DOI:10.3969/j.issn.1000-9760.2020.02.008

误诊为精神分裂症的结节性硬化症 1 例并文献复习

周　锦[1]　陈夫银[2]　魏洪凯[3]　吉　峰[1△]

([1] 济宁医学院精神卫生学院,济宁 272013;[2] 济宁医学院附属医院,济宁 272029;[3] 济宁市精神病防治院,济宁 272051)

摘　要　报道 1 例长期误诊为精神分裂症的结节性硬化症,分析其与精神分裂症的鉴别及误诊原因,复习结节性硬化症的发病机制、临床特点、诊断及治疗,早期识别结节性硬化症特征性的临床表现,做到早期诊断,减少漏诊和误诊。

关键词　结节性硬化症;精神分裂症;误诊

中图分类号:R749　　**文献标识码**:A　　**文章编号**:1000-9760(2020)04-105-05

A case of tuberous sclerosis complex with misdiagnosis as schizophrenia and review of literature

ZHOU Jin[1], *CHEN Fuyin*[2], *WEI Hongkai*[3], *JI Feng*[1△]

([1]*School of Mental Health, Jining Medical University, Jining* 272013, *China*;
[2]*Affiliated Hospital of Jining Medical University, Jining* 272029, *China*;
[3]*Jining Psychiatric Hospital, Jining* 272051, *China*)

Abstract: A case of tuberous sclerosis complex with long-term misdiagnosis as schizophrenia was reported. Its differential diagnosis with schizophrenia and the cause of false diagnosis were analyzed. The pathogenesis was reviewed. The clinical features, diagnosis and treatment of tuberous sclerosis complex were also discussed. The clinical manifestation of tuberous sclerosis complex was early identified to make early diagnosis and reduce missed diagnosis and misdiagnosis.

Keywords: Tuberous sclerosis complex; Schizophrenia; Misdiagnosis

结节性硬化症(tuberous sclerosis complex, TSC)是一种罕见的常染色体显性表型变异性或散发性系统性疾病[1]。临床表现复杂多样,多发于皮肤、心脏、肺、视网膜、肾脏及中枢神经系统等多器官系统,因此在疾病早期易被临床医生漏诊或误诊为其他相似疾病。本文回顾性分析讨论济宁市精神病防治院收治的 1 例长期误诊为精神分裂症的 TSC 患者,并进行 TSC 文献复习。

1　病例资料

一般情况:李某,男,50 岁,汉族,初中文化,未婚,务农。

主诉:因“多疑、凭空闻声 23 年,加重 1 月”入院。

现病史:患者于 23 年前无明显原因或诱因缓慢起病,主要表现失眠、孤僻、懒散,思维、情感障碍,有时无故自笑,多疑、胡思乱想,怀疑被人伤害,有时认为别人议论他是非,有时说话令人费解。行为紊乱,无目的乱跑,可自行回家。曾于 1996 年治疗,诊断为“偏执型精神分裂症”,给予奋乃静等治疗,治疗效果好。出院后自己在药店取药,在家长期口服利培酮及苯海索药物治疗,服药情况良好。近 1 月来病情加重,自言自语,胡言乱语,凭空闻声,有时骂人,听见被人骂,和别人对骂,不敢出门,怕有人害他,在家难以管理,为求诊治再次入本院。

自发病以来,未发现其有兴奋、话多、吹嘘、心烦、自卑、自责等表现,无自杀、自伤行为,饮食、睡眠差,大小便正常。

个人史:行二。自幼生长发育正常,8 岁上学,成绩一般,初中文化水平,劳动能力一般。病前性

△[通信作者]吉峰,E-mail:jf6060@163.com

格:内向。无吸烟饮酒等不良嗜好,否认有重大精神刺激史及精神活性物质使用史。

家族史:父亲精神异常史,具体表现不详,现已去世。否认父母两系三代其余成员中有神经及精神病史者,否认有近亲婚配,经济状况一般。

体格检查:T 36.2℃,P 80 次/min,BP 100/70mmHg,R 20 次/min。下颌部可见一直径约 1.5cm 皮损,其上可见数十个堆积性绿豆至花生大小暗紫红色结节,质软,无压痛,压之不褪色;颈背部可见粟粒至花生大小皮赘,肤色至暗红褐色,质软,压之不痛,余未见异常(见图 1A、1B)。

精神检查:意识清晰,接触差,检查欠合作,问话少答,尚切题,思维散漫,有言语性幻听,有关系、被害妄想,情感平淡,反应欠协调,自言自语。意志活动明显减退,无自知力。

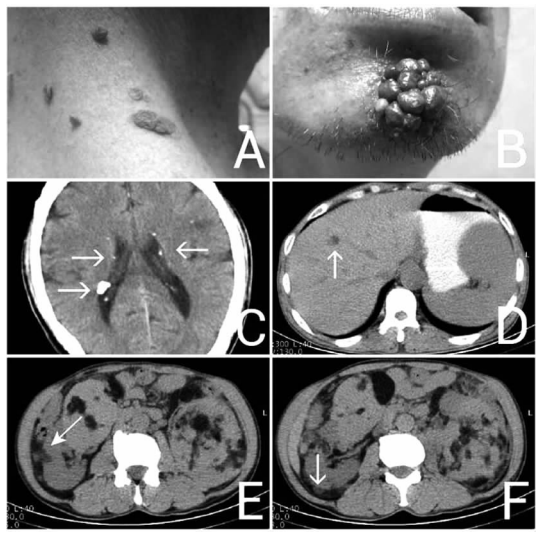
辅助检查:肝肾功能、甲状腺功能均正常,韦氏成人智力测试显示受试者智商为 75 分,属临界智商。心电图、脑电图正常。颅脑 CT 示:脑实质、侧脑室旁室管膜下散在小斑点状高密度影,脑室、脑池系统及脑沟、裂略增宽(见图 1C);胸片示:双肺纹理粗;甲状腺 B 超示甲状腺双侧叶多发囊性回声,甲状腺右侧叶实性结节;腹部 CT 示:肝囊肿,脾肿大,肾脏平滑肌血管瘤可能性大(见图 1D~1F)。

诊断:躯体疾病(TSC)所致精神障碍。

鉴别诊断:应与精神分裂症相鉴别。精神分裂症患者可有言语性幻听、关系及被害妄想等阳性精神病性症状,也可以有孤僻、懒散等阴性症状,而本患者具有面部血管纤维瘤、皮质及室管膜下结节、智力低下及多系统错构瘤等 TSC 典型临床特征,精神症状明显,诊断为躯体性疾病(TSC)所致的精神障碍,而不考虑诊断为精神分裂症。

诊疗方案:患者未出现明显躯体不适症状,治疗上予以利培酮(最大剂量 4mg/d×80d)系统治疗,苯海索(最大剂量 4mg/d×90d)预防锥体外系反应。入院 1 月后患者血压测量值偏高,在 140~190/85~100mmHg 之间波动,请内科主任医师会诊考虑诊断高血压病 3 级(极高危组),予以卡托普利 1 片一天两次,口服治疗,后血压维持在正常范围。入院 1 个半月后患者复查心电图示窦性心律,ST-T 改变,考虑心肌一过性缺血,予以地奥心血康软胶囊营养心肌,后多次复查心电图均正常。为增加疗效,予以心理治疗、脑电生物反馈治疗、脑反射治疗、特殊工娱治疗等康复治疗,在综合治疗下,患者住院 90d 后病情稳定后出院,院外服药治疗。

随访:患者出院后每隔 1 月复查,第 1 次复查时病情较稳定,偶尔出现多疑症状,在家规律服药;第 2 次复查时病情未再有多疑症状;后多次复查病情稳定,继续随诊。



注:A. 体检示颈背部暗红褐色皮赘;B. 体检示面部堆积性绿豆至花生大小暗紫红色结节;C. CT 示脑实质、侧脑室旁室管膜下散在小斑点状高密度影;D-F. 双侧肾脏肿大,其内密度不均,可见脂肪密度区,肾脏内部结构紊乱,肝脏内见圆形低密度灶,脾增大。

图 1　患者检查结果

2　病例讨论

2.1　病例特点

本例患者出生时便有轻微面部皮肤改变,随年龄的增长,面部血管纤维瘤大小和数目逐年增加。自幼生长发育正常,8 岁上学,成绩一般,初中文化,智力测查显示临界智力,智力低下不明显。本例家族中无类似疾病史,属散发病例。在 20 多年面部皮肤改变基础上出现明显精神障碍而首次就诊,诊断为精神分裂症。20 多年后因精神症状波动再次入院,完善相关辅助检查及查体识别面部血管纤维瘤、皮质及室管膜下结节、智力低下、甲状腺及肝肾部位错构瘤等 TSC 典型临床特征,否认癫痫病史,精神症状突出表现为情感和行为障碍,本次确诊为躯体性疾病(TSC)所致的精神障碍。患者临床特征典型,暂未出现癫痫、室管膜下巨细胞星形细胞瘤(SEGAs)及其他严重并发症。经治疗后病情稳定,患者及家属对现阶段治疗效果满意,

考虑到经济因素拒绝行基因检测。本例患者继续予以利培酮改善精神症状，应长期随访，定期监测相关功能指标（血尿常规、肝肾功能等）及辅助检查（心电图、脑电图、智力测查量表、腹部彩超及 MRI、甲状腺彩超、颅脑 CT 及 MRI 等）。目前患者预后尚可，若出现 TSC 严重并发症（SEGAs、频发性癫痫、肾错构瘤破裂出血、严重攻击及自伤自杀行为），则预后较差。

2.2 误诊原因分析

1）对本病认识不足。本例患者自幼面部有红色血管纤维瘤，逐年缓慢增长，未有躯体不适，未引起患者、患者家属及临床医师重视；2）智力低下表现不突出。患者自幼生长发育正常，8 岁上学，成绩一般，初中文化，性格内向，智力测试分数稍低于正常水平，但日常中表现不明显；3）对于 TSC 的系统监测不够。患者门诊就诊时很少评估神经精神特征，特别是 TSC 相关的神经精神障碍筛查；4）影像学检查手段不足。本例患者 20 余年前首次因“多疑、言行紊乱 1 年，加重 10d”入院就诊，当时胸片正常，未进一步行彩超、核磁共振及螺旋 CT 检查；5）诊断思维局限。本例家族中无类似疾病史，属散发病例，面部血管纤维瘤 20 余年，逐渐发现神经精神系统、甲状腺、肺部、肝脏、肾脏等多系统器官损害，无癫痫发作史，精神症状突出表现为思维、情感和行为障碍，曾误诊为精神分裂症；6）临床随访管理不够。患者此次就诊距首次就诊时隔 20 余年，在此期间患者复诊资料部分缺失，病情变化情况亦未知。

3　文献复习

3.1 TSC 发病机制

TSC 又称 Bourneville 病是一种罕见的遗传性疾病[1-2]，约 30%TSC 病例以常染色体显性遗传方式遗传，约 70%病例为自发突变所致。研究显示国外新生儿发病率约为 1/10000～1/6000，成年人发病率约为 1/8000，无明显种族性别差异[3]。

3.2 TSC 临床表现

TSC 临床表现多样，以皮肤、中枢神经系统、心肺、视网膜及肾脏等多器官系统错构瘤及良性肿瘤性病变为主要特点。1）中枢神经系统受累。几乎所有患者中枢神经系统受累，癫痫是 TSC 累及神经系统时最常见的症状，包括婴儿痉挛、强直性阵挛发作和其他类型的癫痫发作，文献报道 TSC 相关性癫痫发生率为 80%[4]，常为首发症状和首诊原因，超过 80%患者于 3 岁之前发病，且发病时间越早，对患者智力影响越大。婴儿痉挛是一种严重的癫痫发作形式，4～6 个月龄为发病高峰，轻微的早期局灶性癫痫发作，如影响面部或四肢的单侧强直或阵挛现象，强直性眼球偏斜，转头和单侧痉挛等可能无法识别，直到出现更多明显的婴儿痉挛[5]，随后可出现其他类型的癫痫发作。中枢神经系统的神经病理表现包括皮质或皮质下结节、室管膜下结节（SENs）、SEGAs 和白质迁移线（即心室周围区域与皮质表面之间可放射性检测到的异型白质线）[2]。2）皮肤改变。以面部血管纤维瘤最有特征，常在幼儿期发病，年龄在 2 至 5 岁之间，多呈对称分布。最常以丘疹的形式出现在颧骨及口腔周围的面部区域[6]，随年龄增长而增大。3）肾脏受累。肾脏受累以肾血管平滑肌脂肪瘤（AML）最多见，即肾错构瘤，通常是多发性和双侧性的，发病率高达 50%～70%，可导致腰部疼痛、血尿和自发性出血等。4）累及心肺。肺淋巴血管平滑肌瘤（LAM）较为罕见，是 TSC 的一种严重并发症，通常只对成年女性有临床意义。心脏损害主要为心脏横纹肌瘤，最早可以通过胎儿超声在怀孕 20～30 周时被发现，对高度怀疑 TSC 的患者应及早行心脏 B 超检查。TSC 还可损害其他器官组织如肝脏、口腔、眼、骨骼、子宫等，但一般症状较轻。5）神经—精神—行为表现异常。除 TSC 的身体表现外，约 90%的 TSC 患者还可能表现出行为、精神、智力、学业、神经心理学及社会心理困难[2,7]。在为修订 TSC 的诊断标准及监测和管理准则而设立的 2012 年国际 TSC 方案共识会议上，神经精神病学小组将“TAND”（TSC 相关神经精神障碍）作为一个总括术语，包括神经发育、行为、精神及与 TSC 有关的心理社会困难[7-8]。TAND 涵盖各个研究水平的一系列神经精神病表现[2,7-8]，包括行为水平（例如睡眠问题、抑郁情绪及攻击性行为等）、精神病学水平、智力水平、学业水平（学习障碍，例如阅读或数学困难）和社会心理水平（例如自尊，家庭困难）[2,7,9]。精神病学水平：精神疾病是根据精神障碍诊断与统计手册第五版（DSM-5）[10]及国际疾病和相关健康问题的统计分类第 10 版（ICD-10）[11]定义的，包括自闭症谱系障碍（ASD）、注意缺陷多动障碍（ADHD）、焦虑障碍、抑郁障碍及其他精神病[2,8,12]。迄今为止，大多数与 TAND 的证

据来自小型研究和病例报告,而对成人 TAND 知之甚少。文献显示,在 TSC 中精神病性疾病报告率一直较低[13]。智力水平:智力是由智力商(IQ)型测试定义的能力,研究指出,约 50%的 TSC 患者出现智力残疾(intellectual disability,ID)。根据 DSM-5/ICD-10,智力能力分为正常(IQ>70)、轻度 ID(IQ51~70)、中度 ID(IQ36~50)、重度 ID(IQ20~35)和极重度 ID(IQ<20)[10-11]。一项大规模多中心国际 TOSCA(TuberOus SClerosis registry to increase disease Awareness)自然历史研究数据显示,44.4%的参与者具有正常的智力能力,而轻度、中度、重度和极重度 ID 的参与者比率分别为 28.1%、15.1%、9.3%和 3.1%[14]。国外研究显示:TSC 患者的平均智商(IQ=93.6)在正常范围内,比非 TSC 者(IQ=105.6)低约 12 个点,以正态分布的形式向下减退[15]。TSC 的神经和精神特征导致最大的疾病负担[2,16-17]。

3.3 TSC 最新诊断

根据 2012 年最新修订的 TSC 诊断标准,TSC 的诊断主要依据临床诊断和基因诊断[12]。临床诊断依靠临床特征,临床特征仍然是诊断的主要手段,包括 11 个主要特征和 6 个次要特征[12],主要特征:1)色素脱失斑(数目≥3 个,直径至少 5mm);2)血管纤维瘤(数目≥3 个)或头部纤维斑块;3)甲周纤维瘤(数目≥2 个);4)鲨革斑;5)多发性视网膜错构瘤;6)皮质发育不良,包括皮质结节和脑白质放射状迁移线;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)肺淋巴血管肌瘤病;11)平滑肌脂肪瘤(数目≥2 个)。次要特征:1)“斑驳样”皮损;2)牙齿釉质凹陷(数目>3 个);3)口内纤维瘤(数目≥2 个);4)视网膜色素减退斑;5)多发肾囊肿;6)非肾错构瘤。具有 2 个主要特征或 1 个主要特征和 2 个次要特征者即可确诊,如只有 LAM 和 AML 两个主要的临床特征,没有结合其他特征,则不符合明确诊断的标准;具备 1 个主要特征或 2 个(或以上)次要特征者为疑似患者[12]。

3.4 TSC 治疗方案

TAND 的发病率很高,但国外多项调查研究显示,只有 20%的 TSC 患者接受过 TAND 的评估或治疗,这表明存在很大的评估和治疗差距[9-10,13]。在 TOSCA 研究中发现了大量未报告或缺失的数据,Kingswood 等[13]认为 TOSCA 中发现的报告率低表明即使在 TOSCA 参与中心中,TAND 表现通常也未得到充分认识和治疗。

国际共识会议推荐雷帕霉素作为大于 3cm 的 AML 最有效的一线治疗,并作为不适合手术(例如麻醉禁忌、切除可能性低、双侧 SEGA 等情况)的治疗方案[8]。目前,TSC 伴精神障碍者尚无特异性治疗手段,可根据不同精神症状选用相应抗精神病药物治疗以缓解精神症状。

3.5 TAND 早期识别

TAND 代表了 TSC 中多发,通常需要被识别或处理的一系列精神心理行为表现,TAND 的早期识别很重要。研究表明 TAND 很常见,可能在 TSC 中未被诊断。在一项试点研究中,开发并验证了一种名为 TAND 检查表的简单工具[9],该工具可以为医疗保健专业人员评估 TSC 患者的神经精神困难提供方便的指导[2,7,9]。TAND 检查表是 TAND 筛查有效且准确的临床工具,因此,它的使用应该在临床实践中广泛实施。2012 年 TSC 监测和管理准则建议所有 TSC 患者都应该至少每年接受 TAND 的筛查[8]。使用 TAND 检查表对 TAND 进行年度筛查的策略可能是满足 TSC 患者及其家人对 TAND 需求的简单有效的方法。TAND 检查表包括 7 个基本项目:关于当前功能水平的项目(3 项)、关于引起关注的行为的项目(19 项)、精神诊断(6 项)、感知智力残疾(3 项)、学业困难(4 项)、神经心理学技能(6 项)和心理社会功能(3 项)[18]。

4 小结

TSC 进展缓慢,常累及多器官系统且临床表现复杂,对 TAND 普遍认识不足,因而经常被误诊、漏诊,导致明显的诊断及治疗差距。因此,当临床上遇到幼年出现面部血管纤维、色素脱失斑或者鲨革斑等典型 TSC 面部皮肤改变的患者时,应注意是否合并癫痫、智力减退等 TSC 特征性表现,在生长发育过程中应当注意是否出现幻觉、妄想、孤僻、懒散等精神症状,并对患者进行全面而详细的体格检查及相关辅助检查,重点筛查颅脑、皮肤、肾脏、心脏、肝脏和眼等 TSC 易受累组织器官。若发现 SENs、SEGAs、LAM、肝肾 AML、面部血管纤维瘤或心脏横纹肌瘤等改变,则高度怀疑 TSC;若出现精神症状,则高度怀疑 TSC 所致的精神障碍。要提高临床医师、患者及患者家属对 TSC 的认识,同时

临床医师应加强对门诊就诊患者神经精神特征的评估,打破诊断思维局限,注重对 TSC 特征性临床特征的早期识别及 TSC 的早期诊断,有助于减少误诊、漏诊。

参考文献:

[1] Alsowat D, Zak M, McCoy B, et al. A review of investigations for patients with tuberous sclerosis complex who were referred to the tuberous sclerosis clinic at the hospital for sick children: identifying gaps in surveillance [J]. Pediatr Neurol, 2020, 102: 44-48. DOI: 10. 1016/j. pediatrneurol. 2019. 06. 018.

[2] Curatolo P, Moavero R, de Vries PJ. Neurological and neuropsychiatric aspects of tuberous sclerosis complex [J]. Lancet Neurol, 2015, 14(7): 733-745. DOI: 10. 1016/S1474-4422(15)00069-1.

[3] DiMario FJ Jr, Sahin M, Ebrahinmi-Fakhari D. Tuberous sclerosis complex[J]. Pediatr Clin North Am, 2015, 62(3): 633-648. http://dx. doi. org/10. 1016/j. pci. 2015. 03. 005.

[4] Rosser T. Neurocutaneous disorders [J]. Continuum (Minneap Minn), 2018, 24(1, Child Neurology): 96-129. DOI: 10. 1212/CON. 0000000000000562.

[5] Saxena A, Sampson JR. Epilepsy in tuberous sclerosis: phenotypes, mechanisms, and treatments [J]. Semin Neurol, 2015, 35(3): 269-276. DOI: 10. 1055/s-0035-1552616.

[6] Jacks SK, Witman PM. Tuberous sclerosis complex: an update for dermatologists [J]. Pediatr Dermatol, 2015, 32(5): 563 - 570. DOI: org/10. 1111/pde. 12567.

[7] de Vries PJ, Whittemore VH, Leclezio L, et al. Tuberous sclerosis associated neuropsychiatric disorders (TAND) and the TAND Checklist[J]. Pediatr Neurol, 2015, 52(1): 25-35. DOI: 10. 1016/j. pediatrneurol. 2014. 10. 004.

[8] Krueger DA, Northrup H. Tuberous sclerosis complex surveillance and management: recommendations of the 2012 international tuberous sclerosis complex consensus conference[J]. Pediatr Neurol, 2013, 49(4): 255-265. DOI: 10. 1016/j. pediatrneurol. 2013. 08. 002.

[9] Leclezio L, Jansen A, Whittemore VH, et al. Pilot validation of the tuberous sclerosis-associated neuropsychiatric disorders (TAND) checklist[J]. Pediatr Neurol, 2015, 52(1): 16-24. DOI: 10. 1016/j. pediatrneurol. 2014. 10. 006.

[10] American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders[M]. 5th ed. Arlington, Virginia: American Psychiatric Publishing, 2013.

[11] World Health Organization. ICD-10: international statistical classification of diseases and related health problems [M]. 2nd ed. Geneva: World Health Organization, 2004.

[12] Northrup H, Krueger DA. Tuberous sclerosis complex diagnostic criteria update: recommendations of the 2012 international tuberous sclerosis complex consensus conference[J]. Pediatr Neurol, 2013, 49(4): 243-254. DOI: 10. 1016/j. pediatrneurol. 2013. 08. 001.

[13] Kingswood JC, d'Augères GB, Belousova E, et al. TuberOus SClerosis registry to increase disease Awareness (TOSCA)-baseline data on 2093 patients[J]. Orphanet J Rare Dis, 2017, 12(1): 2. DOI: 10. 1186/s13023-016-0553-5.

[14] de Vries PJ, Belousova E, Benedik MP, et al. TSC-associated neuropsychiatric disorders (TAND): findings from the TOSCA natural history study[J]. Orphanet J Rare Dis, 2018, 13(1): 157. DOI: 10. 1186/s13023-018-0901-8.

[15] Joinson C, O'Callaghan FJ, Osborne JP, et al. Learning disability and epilepsy in an epidemiological sample of individuals with tuberous sclerosis complex[J]. Psychol Med, 2003, 33(2): 335-344. DOI: 10. 1017/s0033291702007092.

[16] Hallett L, Foster T, Liu Z, et al. Burden of disease and unmet needs in tuberous sclerosis complex with neurological manifestations: systematic review[J]. Curr Med Res Opin, 2011, 27(8): 1571-1583. DOI: 10. 1185/03007995. 2011. 586687.

[17] Rentz AM, Skalicky AM, Pashos CL, et al. Caring for children with tuberous sclerosis complex: what is the physical and mental health impact on caregivers[J]. J Child Neurol, 2015, 30(12): 1574-1581. DOI: 10. 1177/0883073815575364.

[18] Leclezio L, de Vries PJ. Advances in the treatment of tuberous sclerosis complex [J]. Curr Opin Psychiatry, 2015, 28(2): 113-120. DOI: 10. 1097/YCO. 0000000000000136.

(收稿日期　2019-10-20)
(本文编辑:甘慧敏)