

小儿结节性硬化症睡眠分析报道 1 例

郑 莉¹,许志飞²,倪 鑫³

(国家儿童医学中心 首都医科大学附属北京儿童医院 1. 耳鼻咽喉头颈外科睡眠中心; 2. 呼吸科; 3. 耳鼻咽喉头颈外科, 北京 100045)

中图分类号:Q343 文献标识码:D [中国耳鼻咽喉颅底外科杂志,2017,23(6):586–588,598]

结节性硬化症 (tuberous sclerosis complex, TSC) 是一种常染色体显性遗传性疾病,其典型的临床表现是 Vogt’s 三联征即癫痫、智力低下和面部皮肤皮脂腺瘤^[1]。有研究报道 TSC 患者的睡眠疾病发生率为 58%^[2]。本文就小儿 TSC 睡眠监测分析 1 例报道如下。

1 病例报告

患儿,男,11 岁。出生后 1 个月开始出现间断性抽搐,9 月龄时由父母抱其来诊,表现为急性起病,反复发作,突发突止,无热抽搐,抽后嗜睡,醒后反应如常,智力、体格发育落后。入院查体神经系统未见异常。头颅 MRI 显示室管膜下结节,脑实质内钙化灶,符合结节性硬化诊断依据。脑电图提示发作间期两侧枕、后颞、中颞导联可见较多中高幅棘波、棘慢波(左侧著),时有波及全导,可见临床发作,症状性癫痫诊断成立。给予卡马西平 5 mg 1 次/12 h,口服,5 d 后加量至 50 mg 1 次/8 h,服用期间监测血药浓度,未再抽搐,观察后离院。患儿在 32 月龄时进行 Gesell 智力测验,除精细动作能力正常外,其余四项均低于正常值,评分 83 分,属可疑范畴。同期行心脏、腹部超声检查未见异常。患儿 4 岁时因每 3~10 d 出现点头表现,已发作 5~6 次来诊,发作时点头无语言,头抬起可对话。给予苯巴比妥 30 mg 1 次/d,45 mg 每晚 1 次,口服,硝西泮 2.5 mg 每天 1 次,3.75 mg 每晚 1 次,口服。此次就诊发现前臂有色素脱失斑,约 0.5 cm×0.3 cm 大小。2015 年 7 月 6 日患儿(11 岁)因癫痫仍有发作,发作不定时来诊,期间从未复查,检查可见面颊

部皮脂腺瘤,色素脱失斑同前(皮肤病变见图 1、2)。肾脏超声见双肾实质多发弥漫性分布的稍强回声结节,偶见散发小囊,余结构未见异常,符合结节性硬化肾脏改变。视频脑电图显示未见明确异常,检查期间家长指认发作期,患儿过度换气过程右手无力,同期脑电图未见明显异常放电,考虑为非痫性事件。中国修订韦氏儿童智力量表(C-WISC)得分显示轻度低下,社会生活适应能力边缘水平。胸部 CT、肝胆超声未见异常。

多导睡眠监测采用澳大利亚 Compumedics E-57 系列,检查时间为 2015 年 8 月 5 日,睡眠分期采用 R&K 原则^[3],脑电导联安装采用国际标准 10–20 导联安装方法。睡眠监测结果见表 1,为便于体现该患儿的睡眠结构的异常,在表 1 中同时列出 1~18 岁儿童的正常睡眠结构^[4-5]以进行对比。平均血氧饱和度(MSaO₂)98%,最低血氧饱和度(LSaO₂)96%。脑电分析可见 NREMI I 期出现大量异常睡眠纺锤波(药物性睡眠纺锤波)见图 3。另外,患儿睡眠结构异常在整夜睡眠趋势图中得到更为直观的体现(图 4),为便于比较,图 5 为正常青少年睡眠结构趋势图。由表 1 和图 4 可以看出,与正常儿童相比,该患儿的睡眠有效率轻度下降,睡眠潜伏期缩短,REM 睡眠潜伏期延长,N1 和 N2 期增加,N3 期(深睡眠)缺失,REM 期略减少。

2 讨论

结节性硬化症(TSC)又称 Bourneville 病,全球约有 100 万~200 万例患者,新生儿的发病率为 1/6 000~1/12 000^[6],在我国缺乏确切的统计,估计目前患病人数约 14.25 万~20 万^[7]。有 TSC 阳

基金项目:国家科技支撑计划(2015BAI12B00);首都医学发展
科研基金(2014-1-2091)。
作者简介:郑 莉,女,睡眠技师。
通信作者:倪 鑫,Email:nixin@bch.com.cn

表1 本文结节性硬化患儿的睡眠结构与1~18岁儿童的正常睡眠结构^[4]比较 ($\bar{x} \pm s$)

睡眠结构指标	本文患儿	正常儿童
总分析时间(TIB)(min)	521.0	/
总睡眠时间(TST)(min)	456.0	576 ± 36 ^[5]
睡眠有效率(%)	87.5	89
睡眠期清醒时间(WASO)(min)	48.0	/
睡眠潜伏期(min)	17.0	23.0
REM潜伏期(min)	182.5	136 ~ 156 (>10岁)
N1期(%)	9.9	4 ~ 5
N2期(%)	73.9	44 ~ 56
N3期(%)	0	20 ~ 32 (>10岁)
REM期(%)	16.2	17 ~ 21



图1 前臂脱失斑



图2 面颊部皮脂腺瘤

性家族史者占14%~50%，其余为散发病例。本文报道患儿无阳性家族史，属散发病例。TSC是一种常染色体显性遗传性疾病，致病基因为肿瘤抑制基因TSC1和TSC2。在正常情况下，两种蛋白结合形成肿瘤抑制基因复合物，再通过脑组织中丰富表达的Ras同系物(Rheb)，抑制哺乳动物雷帕霉素靶蛋白结合物1抑制基因(mTORC1)的活化，对细胞的生长和分化具有重要的调节作用。当TSC1和TSC2基因突变后，失去了对mTOR1的抑制物，使mTOR1的组成表达升高，导致全身多种组织器官出现错构

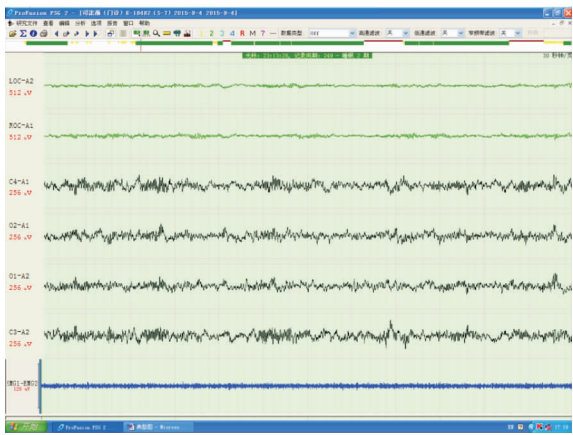


图3 NREM II期,每帧中央区导联(C4—A1、C3—A2)可见4~6个药物性睡眠纺锤波(正常睡眠纺锤波数量是0~3个)。频率快16~20Hz(正常12~14Hz),数目多4~6个/每帧30 s(正常0~3个)

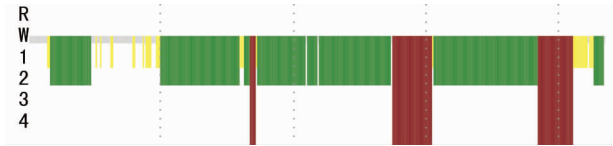


图4 患儿睡眠结构趋势图,可见NREM II期显著增多,REM睡眠比例减少,NREM III+IV期缺失。左侧纵轴为各睡眠分期,R为REM睡眠期,W为清醒期,1~4分别为NREM I期到IV期。下同

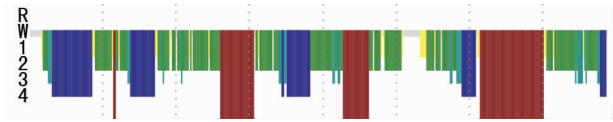


图5 正常青少年睡眠结构趋势图,各睡眠分期组成及周期构成整夜睡眠

瘤样增生,如脑组织、肾脏、心脏、肺、骨、肝脏及其他组织器官,因此本病的临床表现复杂多样。TSC的诊断主要依靠典型的临床表现、影像学检查如颅内钙化灶和室管膜下结节以及阳性家族史。TSC常致多器官受累,尤以脑组织多发生结节为特征,如皮质结节及室管膜下结节的发生率为95%^[8]。肾脏也是TS最常累及的器官之一,其中肾血管平滑肌脂肪瘤最为常见,约70%~80%的患者,多在5岁后开始出现^[9]。皮肤病变是TSC的另一主要表现,其中以色素脱失斑为最常见并被列为主要诊断条件之一。本文报道患儿9月龄时即由MRI发现室管膜下结节、脑实质内钙化灶,近期肾脏B超显示双侧多囊肾、皮肤色素脱失斑和面部皮脂腺瘤,根据

2012年第二届国际结节性硬化症共识会议发布的诊断标准^[10]符合TSC的诊断。TSC的治疗主要包括抗癫痫治疗、认知行为治疗、外科治疗和生酮饮食几个方面。

正常睡眠由NREM睡眠与REM睡眠两个不同睡眠时相构成^[11]。在整个睡眠过程中,NREM睡眠与REM睡眠交替出现。正常成人夜间睡眠首先进入NREM睡眠期,并迅速由1期依次进入2期、3期和4期^[12]。在NREM睡眠期持续80~120min后,出现第1次REM睡眠,持续几分钟后,进入下一次NREM睡眠,形成NREM与REM睡眠的循环周期^[13]。NREM睡眠I~IV期和REM睡眠的组成具有一定的比例,有不同的生理意义^[14]。正常儿童睡眠特点为入睡后快速进入NREM睡眠III、IV期且持续时间较长,其后整夜有周期性的慢波睡眠,睡眠中较少有觉醒。NREM III+IV期睡眠又称慢波睡眠(slow wave sleep),此时意识完全丧失,大脑皮质细胞充分休息,是睡眠质量的指标,人的记忆过程需要慢波睡眠参与^[15]。该例患儿各睡眠期的比例发生改变,NREM II期显著增加,NREM III+IV期减少甚至缺失,REM期比例下降,睡眠有效率轻度下降,REM睡眠潜伏期延长。而患儿的智力测试显示认知功能受损。分析TSC患儿睡眠结构的改变,癫痫起主要作用。TSC引起最主要的神经系统表现是癫痫,众多研究证明,癫痫与睡眠结构改变、睡眠障碍关系密切,多数癫痫患者存在睡眠结构的破坏^[16],包括睡眠潜伏期延长、睡眠始发后的清醒次数增加、睡眠阶段的转换增加、睡眠片段现象出现、睡眠效率降低、REM睡眠减少、NREMS1~S2期增加及NREMS3~S4期减少等。该例患儿符合上述改变。另一方面,抗癫痫药物(AEDs)对于睡眠的影响不容忽视。每种AEDs对睡眠的影响不同,苯二氮卓和苯巴比妥类传统AEDs可缩短入睡潜伏期,减少REM睡眠^[17];苯妥英钠可通过增加NREM I期,减少慢波睡眠和REM睡眠而损害睡眠结构^[18];卡马西平可改善睡眠稳定性,延长NREM I期、II期和总睡眠时间,减少REM睡眠;丙戊酸钠可延长NREM I、IV期和总睡眠时间。该例患儿有长期服用抗癫痫药物史,并且在较长时期内未复查,曾有自行增加药量、更换药物史,AEDs对该患儿睡眠结构的影响尚不可知,更加提示规范合理用药的必要性。

睡眠纺锤波又称为睡眠梭形波,是NREM II期的特征脑电波^[19],是维护睡眠稳定性、抑制痫样放

电的重要因素,正常睡眠纺锤波的频率范围为12~14 Hz,持续时间必须 ≥ 0.5 s,主要出现在颅中央区,出现频率为每帧记录中0~3个^[20-21]。药物性睡眠纺锤波一般较正常睡眠纺锤波快2~4 Hz;每帧记录中异常睡眠纺锤波的个数可达6~8个^[22]。该患儿在NREM II期睡眠中出现大量纺锤波。药物性睡眠纺锤波多在长期服用苯二氮卓类或巴比妥类安眠镇静药物的患者中出现。

综上所述,TSC的尽早诊断,尽早治疗对于控制癫痫发作以及睡眠质量的改善有益,应用对睡眠影响较小的抗癫痫药物应成为临床医生的选择用药。

参考文献:

- [1] Konstantinopoulos PA, Papavassiliou AG. The tuberous sclerosis complex[J]. N Engl J Med, 2007, 356(1): 92-93.
- [2] Hunt A. Development, behaviour and seizures in 300 cases of tuberous sclerosis[J]. J Intellect Disabil Res, 1993, 37(1): 41-51.
- [3] Rechtschaffen A, Kales A. A manual of standardized terminology, techniques and scoring system for sleep stages of human subjects [M]. Washington DC: US Government Printing Offices, 1968.
- [4] Beck SE, Marcus CL. Pediatric polysomnography[J]. Sleep Med Clin, 2009, 4(3): 393-406.
- [5] Iglowstein I, Jenni OG, Molinari L, et al. Sleep duration from infancy to adolescence: reference values and generational trends [J]. Pediatrics, 2003, 111(2): 302-307.
- [6] van Slegtenhorst M, de Hoogt R, Hermans C, et al. Identification of the tuberous sclerosis gene TSC1 on chromosome 9q34[J]. Science, 1997, 277(5327): 805-808.
- [7] 许德清. 结节性硬化病的诊治新进展[J]. 皮肤性病诊疗学杂志, 2014, 21(6): 435-436.
- [8] Bhavsar AS, Verma S, Lamba R, et al. Abdominal manifestations of neurologic disorders[J]. Radiographics, 2013, 33(1): 135-153.
- [9] Hyman MH, Whittemore VH. National institutes of health consensus conference: tuberous sclerosis complex [J]. Arch Neurol, 2000, 57(5): 662-665.
- [10] 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.
- [11] 王德乐, 张晓燕, 韦一, 等. 儿童阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征并腺样体肥大及变应性鼻炎患儿治疗效果的临床观察[J]. 中国耳鼻咽喉颅底外科杂志, 2015, 21(5): 418-420.

(下转第598页)