纪志刚 副主编



中国协和医科大学出版社

结节性硬化症相关肾脏 病变诊治手册

**Kidney involvement in tuberous
sclerosis complex**

主 编 张玉石 李汉忠

副主编 纪志刚

编 委 蔡 燚 郭 浩 王文达



中国协和医科大学出版社

图书在版编目 (CIP) 数据

结节性硬化症相关肾脏病变诊治手册 / 张玉石, 李汉忠主编. —北京: 中国协和医科大学出版社, 2017. 5

(协和疑难罕见病诊治手册)

ISBN 978 - 7 - 5679 - 0816 - 1

I. ①结… II. ①张… ②李… III. ①肾疾病—诊疗—手册 IV. ①R692 - 62

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2017) 第 073451 号

结节性硬化症相关肾脏病变诊治手册

主 编: 张玉石 李汉忠

策划编辑: 罗 鸿

责任编辑: 雷 南

出版发行: 中国协和医科大学出版社

(北京东单三条九号 邮编 100730 电话 65260431)

网 址: www.pumcp.com

经 销: 新华书店总店北京发行所

印 刷: 中煤 (北京) 印务有限公司

开 本: 700 × 1000 1/16 开

印 张: 5.25

字 数: 70 千字

版 次: 2017 年 5 月第 1 版

印 次: 2017 年 6 月第 2 次印刷

定 价: 38.00 元

ISBN 978 - 7 - 5679 - 0816 - 1

(凡购本书, 如有缺页、倒页、脱页及其他质量问题, 由本社发行部调换)

前 言

北京协和医院是集医疗、教学、科研于一体的大型三级甲等综合医院，是国家卫生计生委指定的全国疑难重症诊治指导中心，每年都有成千上万疑难重症患者慕名来协和医院求医。协和医院有“三宝”——“教授、病案、图书馆”，正是这一例例详细记载着来自全国各地的疑难重症的病案，为百年协和奠定了坚实的基础。

结节性硬化症是一种罕见的累及多器官、多系统的常染色体显性遗传疾病，结节性硬化症的临床表现在不同的个体中差异极大，需要多学科的合作才能最终确诊，这也常常使临床诊断结节性硬化症极具挑战性。从千变万化的临床症状和体征中抽丝剥茧，抓重要体征和症状成为临床诊断的关键。本书通过大量彩图标示以图文并茂的形式详细说明了结节性硬化症典型的临床特征，重点阐述了结节性硬化症相关肾脏病变的最新诊疗进展，可作为临床一线医生了解结节性硬化症这一罕见病的基础读物。

本书在编写过程中，得到了北京协和医院呼吸内科、皮肤科、眼科、神经内科、放射科、病理科等诸多临床科室同道们的鼎力支持，书中凝聚着他们的智慧与汗水。此外，本书能够及时出版主要应该感谢中国协和医科大学出版社的鼎力协助。

诚然，编者的临床经验和水平毕竟还有不足，书中难免存在缺陷，甚至错误，恳请广大读者提供宝贵意见和建议，让我们更好地为每一位读者的临床学习和实践提供帮助。

2017 年 4 月

目 录

一、结节性硬化症概述	1
1. 结节性硬化症的认识历史	3
2. 结节性硬化症的临床表现	4
3. 结节性硬化症的发病机制	16
二、结节性硬化症相关肾脏病变	29
1. 肾血管平滑肌脂肪瘤	31
2. 多发肾囊肿	43
3. 肾上皮源性肿瘤	47
三、结节性硬化症患者监测和治疗的推荐意见	53
1. 治疗结节性硬化症重点临床表现治疗的现状分析	55
2. 首诊结节性硬化症患者的监测与治疗	58
3. 已确诊结节性硬化症患者的监测与治疗	59
4. 结节性硬化症的诊治流程图	62
参考文献	64



一、

结节性硬化症概述

1. 结节性硬化症的认识历史

结节性硬化症 (tuberous sclerosis complex, TSC) 的概念的形成及发展从最初简单的临床观察到病理学研究, 再到致病基因的发现以及随着影像技术发展认识的再认识, 至今历时已经超过 180 年。

1835 年 Rayer 出版的图集中留存最早的经典的结节性硬化症所致的面部皮损资料。1862 年 3 月 25 日, 德国的医学家 von Recklinghausen 报道了 1 例由于心脏横纹肌瘤和大脑结节性硬化导致的出生后数分钟内死亡的新生儿病例。这份报道中简略描述了心脏横纹肌瘤的形态及大小 (如鸽子蛋大小), 并对大脑组织中硬化成分略有提及, 这是已知的第一份关于结节性硬化症的病理描述, 并证实该疾病可同时累及两种完全不同的器官。

1880 年法国医学家 Bourneville 报道了 1 例存在癫痫、偏瘫及精神异常的 15 岁女孩尸检结果, 并推测大脑的结节性硬化病变是癫痫发作的原因, 并以此命名为“脑回结节性硬化” (Tuberous sclerosis of the cerebral convolution), 因此该病也被称为 Bourneville 病。值得注意的是, Bourneville 在尸检的过程中在 15 岁女孩的肾脏中发现数个突出肾脏表面约 3 ~ 5mm 黄白色的小肿瘤, 但是他认为肾脏肿瘤与大脑皮质结节性硬化无相关性。

1885 年, 来自法国的皮肤病学家 Balzer 和 Ménétrier 报道了在智力低下的患者中常出现的一种特征性面部皮损, 称之为“皮脂腺瘤” (adenoma sebaceum), 而这部分患者常常具有结节性硬化症的症状或体征。5 年后, 来自英国的皮肤病学家 Pringle 记录了 1 例具有蝴蝶状 (butterfly-pattern) 面部皮疹的 25 岁女性患者, 她的手臂和腿部也出现“粗糙样”皮肤改变, 而且同时存在智力低下。Pringle 认为这种面部异常腺体是问题的根源所在, 并命名为 Pringle 皮脂腺瘤。而我们现在知道这种面部皮损既不是腺瘤, 也不是从皮脂腺衍生出来的, 这种面部皮损被称之为“血管纤维瘤” (angiofibroma)。

1908 年, 来自德国的儿科神经科医生 Heinrich Vogt 将癫痫、智力缺陷和皮脂腺瘤合称为“沃格特三联征” (Vogt's triad)。三联征的出现有助于临床医生认识和诊断这一罕见且临床表现多样化的疾病, 但由于部分患者因为不

存在典型的三联征而被延迟诊断，沃格特三联征用于诊断结节性硬化症一直沿用了约 60 年。1979 年 Manuel Gómez 主编了第一部完整描述结节性硬化症临床谱的专著。1988 年，该书第二版中对之前的系列报道总结之后发现约 45% 的患者智力正常，仅有 29% 的患者同时有沃格特三联征，还有约 6% 的患者不存在三联征中的任何一种临床特征。

1972 年，Donegani 等人基于尸检结果，推测结节性硬化症的发病率约 1/10000，但近年来随着对疾病认识的加深、影像学检查及基因检测的发展，结节性硬化症的诊断率明显升高。近期流行病学数据显示，结节性硬化症的新生儿发病率 1/6000 ~ 1/10000，人群中患病率约为 1/20000，国内尚缺乏相关流行病学数据。

1908 年 Berg 首次报道了结节性硬化症具有遗传特性，1935 年，Guthrie 和 Penrose 提出结节性硬化症是常染色体显性遗传疾病。但是，直到 20 世纪 90 年代，Fryer 和 Kandt 才分别发现位于 9q34.3 和 16p13.3 的两个致病基因，分别被命名为 TSC1 和 TSC2 基因。1992 年和 1998 年，国际结节性硬化症委员会分别制定了第一版和第二版结节性硬化症诊断标准。随着对疾病认识的加深，2012 年国际结节性硬化症共识委员会再次更新了结节性硬化症的诊断标准。新的诊断标准除了对于临床特征的更新外，还纳入了基因诊断标准。

总之，我们对于结节性硬化症的认识是一个不断认识 and 发展的过程，直到如今结节性硬化症仍有很多亟待探索 and 解决的问题，这也是我们这一代临床医生和科学工作者的任务 and 目标。

2. 结节性硬化症的临床表现

2012 年 6 月 13 日至 14 日，在美国华盛顿特区举行第二届国际结节性硬化症共识会议。会议重新审视了 1998 年的第一次国际结节性硬化症共识会议所提出的临床诊断标准。

这次会议上关于结节性硬化症诊断最重要的变化是将基因诊断纳入诊断标准。尽管在 1998 年会议之前已经发现了 TSC1 和 TSC2 基因，但是当时没有广泛被认可的基因检测技术，因而未被纳入诊断标准。随着基因检测技术

的发展，对于 TSC1 和 TSC2 突变的全面可靠的筛选方法已确立，并且已成功鉴定了许多致病突变。因此，参加本次会议的遗传学专家达成共识，建议将 TSC1 或 TSC2 中的致病突变的鉴定成为独立的诊断标准。这一变化也将有利于在一些临床表现不典型，特别是年轻的结节性硬化症患者中能够做到早期的诊断，有利于早期实施具有更好的临床监测和治疗。然而，值得注意的是，10%~25%的结节性硬化症患者常规基因检测不能鉴定出致病性突变，因此，基因检测结果阴性并不排除结节性硬化症。

基因诊断

检测到 TSC1 或 TSC2 基因致病性突变可以确诊为结节性硬化症。致病性突变包括明确导致 TSC1 或 TSC2 蛋白质功能失活的突变（如框移突变或无义突变），蛋白合成受阻的突变（如大片段基因缺失），抑或是影响蛋白质功能的错义突变（评估网址：<http://www.LOVD.nl/TSC1>，<http://www.LOVD.nl/TSC2>）。其他类型的 TSC1 或 TSC2 基因突变，若无明确对蛋白质功能的影响则不能确诊结节性硬化症。值得注意的是应用传统的基因检测方式有 10%~25%的结节性硬化症患者无法检出基因突变，因此，基因检测阴性不能排除结节性硬化症。

临床诊断

主要特征	次要特征
1. 色素脱失斑（ ≥ 3 ，最小直径 5mm）	1. “斑斓”皮损
2. 血管纤维瘤（ ≥ 3 ）或头部纤维斑块	2. 牙釉质点状凹陷（ > 3 ）
3. 指（趾）甲纤维瘤（ ≥ 2 ）	3. 口腔纤维瘤（ ≥ 2 ）
4. 鲨革斑	4. 视网膜色素斑
5. 多发性视网膜错构瘤	5. 非肾脏错构瘤
6. 皮质发育不良*	6. 多发性肾囊肿
7. 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	
10. 淋巴管肌瘤病（LAM）**	

续表

主要特征	次要特征
11. 肾血管平滑肌脂肪瘤（AML）（≥2）**	
确定诊断：2 个主要特征或 1 个主要特征加 ≥2 个次要特征	
可能诊断：1 个主要特征或 2 个次要特征	

* 包括皮质结节和脑白质放射状移行线
* * 仅有 AML 和 LAM 两个主要特征，无其他特征不能确诊 TSC

临床诊断标准包括 11 个主要特征和 6 个次要特征，具有 2 个主要特征或 1 个主要特征加 2 个或以上次要特征可以临床确诊；具有 1 个主要特征或 ≥2 个次要特征为“可能诊断”。值得注意的是，这些临床特征出现的时间以及发展的过程不完全一致，体现了结节性硬化症这一罕见病的复杂性及多元性，这也给临床诊断增加了一定困难（图 1）。

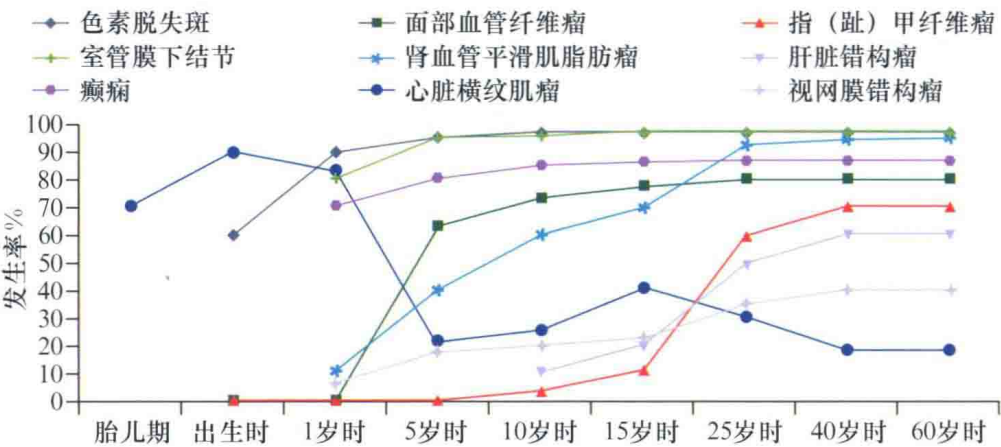


图 1 结节性硬化症累及不同器官在不同年龄的发生率

图片参考 Crino PB, et al. N Engl J Med, 2006, 355 (13): 1345 - 1356.

结节性硬化症几乎可以累及人体所有的器官及系统，最常见的是位于皮肤、脑、肾脏、肺和心脏的良性肿瘤。由于正常器官实质被多种细胞类型所替代，导致相应器官或系统功能障碍。结节性硬化症的临床表现在不同的个体中差异极大，而且常常累及多个器官和系统，需要多学科合作才能最终确诊。这常使得临床诊断结节性硬化症更具挑战性。从千变万化的临床症状和体征中抽丝剥茧，抓重要体征和症状成为临床诊断的关键。

下文将以 2012 年最新的结节性硬化症临床诊断标准为基础，结合中国患者典型的图例从不同系统及器官来说明结节性硬化症的典型临床特征。

色素脱失斑可见于约 90% 的结节性硬化症患者，大多在患者出生时就已经发生，但此时需要借助伍氏灯才能看清楚。色素脱失斑通常随着患者年龄的增长而变得明显（图 2）。

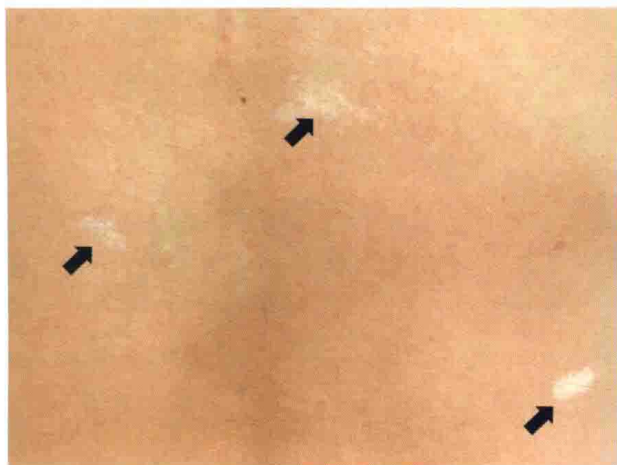


图 2 色素脱失斑 - 主要特征 1

血管纤维瘤（angiofibromas）由血管及结缔组织所组成，可见于约 75% 的结节性硬化症患者，常出现于 3 ~ 10 岁。最初为针头大小的粉红或淡棕色丘疹，呈蝶状分布于面颊及鼻翼两侧，随年龄增长，面部血管纤维瘤可逐渐变大、增多，有时可延伸至颌下颈部（图 3）。



图 3 血管纤维瘤 - 主要特征 2

前额部及头部纤维斑块（fibrous cephalic plaque）发生年龄较早，出生时即可有表现，常累及前额、眼睑、面颊及头皮，表现为暗红色斑块，质地软或较硬，表面皮肤纹理加深（图4）。



图4 头部纤维斑块 - 主要特征 3

指（趾）甲下纤维瘤（ungual fibromas）可见于约 20% 的结节性硬化症患者，为出现在甲沟或甲下的光滑坚硬的乳头状纤维瘤（图5）。



图5 指（趾）甲纤维瘤 - 主要特征 4

鲨革斑（shagreen patch）可见于 20%~30% 的患者，多发生于腰骶部，边缘不规则，局部增厚，稍微高出皮面，呈灰绿色或浅棕色，可随年龄慢慢长大（图6）。



图6 鲨革斑 - 主要特征5

视网膜错构瘤（retinal hamartomas）起源于视网膜神经纤维层，是胚胎早期组织结构异常分化、神经外胚层发育障碍形成的瘤状新生物，生长缓慢。肿瘤早期透明无钙化，呈扁平状，随着生长逐层次钙化，到晚期完全钙化，状如桑椹（图7）。

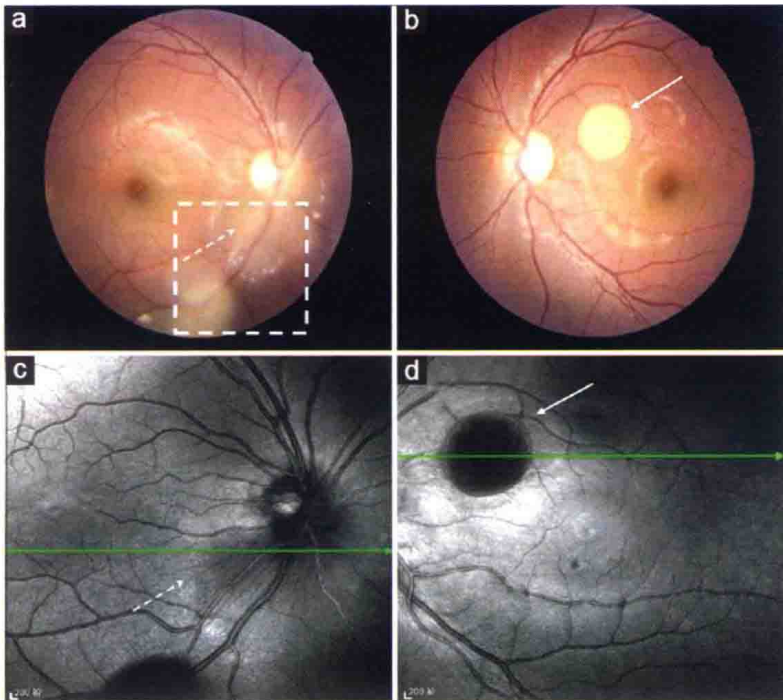


图7 多发性视网膜错构瘤 - 主要特征6

皮质发育不良（cortical dysplasias）在磁共振检查可表现为 3 种不同类型：第 1 种类型是放射状线状 T2WI 高信号灶，此型最常见，从脑室或邻近脑室白质延伸至正常皮质或皮质下结节；第 2 种类型为楔形 T2WI 高信号灶，尖端位于或邻近脑室壁而基底位于皮层或皮层下结节；第 3 种类型为不定形或肿胀 T2WI 高信号灶，最少见（图 8）。

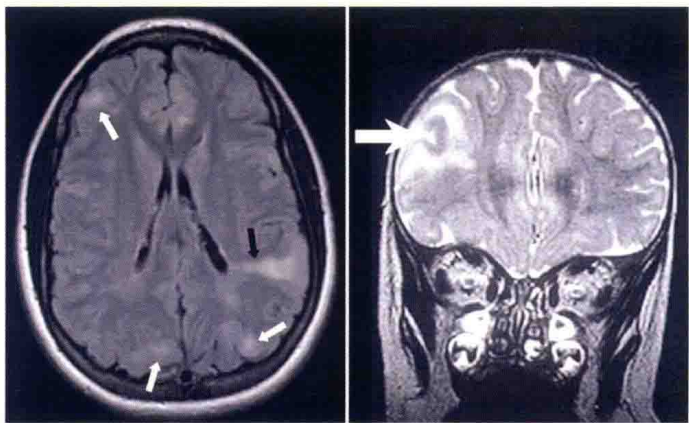


图 8 皮质发育不良 - 主要特征 7

室管膜下结节（subependymal nodules, SEN）可见于约 80% 的结节性硬化症患者，在 CT 的特征性表现为高密度钙化结节，圆形或类圆形，直径数毫米，常多发且两侧分布，主要分布于侧脑室体部、前角的前部、侧脑室尾状核头部等处。MRI 表现为 T1WI 呈等或稍高信号，与周围低信号脑脊液形成对比，易于辨认，而在 T2WI 上结节为低或等信号，显示不如 T1WI 清楚（图 9）。

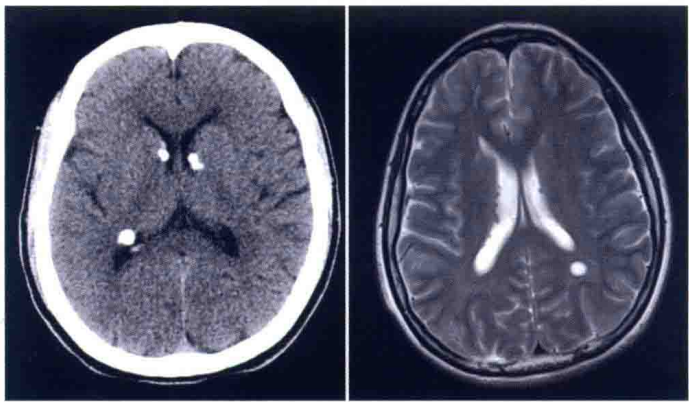


图 9 室管膜下结节 - 主要特征 8

室管膜下巨细胞星形细胞瘤（subependymal giant cell astrocytoma, SEGA）的检出率 1.7%~26%，出现高峰年龄为 8~18 岁，常见于室间孔的部位。在 CT 平扫表现为基底部与室管膜相连，并突入侧脑室的肿瘤，可堵塞室间孔造成脑积水，肿瘤可以被强化。CT 与 MRI 检查相结合有助于 SEGA 与 TSC 其他的脑损害相区别，尤其是在体积较小时与室管膜下结节相区别（图 10）。

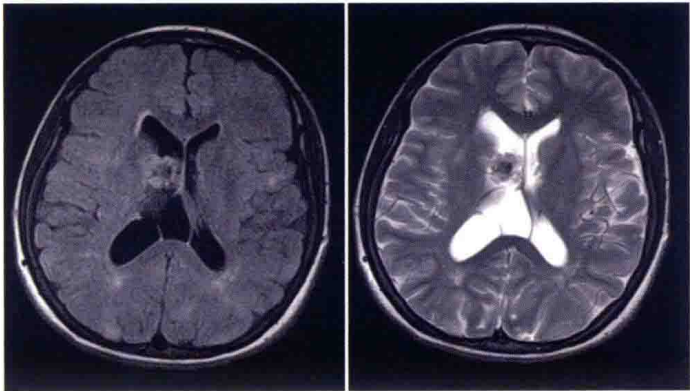


图 10 室管膜下巨细胞星形细胞瘤 - 主要特征 9

心脏横纹肌瘤（cardiac rhabdomyoma, CR）可见于约 2/3 的结节性硬化症新生儿患者，通常在妊娠期 22~26 周长到最大，之后可随年龄增长而缩小，甚至完全消失。超声心动图中 CR 表现为高回声或等回声的均质性圆形或椭圆形团块，边界清晰，无包膜，常多发，大小为数毫米至数十毫米，几乎可发生于心室的任何位置。MRI 显示肿块边界清晰，T1WI、T2WI 及 BTFE 快速序列均呈类似于心肌的等信号，增强后无或轻度强化（图 11）。

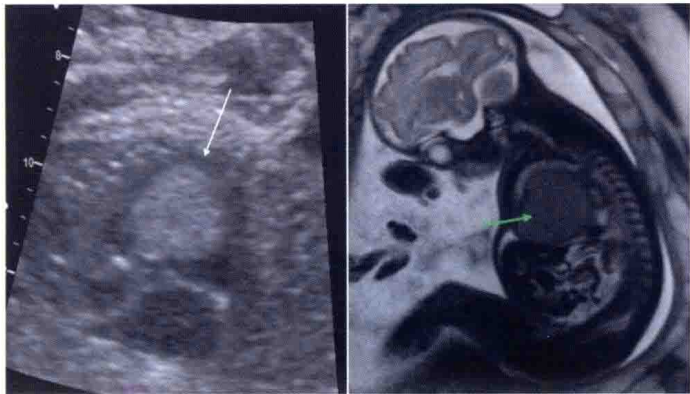


图 11 心脏横纹肌瘤 CR - 主要特征 10

肺淋巴管肌瘤病（lymphangioleiomyomatosis, LAM）可见于 1%~4.6% 的结节性硬化症患者，多见于 20~40 岁的女性，典型症状为自发性气胸、呼吸困难、咳嗽或咯血。典型 HRCT 表现为 10 个以上薄壁圆形气囊，与周围肺组织分界清楚，肺容积不变或增加，可同时伴有多发结节性肺泡 II 型上皮增生（图 12）。

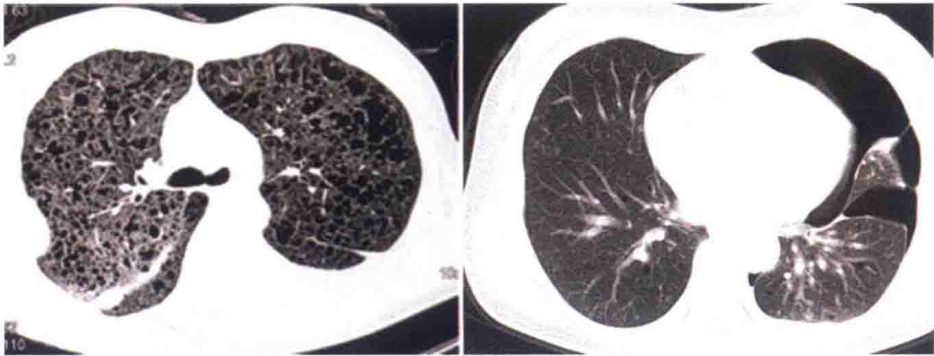


图 12 淋巴管肌瘤病 - 主要特征 11

肾血管平滑肌脂肪瘤（renal angiomyolipomas, RAML）可见于 70%~80% 成年结节性硬化症患者，典型的 AML 由平滑肌细胞、脂肪组织和厚壁血管组成，CT 平扫可见负值指向含有脂肪组织成分。值得注意的是，结节性硬化症患者中有部分患者表现为上皮样血管平滑肌脂肪瘤，该种类型具有一定恶性潜能（图 13）。



图 13 肾血管平滑肌脂肪瘤 - 主要特征 12