

超声联合磁共振成像对结节性硬化的产前诊断

蒲杨梅 康敏 马淑珍 宋燕 王齐艳*

(四川省妇幼保健院 放射科, 四川 成都 610000)

【摘要】 **目的** 探讨胎儿结节性硬化(tuberous sclerosis, TSC)的超声及磁共振成像影像特点,以提高对 TSC 的认知及产前诊断准确率。**方法** 回顾性磁共振成像分析 2016 年 10 月-2021 年 6 月在四川省妇幼保健院经影像及临床确诊的 38 例结节性硬化胎儿的临床资料、超声及胎儿磁共振成像的影像学特点。**结果** ①18 例 TSC 胎儿在头颅 MRI 上具有特征性的侧脑室室管膜下及双侧大脑皮层、皮层下多发异常信号结节,其中 5 例合并胎儿心脏超声高回声结节;②13 例 TSC 胎儿在头颅 MRI 上具有双侧脑室室管膜下多发异常信号结节,13 例均合并胎儿心脏超声心室或室间隔或心房内类圆形/椭圆形均质高回声结节;③7 例 TSC 胎儿在头颅 MRI 上具有双侧脑室室管膜下多发异常结节信号,5 例伴皮肤牛奶咖啡斑,1 例出生后面部血管纤维瘤,1 例伴基因 TSC2 突变。**结论** 胎儿侧脑室多发结节、大脑皮层及皮层下多发结节、心脏横纹肌瘤等影像学特点,对产前诊断胎儿结节性硬化具有重要价值;超声与磁共振成像的联合应用明显提高产前 TSC 的诊断准确率。

【关键词】 结节性硬化; 横纹肌瘤; 磁共振成像

【中图分类号】 R714.53 **【文献标识码】** A

Prenatal diagnosis of nodule sclerosis by ultrasound and magnetic resonance

Pu yang-mei, Kang min, Ma shu-zhen, Song yan, Wang qi-yan.

Department of Radiology of Sichuan Maternal and Child Health Hospital (Chengdu 610000, Sichuan Province, China)

Corresponding Author: Wang qi-yan, E-mail: 843480403@qq.com

【Abstract】 **Objective** To investigate the ultrasound and magnetic resonance imaging characteristics of fetal nodular sclerosis (tuberous sclerosis, TSC) to improve the accuracy of TSC cognition and prenatal diagnosis. **Methods** The clinical data, ultrasound and fetal MRI imaging characteristics of 38 children diagnosed in Sichuan Maternal and Child Health Hospital from October 2016 to June 2021 were retrospectively analyzed. **Results** ① 18 children with TSC had characteristic lateral ventricular ventricular submembrane and bilateral cortex and subcortex on skull MRI, Five of them were combined with fetal heart ultrasound high-echo nodules; ② 13 children with TSC had multiple abnormal nodule signals in the subbiventricular tubular membrane on the skull MRI, All 13 cases were combined with fetal cardiac ultrasound ventricular or ventricular interval or atrial circular / elliptical homogeneous high echo nodules; Seven ③ children with TSC had multiple abnormal nodule signals on the skull MRI, Five cases with skin milk and coffee spots, One case was born with a facial hemangioma, One case accompanied the gene TSC2 mutation. **Conclusion** The imaging characteristics of multiple fetal lateral ventricle nodules, cerebral cortex and subcortex multiple nodules, and cardiac rhabdomyoma are of important value to the prenatal diagnosis of fetal nodular sclerosis.

【Key words】 nodular sclerosis; MRI; rhabdomyoma

DOI: 10.13470/j.cnki.cjpd.2023.01.008

* 通信作者:王齐艳,Email: 843480403@qq.com

结节性硬化症(TSC)是胎儿早期细胞分化、增殖及迁移障碍,累及多器官多系统的常染色体显性遗传性疾病。其特征性表现是多器官广泛存在良性错构瘤。大多数TSC患者合并癫痫、智力障碍等中枢神经系统病变,预后较差且具有遗传倾向^[1],故产前的准确诊断尤为重要。目前产前TSC诊断主要以超声为主,但超声在胎儿神经系统病变的检出率极其有限,同时国内妇幼体系中胎儿MRI检查亦未能广泛普及使用,导致大量TSC患者未能在产前得到明确诊断。本文回顾性分析经我院确诊的38例TSC胎儿的超声及磁共振成像资料,探讨不同影像学检查的临床价值及其相应的影像学特征,以期提高对本病的认识及产前诊断准确率。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性分析2016年2月至2021年6月期间在我院行胎儿心脏超声及胎儿磁共振成像检查且经临床及病理确诊为TSC的38例患者的影像学资料。38例孕妇年龄范围18~37岁(平均年龄28.3岁),孕周范围25~35周,平均孕周(31.3±2)周。38例孕妇均因超声发现胎儿心脏或胎儿头颅异常,进而行胎儿头颅和(或)心脏MRI检查。其中30例孕妇选择引产,8例孕妇选择继续妊娠,出生后随访至6~12月。孕妇产前超声及胎儿MRI均签署知情同意书,胎儿引产后尸体解剖均通过医院伦理医学会。

1.2 检查方法 超声筛查38例患者孕期存在心脏肿块或/和侧脑室增宽、透明隔显示不清、后颅窝池增宽、侧脑室旁高回声等均行孕期胎儿头颅MRI检查。超声检查设备为Siemens 2000超声检查仪,凸探头频率为2.0~6.0MHz,腔内探头频率4.0~9.0MHz,主要检查部位是胎儿头颅及胎儿心脏。MRI扫描设备为GE Signa HDX 1.5T,孕妇取仰卧位或侧卧位,选择头先进,腹部采用相控阵体表线圈。扫描序列定位为先对孕妇进行横轴位、冠状位、矢状位的定位扫描,用以判断作为后一次扫描的定位参考,以保证胎儿体位改变时能及时重新精准定位胎位。而后对胎头行矢、冠、轴三方位扫描,扫描过程中以前一次所采集的图像。具体扫描序列参数

如下:①单激发快速自旋回波(SSFSE)T2WI,层厚3mm,层间距0mm,视野260mm×260mm,TE100ms,TR1800ms,翻转角150°,矩阵256×256。②真实稳态进动序列(Fiesta),层厚3mm,层间距0.6mm,视野272mm×272mm,TE1.4ms,TR3.5ms,翻转角90°,矩阵224×224。③快速小角度激发梯度回波序列(FLASH)T1WI,层厚4mm,层间距1mm,TR155ms,TE4.2ms。横断面DWI(b值600),TE73ms,TR4400ms。扫描时间约10~15min。

1.3 图像分析 所有患者的超声和MRI影像学资料均由3位长期从事胎儿影像诊断工作的高年资医师及1位高年资住院医师共同参与阅片,2位高年资医师负责图像的分析工作(有争议者3位医师协商达成共识),住院医师负责图像记录及追踪临床及病理结果。在全面观察分析图像的基础上,重点观察:①胎儿颅内病灶的部位、大小、信号、数目;②胎儿心脏内病灶部位、大小、数目;③全身各系统情况(皮肤、口腔、眼眶、肺部及腹部实质脏器等)。

1.4 诊断标准(2012年TSC国际诊疗共识)

1.4.1 基因诊断指标 基因检测发现TSC1或TSC2基因致病性突变即明确诊断;但存在10%~25%的TSC患者经常规基因检测为阴性结果,故基因检查不符时可根据临床诊断标准诊断结节性硬化^[2]。

1.4.2 临床诊断指标 主要特征:①色素脱失斑(≥3个,直径≥5mm);②面部血管纤维瘤(≥3个)或头部纤维斑块;③指(趾)甲纤维瘤(≥2个);④牛奶咖啡样斑;⑤多发性视网膜错构瘤;⑥皮质发育不良(包括皮质结节和白质放射状移行线);⑦室管膜下结节;⑧室管膜下巨细胞型星形细胞瘤(SEGA);⑨心脏横纹肌瘤;⑩肺淋巴管肌瘤病;肾血管平滑肌脂肪瘤。次要特征:①“斑斓”样皮肤损害;②牙釉质点状凹陷(>3个);③口腔内纤维瘤(≥2个);④视网膜色素脱失斑;⑤多发性骨囊肿;⑥非肾脏错构瘤。具备2项主要特征,或者具备1项主要特征和2项次要特征,确诊为结节性硬化症;具备1项主要特征,或2项次要特征,疑诊为结节性硬化症^[3]。上述①②③④⑤主要特征在胎儿期无法评估,故胎儿期结节性硬化的诊断指标主要为心脏横纹肌瘤、侧脑室室管膜下、大脑皮层及皮下多发异常信号结节^[8]。

2 结果

2.1 TSC 的一般临床资料 38 例孕妇年龄范围 18~37 岁,平均年龄 28.3 岁。孕周范围 25~35 周,平均孕周(31.3±2)周,6 例确诊妊娠糖尿病、10 例确诊妊娠高血压,22 例孕期无特殊。临床诊断结果侧脑室室管膜下、大脑皮层/皮层下异常信号结节合并胎儿心脏超声高回声结节 5 例,产前咨询后引产;侧脑室室管膜下及大脑皮层/皮层下结节信号但胎儿心脏阴性 13 例,12 例引产,1 例出生后 1 年随访合并肾脏小结节;侧脑室室管膜下异常信号结节及合并胎儿心脏超声高回声结节 13 例,产前咨询后 13 例均引产;胎儿期侧脑室室管膜下多发异常信号

结节但胎儿心脏阴性 7 例,出生后 6-12 个月随访合并皮肤牛奶咖啡斑 5 例、合并面部血管纤维瘤 1 例、合并基因 TSC2 突变 1 例。38 例患者中 15 例产前羊穿进行遗传学检查,1 例出生后遗传学检查, TSC1 基因杂合突变 6 例, TSC2 杂合突变 7 例,基因阴性 3 例。

2.2 超声及 MRI 影像表现

2.2.1 超声表现 心脏超声 38 例胎儿,心脏内高回声肿块 18 例,心脏阴性 20 例。心脏肿块分别位于心室壁 8 例、室间隔 4 例、心室流出道 3 例、心房及心尖 3 例。肿块回声均呈均匀的稍高/高回声,圆形/椭圆形,边界清晰。肿块长径 0.5~1.6cm。肿块单发 12 例,多发 6 例。详见表 1 及图 1。

表 1 38 例结节性硬化的影像表现

影像表现	侧脑室结节 (n=38)	皮层及皮层下结节 (n=18)	心脏高回声 (n=18)
一般影像特点			
病灶长径 mm(P ₅₀)	2~15(6)	5~20(9)	5~16(10)
形态	圆形/类圆形(100%)	类圆形(61%)	椭圆形(55%)
边界	清晰(100%)	清晰(100%)	清晰(100%)
数量	多发(97%)	多发(100%)	多发(33%)
超声影像特点			
回声	侧脑室结节(16%)	皮层及皮层下结节(11%)	心室内高回声肿块(100%)
MRI 影像特点			
T1WI	高信号(87%)、等信号(13%)	高信号(100%)	等信号(100%)
T2WI	低信号(100%)	低信号(100%)	高信号(100%)
DWI	等信号(47%)、稍高信号(53%)	等信号(72%)、稍高信号(28%)	/

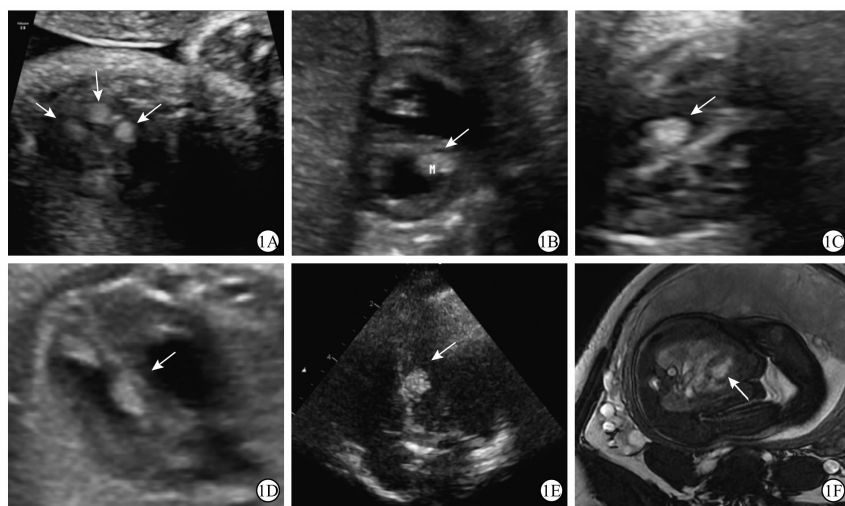


图 1 胎儿心脏超声及心脏 MRI 检查

A: 孕 33⁺¹周右室壁上多发高回声肿块附着,大者大小约 0.6cm×0.5cm×0.6cm; B: 孕 32 周右室壁上高回声肿块,大小约 0.3cm×0.2cm×0.3cm; C: 孕 32⁺³周右心室高回声肿块,大小约 0.5cm×0.3cm×0.4cm; D: 孕 31 周室间隔左室面多发高回声肿块附着,较大者 0.7cm×0.4cm×0.6; E: 出生后 6 月随访发现心脏左室高回声肿块,大小 1.2cm×0.8cm×0.9cm; F: 孕 32 周心脏 MRI 示左心室稍高信号肿块(如箭头所示)

2.2.2 MRI表现 头颅MRI检查38例,心脏MRI检查2例;双侧脑室异常信号结节38例,单发1例、多发37例,主要位于双侧脑室体部及后角、后角区;皮层及皮层下结节18例,均为多发,主要位于

额顶叶(16/18)、颞叶(2/18);心脏结节2例,1例单发、1例多发,均位于左心室。MRI信号特点详见表1及图2~图5。

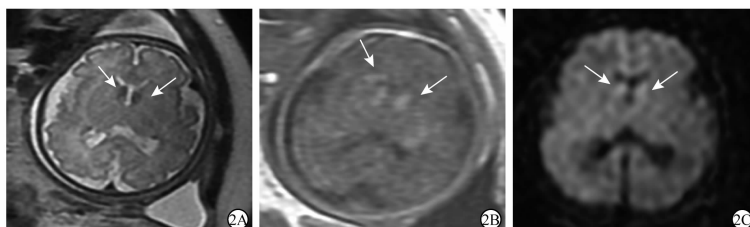


图2 A-C:孕32+1周 轴位 T2WI、T1WI及 DWI,双侧脑室体部及三角区、右额叶、左侧丘脑多发异常信号结节,T2WI相对低信号,T1WI及 DWI呈稍高信号(ADC值无减低),边界清晰

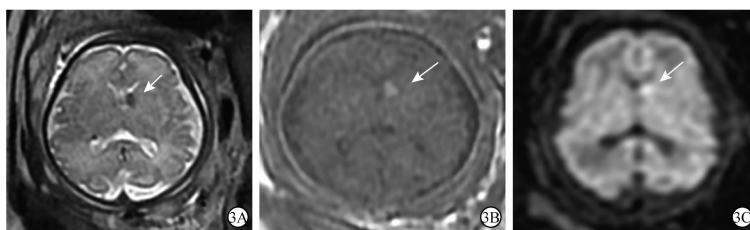


图3 A-C:孕33周 轴位 T2WI、T1WI及 DWI,左侧脑室体部及右侧脑室三角区异常信号结节,T2WI低信号,T1WI及 DWI稍高信号



图4 A-C:孕30+3周 轴位及矢状 T2WI、轴位 T1WI,双侧脑室体部及右侧额叶多发异常信号结节,T1WI高/T2WI信号

3 讨论

3.1 临床特点及发病机制 结节性硬化是一种少见的由 *TSC1* 或 *TSC2* 基因突变引起的常染色体遗传的神经皮肤综合征;以胎儿早期细胞分化、增殖及迁移障碍为病理基础,累及大脑、心脏、肾脏及眼睛等多器官。其特征性表现是多器官广泛存在良性错构瘤。据国内外文献报道,*TSC* 发病率约 1/20 000—1/8500,约 35% 具有家族遗传倾向,65% 为散发^[4,17,20]。*TSC* 的临床三联征于 1908 年首次提出,主要表现为皮脂腺瘤、智力减退及癫痫。根据 2012 年国际 *TSC* 诊疗指南;*TSC* 尚无法根治,目前以对症处理为主^[5]。*TSC1* 或 *TSC2* 基因主要编码错构

瘤蛋白和马铃薯球蛋白,合成 *TSC* 蛋白复合物;当 *TSC* 基因发生突变时,*TSC* 复合物减少,对 *mTOR* 通路的抑制作用减弱,导致全身细胞增殖加快、凋亡减少,继而堆积形成多器官多系统错构瘤^[6]。*TSC* 表型多样,累及器官范围及严重程度个体化差异明显。有研究表明 *TSC2* 杂合突变比 *TSC1* 更常见,更亦合并严重心力衰竭,预后相对差^[7]。

3.2 产前特征性影像学表现 国内外文献报道胎儿期结节性硬化诊断标准主要为心脏横纹肌瘤、侧脑室室管膜下、大脑皮层及皮下多发异常信号结节^[8,16,18-20]。①心脏横纹肌瘤主要由变性的肥大横纹肌细胞构成,内伴索条状血管及纤维等间质结构,“蜘蛛样细胞”为其特征性镜下表现^[9]。本文心脏横

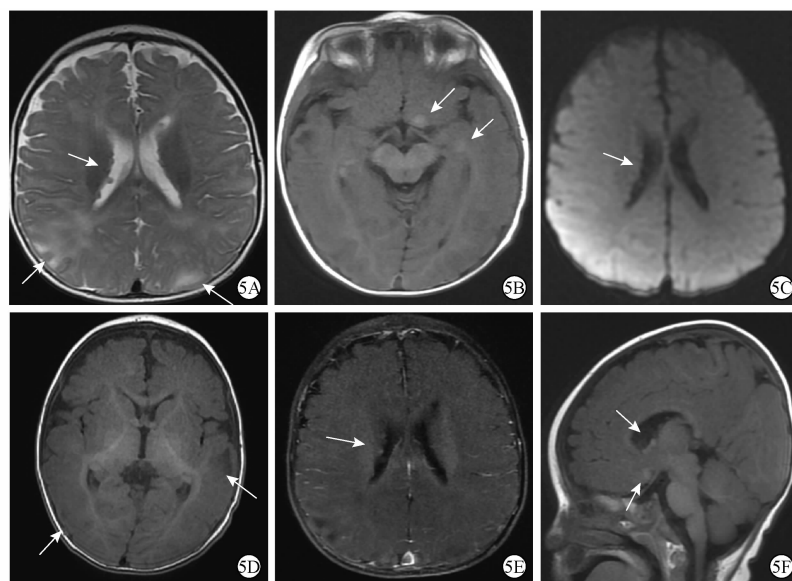


图 5 男 结节性硬化 出生后 12m 随访

- A: 双脑室体部多发稍低信号结节, 右侧额叶及双侧顶叶多发斑片状稍高信号(轴位 T2WI);
 B: 左侧额叶及双侧海马区结节样稍高信号(轴位 T1WI); C: 双侧脑室结节呈等信号, 未见扩散受限(轴位 DWI);
 D: 双侧额部病灶呈斑片状稍低信号(轴位 T2-Flair); E: 侧脑室结节及额、顶叶病灶均未见强化(轴位 T1+C);
 F: 额叶及侧脑室多发结节状稍高信号(矢状位 T1WI)

纹肌瘤对应的超声表现为实性高回声肿块, 边界清晰, 形态规则, 大小不一; 根据病灶大小和/或部位, 胎儿可(或无)合并明显的心脏血流动力学改变。胎儿期心脏横纹肌瘤对心脏功能影响较小, 出生后合并心脏并发症亦罕见; 与国内外报告案例相仿^[10]。本组病例中多发心脏横纹肌瘤相对常见, 据文献报道心脏横纹肌瘤的多发性与 TSC 基因突变密切相关, 本组 13 例 TSC 基因突变阳性的胎儿心脏横纹肌瘤约 85% 为多发, 与文献报告一致^[11]。②侧脑室室管膜下多发异常信号结节; 其病理基础为神经胶质增生, 质地较硬, 可合并钙化。本组病灶多发为主, 大小不一, 中位直径约 0.4cm~0.6cm; 好发部位为侧脑室体部及三角区。病灶磁共振成像信号均匀, T1WI 呈稍高信号, T2WI 呈相对低信号, DWI 呈等/稍高信号, 边界清晰, 部分病例可合并侧脑室增宽; 与文献报道基本相符^[12]。该影像特点需要与灰质异位结节鉴别。③皮层及皮层下异常信号结节; 是结节性硬化中最具特征性的影像学表现^[13]。其病理特点与上述室管膜下结节相仿, 故影像特点亦相仿。MRI 表现为信号均匀的 T1WI 高/T2WI 低信号, 边界清晰, DWI 呈等/稍高信号(相应 ADC

值可轻度减低); 本组病例皮层及皮层下结节多发为主、主要分布于额顶叶; 与文献报道基本相符^[14]。

3.3 超声与 MRI 的联合诊断 MRI 具有优良的软组织对比度、显示解剖结构好、能够反映病理组织学特性等优势; 其中枢系统病变的检出率、诊断及鉴别诊断上优势尤为明显, 是目前颅内病变的首选影像学检查方法^[15]。本组病例 MRI 对神经系统病变的检出率为 100%, 其中检查出侧脑室结节 38 例、皮层及皮层下结节 18 例; 而孕中期产前超声筛查对神经系统病变的检出率仅为 18% (7/38)。故发现心脏高回声结节时均应行胎儿头颅 MRI 检查, 以便进一步明确诊断。本组心脏超声及神经系统超声(3 个主要征象)均阴性的胎儿 15 例, 单纯超声筛查漏诊率较高; 故推荐高危妊娠的孕晚期胎儿进行颅脑 MRI 检查。MRI 在中枢神经系统的优势不言而喻, 但对心脏病变的检出率却非常有限; 故产前 MRI 及心脏超声的联合诊断可明显提高结节性硬化的临床诊断准确率, 进而实现优生优育。

综上胎儿期结节性硬化的临床诊断主要为心脏横纹肌瘤、室管膜下结节、脑皮层及皮层下结节。对于可疑 TSC 病例, 应产期超声与 MRI 联合应用, 部

分无法通过临床确诊病例应进一步基因检查;进而提高产前 TSC 的诊断准确率。

本次研究存在一定的局限性,第一:侧脑室结节、皮层及皮层下结节、心脏高回声结节大多数无明确的病理结果,仅为临床确诊和(或)基因诊断确诊病例。第二:本组纳入病例数相对较少,且晚孕期胎儿占比高(约 95%),中孕期相对较少,这一现象与我国胎儿心脏系统筛查时间段(28~32 周)有关。第三:本次病例未统计 TSC 家族史。在以后的研究中,随着产前筛查及影像技术的进一步发展,相信 TSC 的产前精确诊断将会达到一个新的高度。

参 考 文 献

- [1] DRAGOUMI P, O'CALLAGAN F, ZAFEIRIOU DI. Diagnosis of tuberous sclerosis complex in the fetus[J]. Eur J Paediatr Neurol, 2018,22(6):1027-1034.
- [2] ROACH ES, SPARAGANA SP. Diagnosis of tuberous sclerosis complex[J]. J Child Neurol,2004 ,(9):643-649.
- [3] 刘智胜. 结节性硬化症的临床特点与诊断进展[J]. 中华实用儿科临床杂志,2015,30(24):1845-1847.
- [4] JAVAID A,SHABBIR Z, DIN IU. Tuberous Sclerosis[J]. J Pak Med Assoc, 2019, 69(3):445.
- [5] YATES JR, CATHY MACLEAN, J NICHOLAS P HIGGINS, et al. Tuberous Sclerosis 2000 Study Group. The Tuberous Sclerosis 2000 Study: presentation, initial assessments and implications for diagnosis and management [J]. Arch Dis Child,2011,96(11):1020-1025.
- [6] TUTSCHEK B, K MAYER, A RAUCH, et al. Fetal tuberous sclerosis and diagnosis of paternal gonadal mosaicism [J]. Ultrasound Obstet Gynecol,2020,55(5):691-692.
- [7] KANEDA M. Tuberous Sclerosis Complex[J]. Brain Nerve, 2019; 71(4):374-379.
- [8] 刘朵朵,仲津漫,李晓会,等. 结节性硬化症的临床特征及影像学诊断[J]. 西安交通大学学报(医学版),2021,42(3):433-437.
- [9] GU XY, LING HAN, JIAN CHEN, et al. Antenatal screening and diagnosis of tuberous sclerosis complex by fetal echocardiography and targeted genomic sequencing [J]. Medicine (Baltimore),2018,97(15):e0112.
- [10] 赵艳春,翁宗杰,吕国荣,等. 超声、MRI 联合 TSC 基因检测评估胎儿心脏横纹肌瘤[J]. 中国超声医学杂志,2020,36(12):1108-1111.
- [11] SALUSSOLIA CL, KATARZYNA KLONOWSKA, KWIATKOWSKI DJ, et al. Genetic Etiologies, Diagnosis, and Treatment of Tuberous Sclerosis Complex[J]. Annu Rev Genomics Hum Genet,2019,31(20):217-240.
- [12] GELOT AB, Alfonso Represa. Progression of Fetal Brain Lesions in Tuberous Sclerosis Complex[J]. Front Neurosci, 2020, 21(14):899.
- [13] HU S,DAOYH, WENZZ, et al. Tuberous sclerosis complex: Imaging characteristics in 11 cases and review of the literature[J]. J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci, 2016,36(4):601-606.
- [14] 潘玉纯,吴维青,罗彩群,等. 10 例结节性硬化症基因突变分析及产前诊断[J]. 中华医学遗传学杂志,2018,35(1):18-22.
- [15] ISAACS H. Perinatal (fetal and neonatal) tuberous sclerosis: a review[J]. Am J Perinatol,2009, 26(10):755-760.
- [16] PORTOCARRERO LKL, QUENTAL KN, SAMORANO LP,et al. Tuberous sclerosis complex: review based on new diagnostic criteria[J]. An Bras Dermatol,2018,93(3):323-331.
- [17] RANDLE SC. Tuberous Sclerosis Complex: A Review[J]. Pediatr Ann, 2017,46(4):e166-e171.
- [18] NADERI N, TIMOFTE I, MCCURDY MT, et al. Tuberous sclerosis complex: multisystem hamartomas [J]. BMJ Case Rep,2015, Free PMC article.
- [19] YATES JR,CATHY MACLEAN, HIGGINS JNP,et al. The Tuberous Sclerosis 2000 Study: presentation, initial assessments and implications for diagnosis and management [J]. Arch Dis Child,2011,96(11):1020-1025.
- [20] EBRAHIMI-FAKHARID, LILIAN LISA MANN, MARTIN PORYO,et al. Incidence of tuberous sclerosis and age at first diagnosis: new data and emerging trends from a national, prospective surveillance study[J]. Orphanet J Rare Dis,2018, 13(1):117.
- [21] MANN L, EBRAHIMI-FAKHARI D, HEINRICH B, et al. ESPED-Survey: TSC-disease in children and adolescents: preliminary results from a German epidemiological survey[J]. Wien Med Wochenschr. 2017,167(11-12):271-275.

(收稿日期:2022-04-24)

编辑:杨颖俊