

## 个案报道

DOI: 10.13406/j.cnki.cyx.002416

## 结节性硬化 1 例报道及临床表型文献复习

刘桂冬, 常 杰, 严玉宁, 赵德豪, 李亚健, 魏文石

(复旦大学附属华东医院神经内科, 上海 200040)

## Tuberous sclerosis: a case report and literature review of clinical phenotype

Liu Guidong, Chang Jie, Yan Yuning, Zhao Dehao, Li Yajian, Wei Wenshi

(Department of Neurology, Huadong Hospital Affiliated to Fudan University)

【中图分类号】R741

【文献标志码】B

【收稿日期】2019-08-12

结节性硬化症(tuberous sclerosis complex, TSC)是一种常染色体显性遗传神经皮肤综合征。临床上以面部血管纤维瘤、癫痫、智能障碍为经典三联征。国外发病率 1:6 000~1:10 000。良性结缔组织错构瘤是 TSC 的组织病理基础,可累及皮肤、脑、肾、心、肺等多个系统和器官。大约 2/3 的患者是散发,提示其有高度自发突变率。

## 1 临床资料

患者,女,24 岁,因“双上肢发作性抽搐 1 d”入院。患者于入院前 1 天晚间因痛经服用止痛片(具体不详),约 1.5 h 后双上肢不自主抽搐,5~6 min 后自行缓解,症状反复出现 6~7 次,无意识丧失,无二便失禁,入院当天仍有左上肢不自主抽搐,来院急诊,测体温 37.7℃,查头颅 CT 示多发颅内钙化灶,予以卡马西平 0.2 g 口服抗癫痫治疗。否认既往有类似肢体抽搐发作。病程中,患者意识清,胃纳睡眠可,大小便如常,无消瘦。既往史:自幼面部、左腮窝、右腰部多发丘疹,近肤色;学习成绩可。家族史:独生女,父母否认类似发作史及遗传病史,父母否认近亲结婚。体格检查:神志清,言语清,双侧瞳孔等圆,直径 2 mm,对光(+),无眼震,双侧鼻唇沟对称,伸舌居中,颈软,四肢肌张力可,肌力 V,腱反射+,双侧巴氏征阴性,针刺觉正常,共济正常,面颊部、左腮窝、右腰部多发

凸出皮面斑丘疹,略深于肤色,MMSE 30 分,MoCA 29 分。血常规、生化检查未见异常。颅脑 CT 平扫:两侧侧脑室旁多发钙化结节(图 1)。头颅 MRI:双侧额顶部白质多发小斑片影、室管膜下结节(图 2)。脑电图:额区见少量 θ 波,枕区见少量单个尖波,脑电地形图:两半球 α 能量在正常范围。基因检测:经本院伦理委员会同意,签署知情同意后对先证者外周血提取 DNA,上海生工测序,测序结果经由美国国家心肺血液研究所外显子数据库(the National Heart, Lung, and Blood-exome Sequencing Project, NHLBI-ESP)、人类基因突变数据库(The Human Gene Mutation Database, HGMD)等数据库比对分析,发现 TSC2 基因第 14 外显子 c.1513C>T 无义突变(图 3),是目前已报道的致病突变。

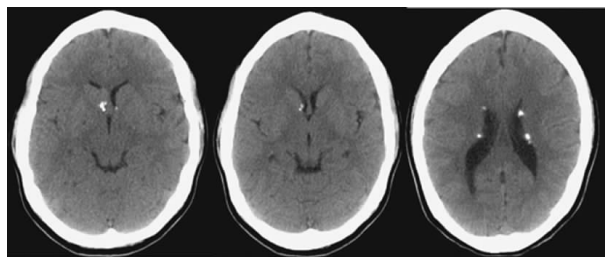


图 1 CT 检测侧脑室旁多发钙化结节

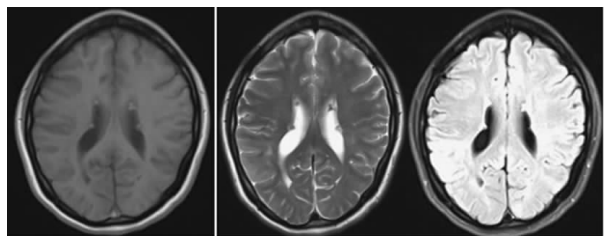


图 2 MRI 检测侧脑室旁多发结节

作者介绍:刘桂冬, Email:lguidonghd@163.com,

研究方向:运动障碍及帕金森病、神经遗传性疾病。

通信作者:魏文石, Email:wenshiwei@aliyun.com。

基金项目:上海市自然科学基金(青年)资助项目(编号:13ZR1454000)。

优先出版: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.R.20200325.1536.006.html>

(2020-03-26)

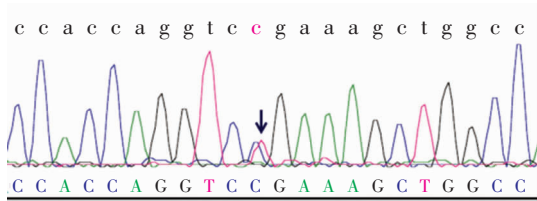


图3 TSC2 基因第 14 号外显子 c.1513C>T p.R505X

2 该突变基因型的表型分析

TSC2 数据库收录的 2 690 个致病突变中,单个位点突变报道次数 $\geq 39$  次的共 7 个,其中本文涉及的突变位点目前收录 39 次,是相对报道比较多的突变。通过 PubMed、维普、万方数据库,以关键词 TSC2 基因突变和临床查阅文献及论文共 360 篇,筛选出有 c.1513C>T p.R505X 突变记录的文献及论文共 10 篇,从这些文献中有临床记录的 16 例患者资料进行总结,其中有性别记录的共 6 例,3 例男性,3 例女性,有年龄记录的共 10 例,年龄从 6 个月到 19 岁,本研究中的 24 岁女性患者是目前研究报道中年龄最大的一名。在 16 例患者中,临床记录比较全面的共 10 例,均有皮肤损害和癫痫表现,其中 8 例有面部血管纤维瘤和色素脱失斑,6 例有甲周纤维瘤,4 例有鲨鱼革样皮肤改变,6 例有发育迟滞和其他脏器损害。本研究患者有面部血管纤维瘤和鲨鱼革样皮肤改变,

有癫痫和室管膜下结节,无发育迟滞。

对国内外报道过的该位点患者临床表型进行总结,结果见表 1。

10 例有临床记录的患者临床特点总结如图 4 所示。

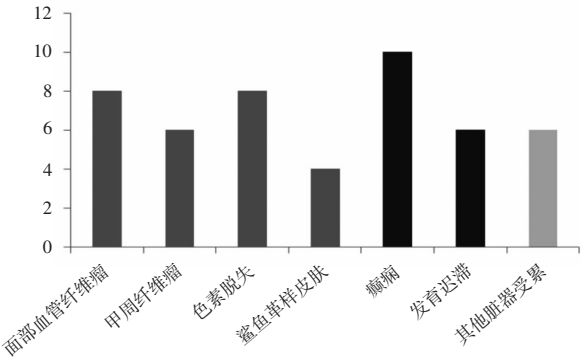


图4 10 例有临床记录的患者临床特征

3 该突变基因位点功能研究

TSC2 基因定位于 16 号染色体短臂,16p13.3,编码由 1 807 个氨基酸组成的马铃薯球蛋白,正常情况下马铃薯球蛋白与 TSC1 编码的错构瘤蛋白、TBC1 结构域家族成员 7 (TBC1 domain family member 7,TBC1D7)结合形成异源三聚

表 1 c.1513C>T p.R505X 突变患者临床表型总结

| 人种                   | 患者<br>编号 | 发病<br>年龄 | 性别  | 皮肤改变        |      |           |           | 神经系统表现 |          | 其他受累器官    | 散发/<br>家族性 |
|----------------------|----------|----------|-----|-------------|------|-----------|-----------|--------|----------|-----------|------------|
|                      |          |          |     | 面部血管<br>纤维瘤 | 甲周纤维 | 色素脱<br>失斑 | 鲨鱼样<br>丘疹 | 癫痫     | 发育<br>迟滞 |           |            |
| 黄种人 <sup>[1-3]</sup> | 1        | 7岁       | M   | +           | +    | -         | -         | +      | +        | -         | 散发         |
|                      | 2        | 13岁      | F   | +           | +    | +         | +         | +      | +        | 肾脏        |            |
|                      | 3        | 9岁       | M   | +           | +    | +         | +         | +      | +        | 肾脏/肝脏     |            |
|                      | 4        | 无记录      | 无记录 | -           | -    | +         | -         | +      | +        | 肾脏/视网膜    | 散发         |
| 黄种人 <sup>[3]</sup>   | 5        | 18个月     | M   | +           | -    | +         | -         | +      | 未做       | 视网膜       | 散发         |
|                      | 6        | 6个月      | F   | +           | -    | +         | +         | +      | +        | -         |            |
| 高加索人 <sup>[4]</sup>  | 7        | 无记录      | 无记录 | 无记录         | 无记录  | 无记录       | 无记录       | 无记录    | 无记录      | 肺淋巴管平滑肌瘤病 | 散发         |
| 日耳曼人 <sup>[5]</sup>  | 8        | 无记录      | 无记录 | 无记录         | 无记录  | 无记录       | 无记录       | 无记录    | 无记录      | 无记录       | 散发         |
| 高加索人 <sup>[6]</sup>  | 9        | 无记录      | 无记录 | +           | +    | +         | -         | +      | -        | -         | 家族性        |
|                      | 10       | 无记录      | 无记录 | +           | +    | -         | -         | +      | -        | -         |            |
| 高加索人 <sup>[7]</sup>  | 11       | 9个月      | 无记录 | -           | -    | +         | -         | +      | 无记录      | 心脏横纹肌瘤    | 散发         |
| 高加索人 <sup>[8]</sup>  | 12       | 无记录      | 无记录 | 无记录         | 无记录  | 无记录       | 无记录       | 无记录    | 无记录      | 无记录       | 散发         |
|                      | 13       | 无记录      | 无记录 | 无记录         | 无记录  | 无记录       | 无记录       | 无记录    | 无记录      | 无记录       |            |
|                      | 14       | 无记录      | 无记录 | 无记录         | 无记录  | 无记录       | 无记录       | 无记录    | 无记录      | 无记录       |            |
|                      | 15       | 19岁      | 无记录 | +           | +    | +         | +         | +      | +        | 心脏        | 散发         |
| 高加索人 <sup>[10]</sup> | 16       | 无记录      | 无记录 | 无记录         | 无记录  | 无记录       | 无记录       | 无记录    | 无记录      | 无记录       | 散发         |

注:参考文献[9]中 90 例患者人种分布如下:高加索人 62 例(69%),非洲裔美国人 13 例(14%),西班牙人 12 例(13%),西班牙高加索人 2 例(2%),日本人 1 例(1%)。无记录指公开发表的论文中没有查找到相关记录,未做指该研究中未进行该项检查;“+”表示阳性,“-”表示阴性

体复合物,该复合物通过马铃薯羧基端 GTPase 酶激活蛋白 (GTPase-activating protein, GAP) 结构域抑制雷帕霉素靶蛋白 (mammalian target of rapamycin, mTOR) 信号通路发挥肿瘤抑制作用<sup>[11-12]</sup>。马铃薯球蛋白氨基端的 1~607 个氨基酸是与错构瘤蛋白直接结合结构域,而突变 c.1513C>T 中,编码第 505 个氨基酸的密码子突变成终止密码子,在第 505 个氨基酸位置出现截短突变,影响了马铃薯球蛋白与错构瘤蛋白的结合,导致马铃薯球蛋白直接被泛素化降解,无法发挥肿瘤抑制功能<sup>[13-14]</sup>。

## 4 讨 论

结节性硬化症是以错构瘤为主要表现的累及多个系统和器官的常染色体显性遗传性疾病,常累及脑、皮肤、心脏、肾脏、肺,其发病率为 1/6 000~1/10 000,人群发病率 1/20 000<sup>[15]</sup>。致病基因为 TSC1 和 TSC2 两个肿瘤抑制基因,TSC1 定位在 9 号染色体长臂 3 区 4 带,编码 130 kD 错构瘤蛋白,TSC2 定位在 16 号染色体短臂 13 区 3 带,编码 200 kD 马铃薯球蛋白。目前明确的致病突变位点有 2 690 个,其中散发型患者中 TSC2 突变多见,约是 TSC1 突变的 5 倍,在家族型患者中 2 个基因突变为 1:1。目前约 15% 的结节性硬化患者采用传统的测序方法无法找到突变位点,在 TSC2 发现的突变中发现 16、23、33、40 外显子突变多见,约占 TSC2 病理性突变的 1/4<sup>[16]</sup>。

2012 年修订的结节性硬化诊断标准包括临床诊断和基因诊断。临床诊断方面:明确诊断需符合 2 个主要特征或 1 个主要特征加大于等于 2 个次要特征,可能诊断需满足 1 个主要特征或 2 个次要特征。主要特征:面部血管纤维瘤或前额斑块、室管膜下结节、肾脏血管平滑肌脂肪瘤等 11 项;次要特征:非肾性错构瘤、视网膜色素脱失斑等 9 项。只要明确 TSC1、TSC2 致病突变就足以诊断明确 TSC,致病突变位点可以参考 [www.lovd.nl/TSC1](http://www.lovd.nl/TSC1)、[www.lovd.nl/TSC2](http://www.lovd.nl/TSC2) 和 Hoogeveen-Westerveld 等,2012/2013。一部分功能尚不明确的基因变异不能诊断 TSC。10%~25% 的 TSC 患者未发现这 2 个基因的突变,所以未发现 TSC1、TSC2 基因突变不能排除 TSC<sup>[15]</sup>。

据报道 TSC 的早期因婴儿痉挛、发育迟滞、皮肤改变而就诊,其中中枢神经系统表现是 TSC 最常见、最严重的临床表现,主要表现为皮质下或室管膜下结节,室管膜下可能发展为室管膜下巨细胞星形细胞瘤。临床主要表现为神经功能异常,包括癫痫、智能发育迟滞、自闭症谱系障碍等。一项国际性结节性硬化的注册性研究表明,癫痫发生率约为 83.6%,

其中局灶性癫痫为 67.5%,婴儿痉挛约为 38.9%<sup>[17]</sup>。尽管起病年龄报道不一,通常于 3 岁前发病,并且多为难治性癫痫,本文总结的该突变类型患者均有癫痫发作,发病年龄不等。本研究中病例发病年龄晚,表现为局灶性癫痫,症状相对较轻。癫痫的发生与颅内皮质及皮质下结节相关,头颅 CT、MRI 是 TSC 患者典型表现,表现为管膜下多发的高密度钙化结节,呈圆形或类圆形,直径多为数毫米,主要分布于侧脑室壁,并局部突向脑室内,形成特征性的“烛泪征”。头部 MRI 表现:室管膜下和皮质内结节在 T1 加权像上为等信号,T2 加权像上为高信号;钙化结节在各加权像上均为低信号。推荐无症状的 TSC 人群每 1~3 年进行头颅 MR 检查。

皮肤损害是诊断结节性硬化的典型依据,90% 以上的患者有皮肤损害,表现为色素脱失斑、面部纤维、甲周纤维瘤、鲨鱼革样皮肤改变<sup>[18]</sup>。在皮肤受累中,90%~98% 的患者出现色素减退,75% 的患者有面部血管纤维瘤及其他病变。本研究中总结的该突变位点患者均有皮肤损害,色素脱失及面部血管纤维瘤最为常见。

本文文献复习中发现除了最常见的大脑神经系统和皮肤损害以外,其他脏器如肾脏、视网膜、心脏、肺受累也比较多见。心脏横纹肌瘤是胎儿和新生儿主要心脏表现,96% 有心脏横纹肌瘤的婴幼儿最终确诊为 TSC<sup>[19]</sup>。本研究总结的 16 例患者中一名婴幼儿表现为心脏横纹肌瘤,另一名患者表现为心脏受累,具体没有描述。肾脏并发症是 TSC 患者最常见的死亡原因,70%~90% 的成年患者表现为多发、双侧肾脏血管平滑肌脂肪瘤<sup>[20]</sup>,总结该突变型肾脏受累比较常见。肺淋巴管肌瘤病 (lymphangioleiomyomatosis, LAM) 以肺泡平滑肌增生和肺实质囊性破坏为特征。30%~40% 的女性 TSC 患者有 LAM。最近有研究表明,随着年龄增长,约 80% 的 40 岁以上女性 TSC 患者有肺部受累表现<sup>[21]</sup>。

该基因型的临床表现如下:临床表现谱比较广,发病年龄、病情轻重不一,但均有癫痫、皮肤改变等。目前关于 TSC 基因型和临床表型研究较少,尚没有基因型与特异性临床表型的对应关系,即使同一个突变家系中的患者临床表现谱也非常广泛。本研究中的突变类型 c.1513C>T p.R505X 突变形成截短的马铃薯球蛋白突变蛋白,无法产生有效的结构域,影响马铃薯球蛋白、错构瘤蛋白及 TBC1D7 异源三聚体复合物的形成,失去对 mTOR 信号通路进行负性调节,从而出现细胞异常增生与代谢、炎症反应、蛋白的异常转录等<sup>[16]</sup>。

本研究初次总结了 TSC2 基因 c.1513C>T p.R505X 突变患者的临床表型,尚需要大样本的临床资料进一步详细分型,对早期发现的 TSC2 基因突变者应给予积极治疗,定期检

查,尽早发现其他脏器错构瘤,并予以针对性治疗。

## 参 考 文 献

- [1] 尤家宝,张福仁. 结节性硬化症致病基因 TSC1 和 TSC2 突变位点检测[D]. 济南:济南大学,2013.
- [2] Bai D,Zhao J,Li L,et al. Analysis of genotypes and phenotypes in Chinese children with tuberous sclerosis complex[J]. *Sci China Life Sci*, 2017,60(7):763-771.
- [3] Hung CC,Su YN,Chien SC,et al. Molecular and clinical analyses of 84 patients with tuberous sclerosis complex[J]. *BMC Med Genet*, 2006,7:72.
- [4] Badri KR,Gao L,Hyjek E,et al. Exonic mutations of TSC2/TSC1 are common but not seen in all sporadic pulmonary lymphangioleiomyomatosis[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2013,187(6):663-665.
- [5] Rendtorff ND,Bjerregaard B,Frodin M,et al. Analysis of 65 tuberous sclerosis complex(TSC) patients by TSC2 DGGE,TSC1/TSC2 MLPA, and TSC1 long-range PCR sequencing, and report of 28 novel mutations[J]. *Hum Mutat*, 2005,26(4):374-383.
- [6] Wilson PJ,Ramesh V,Kristiansen A,et al. Novel mutations detected in the TSC2 gene from both sporadic and familial TSC patients[J]. *Hum Mol Genet*, 1996,5(2):249-256.
- [7] Mayer K,Ballhausen W,Rott HD. Mutation screening of the entire coding regions of the TSC1 and the TSC2 gene with the protein truncation test(PTT) identifies frequent splicing defects[J]. *Hum Mutat*, 1999,14(5):401-411.
- [8] Jones AC,Shyamsundar MM,Thomas MW,et al. Comprehensive mutation analysis of TSC1 and TSC2—and phenotypic correlations in 150 families with tuberous sclerosis[J]. *Am J Hum Genet*, 1999,64(5):1305-1315.
- [9] Au KS,Rodriguez JA,Finch JL,et al. Germ-line mutational analysis of the TSC2 gene in 90 tuberous-sclerosis patients[J]. *Am J Hum Genet*, 1998,62(2):286-294.
- [10] Dabora SL,Jozwiak S,Franz DN,et al. Mutational analysis in a cohort of 224 tuberous sclerosis patients indicates increased severity of TSC2, compared with TSC1, disease in multiple organs[J]. *Am J Hum Genet*, 2001,68(1):64-80.
- [11] Gai Z,Chu W,Deng W,et al. Structure of the TBC1D7-TSC1 complex reveals that TBC1D7 stabilizes dimerization of the TSC1 C-terminal coiled coil region[J]. *J Mol Cell Biol*, 2016,8:411-425.
- [12] Huang J,Dibble CC,Matsuzaki M,et al. The TSC1-TSC2 complex is required for proper activation of mTOR complex 2[J]. *Mol Cell Biol*, 2008,28(12):4104-4115.
- [13] Nellist M,van Slegtenhorst MA,Goedbloed M,et al. Characterization of the cytosolic tuberin-hamartin complex. Tuberin is a cytosolic chaperone for hamartin[J]. *J Biol Chem*, 1999,274(50):35647-35652.
- [14] Sun W,Zhu YJ,Wang Z,et al. Crystal structure of the yeast TSC1 core domain and implications for tuberous sclerosis pathological mutations[J]. *Nat Commun*, 2013,4:2135.
- [15] 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.
- [16] Salussolia CL,Klonowska K,Kwiatkowski DJ,et al. Genetic etiologies, diagnosis, and treatment of tuberous sclerosis complex[J]. *Annu Rev Genomics Hum Genet*, 2019,20:217-240.
- [17] Kingswood JC,D'Augeres GB,Belousova E,et al. Tuberous sclerosis registry to increase disease awareness(TOSCA-baseline data on 2 093 patients[J]. *Orphanet J Rare Dis*, 2017,12(1):2.
- [18] Crino PB,Nathanson KL,Henske EP. The tuberous sclerosis complex[J]. *N Engl J Med*, 2006,355(13):1345-1356.
- [19] Bader RS,Chitayat D,Kelly E,et al. Fetal rhabdomyoma: prenatal diagnosis, clinical outcome, and incidence of associated tuberous sclerosis complex[J]. *J Pediatr*, 2003,143(5):620-624.
- [20] Cockerell I,Guenin M,Heimdal K,et al. Renal manifestations of tuberous sclerosis complex: patients' and parents' knowledge and routines for renal follow-up—a questionnaire study[J]. *BMC Nephrol*, 2018,19(1):39.
- [21] Cudziło CJ,Szczesniak RD,Brody AS,et al. Lymphangioleiomyomatosis screening in women with tuberous sclerosis[J]. *Chest*, 2013,144(2):578-585.

(责任编辑:张辉洁)