

· 病例报道 ·

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^[1]。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^[2],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椎管内肿瘤切除手术,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^[3],患者诊断为NF2中的Wishart型^[4]。

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:6 MV-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。

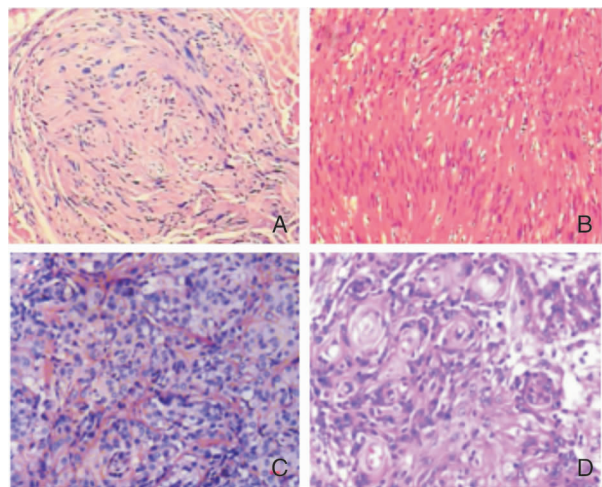


图 1 各部位病理组织学形态

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%^[5]。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^[6]。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^[2]。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^[1],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

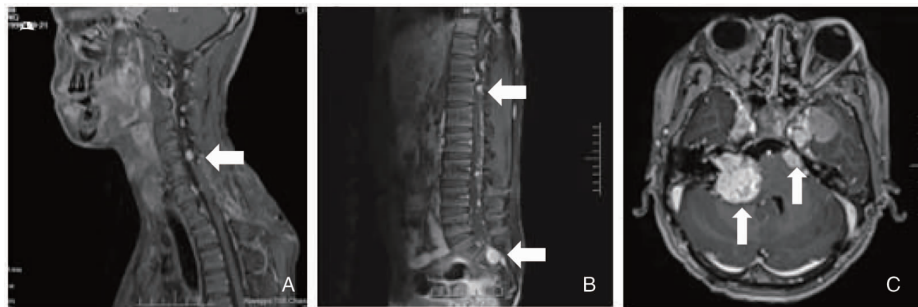


图 2 椎管内肿瘤及听神经瘤磁共振-T1 增强图像

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。

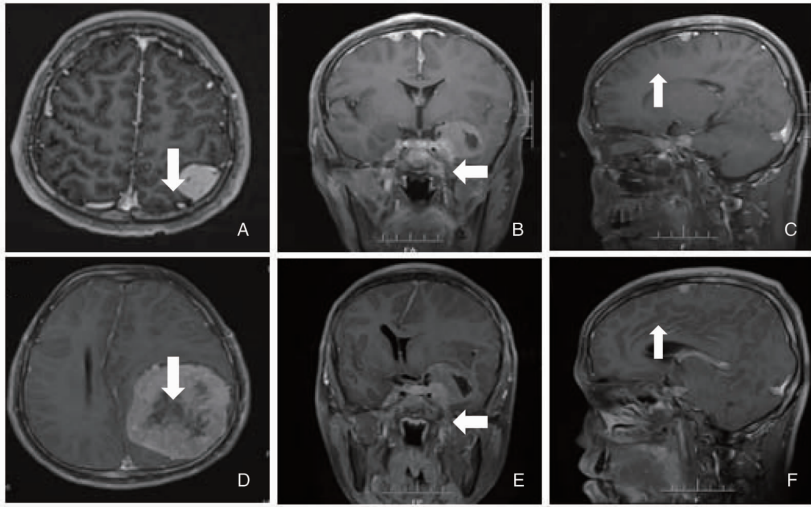


图3 2016年6月与2017年6月颅内多发脑膜瘤影像学对比

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3.5 cm，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 $0.7 \text{ cm} \times 0.8 \text{ cm}$ ，增强后可见强化；D.左顶叶肿块较前增大，大小为 $7.6 \text{ cm} \times 6.9 \text{ cm}$ ，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4 cm，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。

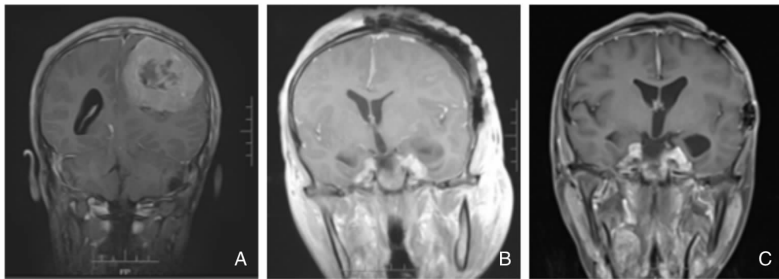


图4 治疗前后患者颅脑磁共振图像对比

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

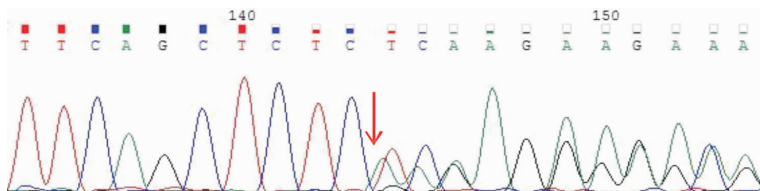


图5 患者NF2基因突变检测

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^[7]。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^[8]。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%^[9]。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] Kruij 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.