

## 青少年神经纤维瘤病Ⅱ型综合治疗1例报道

任康, 申良方, 周琴, 刘超

中南大学湘雅医院肿瘤放疗科, 湖南 长沙 410008

DOI: 10.16636/j.cnki.jinn.2018.06.016

神经纤维瘤病Ⅱ型 (Neurofibromatosis type 2, NF2) 是一种罕见的常染色体显性遗传病, 在人群发病率约 1/60,000, 其中 18% 为少年儿童发病<sup>[1]</sup>。儿童 NF2 临床表现多不典型、易漏诊, 预后差。本文报道了一例青少年 NF2, 合并多个预后不良因素, 属于 NF2 中预后较差的 Wishart 重型<sup>[2]</sup>, 目前此型国内外报道较少, 现对我院收治的一例青少年 Wishart 重型 NF2 患者报道如下。

## 1 临床资料

患者, 男, 13 岁, 2010 年 2 月有左耳听力下降, 2014 年 3 月左耳听力丧失, 至北京 301 医院神经外科行颅脑 MRI 提示双侧桥小脑区 (Cerebellopontine angle, CPA) 占位性病变, 当时右耳听力正常, 行左侧听神经瘤切除术。2015 年 6 月患者出现颈部、胸背多处皮下结节, 随后出现胸背胀痛、行走不稳, 脊柱磁共振示: 颈胸腰骶段椎管内、腰 4 椎旁多发占位 (图 2. A、B)。于 2015 年 6 月接受背部结节切除手术, 术后病理示真皮内神经纤维瘤病 (图 1. A), 2015 年 7 月行 C7、T1、T7 椎管内肿瘤切除术, 术后病检示: (椎管内) 多发神经鞘瘤及脊膜瘤 (图 1. C)。

2016 年 6 月患者因右耳听力下降就诊湘雅医院神经外科, 完善颅脑 MRI 示: 颅内双侧桥小脑角区、双侧鞍旁蝶骨嵴 (图 2. C)、左顶叶占位 (图 3. A)。2016 年 6 月接受“右侧 CPA 区肿瘤切除术”, 术中所见肿瘤位于右侧桥小脑角及岩尖斜坡区, 边界清楚, 血供丰富, 与面听神经、三叉神经、后组颅神经粘连紧密, 分离神经后予以全切。术后病检提示 (右侧 CPA 区) 神经鞘瘤 (图 1. B)。术后患者右侧听力丧失, 面神经功能Ⅱ级。

2017 年 3 月患者因双眼视物模糊, 就诊湘雅医院眼科, 体格检查示: 右前臂见一大小约 4 × 5 cm 的牛奶咖啡斑。眼科检查示: 双侧晶体混浊, 左眼视力 0.2, 右眼视力 0.3。合并面瘫相关性倒睫、眼睑闭合不全。眼底照相: 视乳头边界不清, 双眼 C/D: 0.3, A/V = 2:3, 网膜水肿, 无明显出血, 黄斑中心反光不清。予以左眼睑内翻矫正术、倒睫拔除术、右睑缘缝合术处理。患者无神经纤维瘤病家族史, 完善基因检测提示有 NF2 突变, 根据 Manchester 诊断标准<sup>[3]</sup>, 患者诊断为 NF2 中的 Wishart 型<sup>[4]</sup>。

2017 年 6 月患者因视物模糊、头痛进行性加重、癫痫发作再次就诊湘雅医院神经外科, 体查: 双耳听力丧失; 双侧额纹消失, 双侧面部感觉减退, 张口向右侧歪斜, 左侧颞肌、咬肌肌力较右侧减弱, 双侧额纹变浅, 双侧舌前三分之二味觉消失。头部磁共振示: 右侧 CPA 区结构清晰, 未见复发; 左侧 CPA 区可见结节灶, 大小为 2 cm × 1 cm; 左侧鞍旁病灶均较前增大, 最大直径为 4 cm, 左顶枕肿瘤较前明显增大, 大小为 7.6 cm × 6.9 cm (图 3. B、D、F)。于 2017 年 6 月 30 日行“左顶、左鞍旁肿瘤切除术 + 显微镜下幕上深部肿瘤切除术”, 术中所见: 左顶部见巨大脑膜瘤, 大小为 7.5 cm × 6.5 cm × 7 cm, 血供丰富, 边界清楚, 全切肿瘤; 另一肿瘤位于左侧鞍旁, 大小为 3.5 cm × 3 cm × 3 cm, 血供丰富, 边界尚清, 部分包裹颈内动脉及动眼神经, 视神经受压, 予以分块全切。术后病理: (左鞍旁) 脑膜瘤 WHOI 级; (左顶枕) 非典型脑膜瘤 WHOII 级 (图 1. D), 免疫组化: Ki67 (10%), E-cadherin (+), EMA (+), Bcl-2 (+), CD34 (血

基金项目: 湖南省科技厅项目 (2015JC3026)

收稿日期: 2018-09-12; 修回日期: 2018-11-22

作者简介: 任康 (1992-), 女, 在读硕士, 主要从事头颈肿瘤放疗。

通信作者: 申良方 (1965-), 男, 医学博士, 教授, 肿瘤科主任医师, 主要从事头颈肿瘤放疗, E-mail: slf1688@sina.com。

管+), STAT6(±), D2-40(-)。

患者多发脑膜瘤生物学行为不一,左顶叶脑膜瘤体积大、生长迅速,予以术后放疗:6MV-X线,IMRT,予以PTV 54 Gy/1.8y×30F。左CPA区听神经瘤复发,现体积较小,予以立体放疗,设置7个射点,处方剂量:12 Gy,最大剂量24 Gy。随访至2018年7月10日,复查颅脑磁共振未显示肿瘤生长迹象,患者行动自如,生活可自理,Karnofsky 90分。

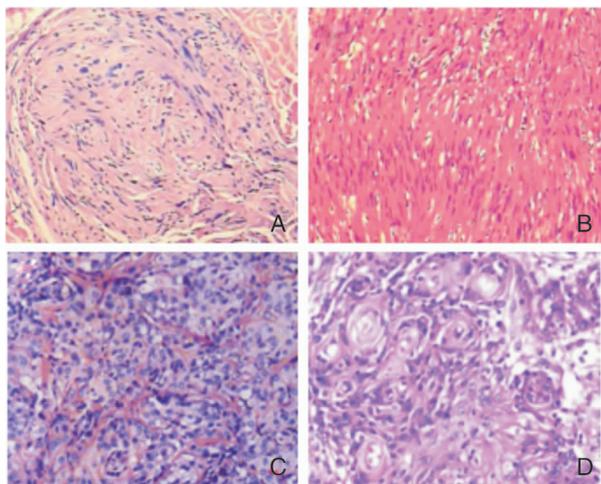


图1 各部位病理组织学形态

A:(背部)真皮内神经纤维瘤病(HE×100); B:(右侧CPA区)神经鞘瘤(HE×100); C:(椎管)脊膜瘤WHOI级(HE×100); D:(左顶枕叶)脑膜瘤WHOII级(HE×100)

## 2 讨论

90%的NF2患者会发生单侧或双侧听神经瘤(Vestibular schwannoma, VS),合并NF2的VS(NF2-VS)生长速度快、术后复发率高。NF2-VS究竟采用手术还是立体定向放疗目前仍存争议。手术不可避免造成不同程度的听力损失和面神经瘫痪,伽玛刀放疗相比手术具有创伤小,对临近器官危险小等优点,适用于直径<3 cm的小体积肿瘤,5年肿瘤控制率可达87%<sup>[5]</sup>。但伽玛刀放疗作为VS的初始治疗有治疗失败、加重原有症状的风险,且增加了补救手术的难度,有学者建议对于听神经瘤的初始治疗应以争取显微手术全切为主<sup>[6]</sup>。本例报道患者初诊时已失去左侧听力,后右侧听力渐进性下降,均予以显微手术切除,2年后左侧听神经瘤复发,直径不足2 cm,予以伽玛刀放疗,随访至今无复发征象。可见NF2-VS初诊时应争取显微手术全切,放疗作为VS复发的补救治疗可取得较好的局控率。

根据临床表现不同,NF2主要分为两型:(1)Gardner轻型:成年起病的双侧VS可为唯一症状;(2)Wishar重型:除VS外还合并多个快速进展的中枢神经系统肿瘤<sup>[2]</sup>。早发型Wishar重型不同于Gardner轻型,初诊时可不表现为典型的VS,影像学检查不易发现,首次就诊常因牛奶咖啡斑或视力异常,值得注意的是约有2/3青少年NF2患者出现严重的癫痫、颅高压前仅表现为眼科异常,如晶状体浑浊、视神经盘异常等<sup>[1]</sup>,50%的NF2无家族遗传病史,临床症状隐匿,漏诊率较高。基因检测

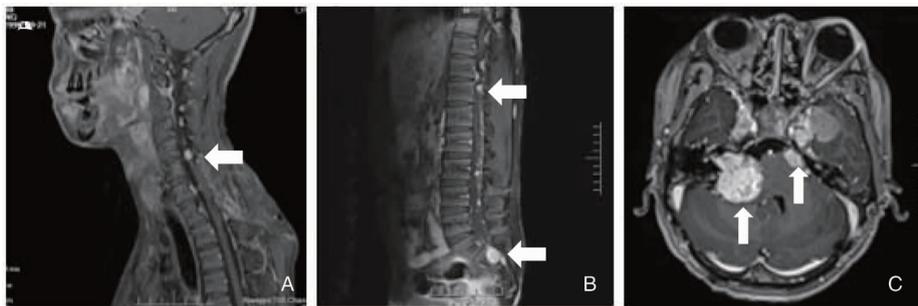


图2 椎管内肿瘤及听神经瘤磁共振-T1增强图像

A、B颈胸腰骶段椎管内、L4椎旁多发结节,等T1稍长T2信号灶,较大者大小约1.3×1.9 cm,增强可见明显强化;C双侧桥小脑角区可见类圆形等T1稍长T2信号灶,左侧听瘤最大层面:1×1.5 cm,右侧听瘤最大层面:4×4 cm,部分病灶内可见片状长T1长T2信号灶。

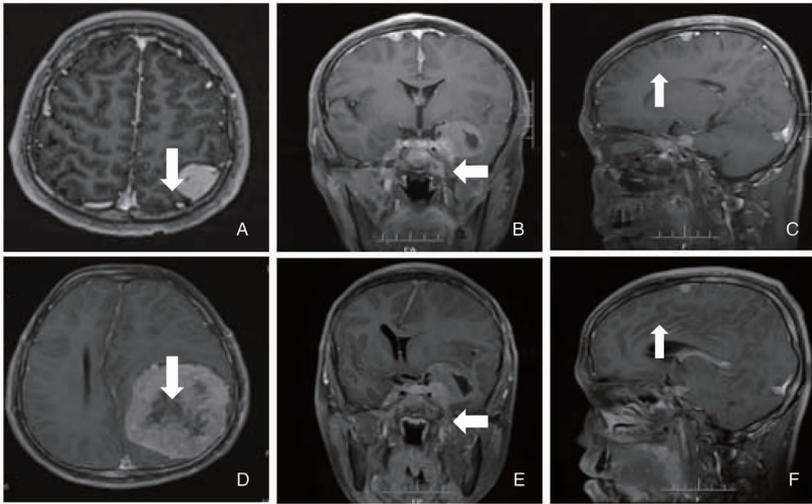


图3 2016年6月与2017年6月颅内多发脑膜瘤影像学对比

A、B、C为2016年6月；D、E、F为2017年6月复查情况；A.左顶叶见类圆形等T1稍长T2信号灶，部分病灶内可见片状长T1长T2信号灶，大小约2.5×2.1，增强可见明显均匀强化；B.双侧鞍旁不规则肿物，最大直径为3.5cm，呈长T1稍长T2信号灶，夹杂部分长T1长T2囊变区，增强后强化；C.右额叶类圆形结节，大小为0.7cm×0.8cm，增强后可见强化；D.左顶叶肿块较前增大，大小为7.6cm×6.9cm，呈长T1稍长T2信号灶，夹杂部分长T1长T2囊变区，增强后明显强化，其内见大片无强化坏死区，周围左侧侧脑室体部及前后角受压变扁、移位，中线结构向右侧移位；E.双侧鞍旁占位较前稍增大，最大直径为4cm，呈长T1稍长T2信号灶，夹杂部分长T1长T2囊变区，增强后见强化；F.右额叶脑膜瘤大小无明显变化。

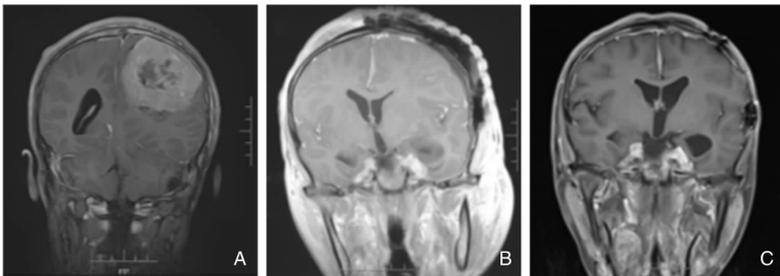


图4 治疗前后患者颅脑磁共振图像对比

A.2017年6月左顶叶脑膜瘤切除术前；B.2017年6月术左顶叶脑膜瘤切除后；C.2017年11月放疗后

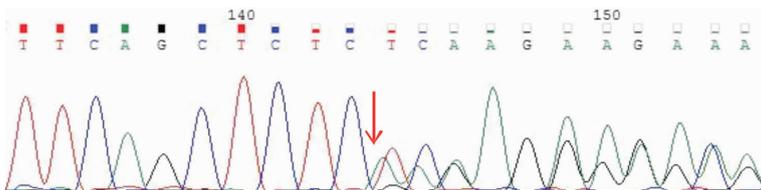


图5 患者NF2基因突变检测

对目标区域捕获高通量正向和反向测序(Exon 1 c.36\_37delCTp. L14Efs\*34)，箭头指向突变核苷酸，峰高表示突变概率

对于非典型儿童NF2的早期诊断及预后判断有重要价值,NF2最常见的基因突变类型为移码、无义

突变,这两种突变导致蛋白截短表达。蛋白截短突变发生中枢系统肿瘤及皮肤肿瘤概率更高,预后更差<sup>[7]</sup>。本研究通过对 NF1, NF2, SMARCB1, LTRZ1 这 4 个 NF 特征性基因进行检测发现该患者 NF2 基因存在无义突变,编码区第 36 号至 37 号核苷酸缺失,致使其后的第 34 号氨基酸终止,属于蛋白截短突变,结合患者双侧 VS 及多发神经系统肿瘤,可诊断为 Wishar 重型 NF2,且基因检测提示预后不佳。

NF2 合并脑膜瘤 (NF2-M) 的侵袭性及恶性程度高于单纯散发脑膜瘤<sup>[8]</sup>。本例患者 1 年时间,左顶部 WHO II 级脑膜瘤增大 3 倍,左鞍旁 WHO I 级脑膜瘤稍增大,右额部脑膜瘤大小无明显变化,同一个体多发脑膜瘤的生物学行为完全不一样,可据此采用不同的治疗策略。非典型脑膜瘤手术全切的比例仅为 80%~90%,术后仍有 35%~75% 的患者复发,尽管有部分研究显示对于行术后行辅助放疗,总照射量达 55~60 Gy,无进展生存期可由 13% 提高到 65%<sup>[9]</sup>。但目前对术后究竟是密切观察还是辅助放疗仍无定论,术后放疗的指征也有争议。本研究权衡多发脑膜瘤的生物学行为及患者的耐受性,对恶性程度较高、生长迅速的左顶叶 WHO II 级脑膜瘤行全切并辅以术后放疗,剂量达 54 Gy,根据最近随访复查结果显示颅内脑膜瘤无复发征象,右额部脑膜瘤已不显示。可见对于 NF2 合并 WHO II 级非典型脑膜瘤加做术后术区辅助放疗对于提高局部控制率,对于 WHO I 级脑膜瘤可行密切观察。

总之,该患者的诊治过程提示青少年 NF2 累及系统广泛,易漏诊,早期诊断要重视眼科疾患以及全脊柱的影像学筛查,基因检测对鉴别诊断及判定预后很有意义。对于此类复发、颅内多发不同级别脑膜瘤的 NF2 患者,目前治疗无统一标准,我们从一例典型患者为例,难免有偏倚,但也对复发 NF2 的

治疗提供了新的治疗思路,即以手术为基础、多学科协作,针对病灶不同复发部位,术后结合局部放射治疗及立体放疗,可取得较为理想的治疗效果。

#### 参 考 文 献

- [1] Anand G, Vasallo G, Spanou M, et al. Diagnosis of sporadic neurofibromatosis type 2 in the paediatric population [J]. Arch Dis Child, 2018, 103(5): 463-469.
- [2] Ruggieri M, Pratico AD, Evans DG. Diagnosis, Management, and New Therapeutic Options in Childhood Neurofibromatosis Type 2 and Related Forms [J]. Semin Pediatr Neurol, 2015, 22(4): 240-258.
- [3] Smith MJ, Bowers NL, Bulman M, et al. Revisiting neurofibromatosis type 2 diagnostic criteria to exclude LZTR1-related schwannomatosis [J]. Neurology, 2017, 88(1): 87-92.
- [4] Kruyt IJ, Verheul JB, Hanssens PEJ, et al. Gamma Knife radiosurgery for treatment of growing vestibular schwannomas in patients with neurofibromatosis Type 2: a matched cohort study with sporadic vestibular schwannomas [J]. J Neurosurg, 2018, 128(1): 49-59.
- [5] 杨华堂, 王喜旺. 听神经鞘瘤的治疗现状 [J]. 国际神经病学神经外科学杂志, 2014, 41(3): 253-256.
- [6] 李毅锋, 苏燕东, 袁贤瑞. 伽玛刀放疗失败后听神经瘤的显微外科治疗 [J]. 国际神经病学神经外科学杂志, 2017, 44(03): 247-251.
- [7] Selvanathan SK, Shenton A, Ferner R, et al. Further genotype-phenotype correlations in neurofibromatosis 2 [J]. Clin Genet, 2010, 77(2): 163-170.
- [8] Dewan R, Pemov A, Dutra AS, et al. First insight into the somatic mutation burden of neurofibromatosis type 2-associated grade I and grade II meningiomas: a case report comprehensive genomic study of two cranial meningiomas with vastly different clinical presentation [J]. BMC Cancer, 2017, 17(1): 127.
- [9] Piscevic I, Villa A, Milicevic M, et al. The Influence of Adjuvant Radiotherapy in Atypical and Anaplastic Meningiomas: A Series of 88 Patients in a Single Institution [J]. World Neurosurg, 2015, 83(6): 987-995.