

· 临床研究 ·

新发 2 型神经纤维瘤病 1 例及文献分析

周洛文, 舒凯, 雷霆

华中科技大学同济医学院附属同济医院, 湖北 武汉 430030

摘要:目的 报告 1 例首发症状为眼部软组织受累的 2 型神经纤维瘤病 (NF2) 患儿。方法 对该例患儿进行临床、影像和基因组全外显子序列分析, 根据临床表型及基因型进行分型。结果 患儿 10 岁, 临床表现为右眼凸起, 右眼睑肿胀, 伴腰背部、头皮少量散在病变, 眼部超声结果符合常见神经纤维瘤病超声表现, 头颅 CT 与磁共振检查提示存在多处散发病灶, 临床表型更接近 Wishart 重型。基因检测提示患儿 NF2 基因第 12 外显子 c. 1228C > T 新发突变, 导致编码第 410 位谷氨酰胺 (Gln) 的密码子 CAG 突变为终止密码子 TAG (Gln410Ter), 造成 NF2 截短为 409 个氨基酸, 父母 NF2 基因为野生型, 患儿 NF2 基因这种突变严重等级分级属于 3 级。结论 儿童 NF2 患者常无典型的前庭神经鞘瘤相关性症状, 该例 NF2 患儿起病隐匿, 无听力视力损害, 首发症状仅为右眼软组织及少许散在皮肤病变, 但现阶段影像学证据提示患儿可能属于症状较重的 Wishart 型。NF2 基因的 c. 1228C > T 突变此前罕有报道, 该突变可能使患者发病较早, 预后不佳。

关键词: 神经纤维瘤病 2 型; 儿童; 基因检测

中图分类号: R739.41

DOI: 10.16636/j.cnki.jinn.2020.06.009

2 型神经纤维瘤病 (neurofibromatosis type 2, NF2) 是一种较为罕见的常染色体显性遗传病。约 18% 的 NF2 患者可在 15 岁以前起病, 且临床表现多样化, 常无典型的前庭神经鞘瘤相关症状, 极易漏诊误诊^[1]。本文报道 1 例首发症状极不典型, 主要为眼部软组织病变以及皮肤病变的儿童 NF2 患者, 类似病例在国内罕有报道。

1 对象与方法

1.1 研究对象

因右眼持续肿胀 2 个月余至我院门诊就诊的 1 名 10 岁患儿。

1.2 方法

1.2.1 临床和影像评估 对本例患儿进行详细临床表现和家族史问诊和体格检查, 完成 CT、MRI、超声等影像学评估。

1.2.2 NF2 基因突变分析及验证 使用高通量测序技术, 采集外周血, 对患儿及患儿父母行基因组全外显子测序, 并使用 Sanger 测序法对所得结果进行验证。

1.2.3 分型与分级 基于本例患儿的临床症状表现进行临床分型, 基于本例患儿的基因测序结果

进行 NF2 基因突变严重等级分级。

2 结果

2.1 临床表现和影像特点

患儿 10 岁前发病, 首发症状为右眼上睑肿胀, 右眼内侧近鼻根处可扪及一绿豆大小圆形肿物, 腰背部、头皮 3 处各可见直径 0.5 ~ 1.0 cm 的瘤样皮肤赘生物, 右膝内侧可见一处直径约 1.5 cm 的牛奶咖啡斑。无听力下降、头痛呕吐、视力减退、共济失调等表现。患儿既往健康, 父母健康, 家族无类似疾病。

眼部超声提示右侧眼球内部异常低回声区。超声结果符合常见神经纤维瘤超声表现。眼部三维 CT 提示右侧泪囊区软组织影, 前颅底 - 双侧额叶斑片状高密度影, 予进一步完善头颅 MRI 提示双侧额叶及左侧半卵圆中心斑片状边界不清混杂信号影, 左侧枕叶点片状长 T1 长 T2 为主的混杂信号影。见图 1。

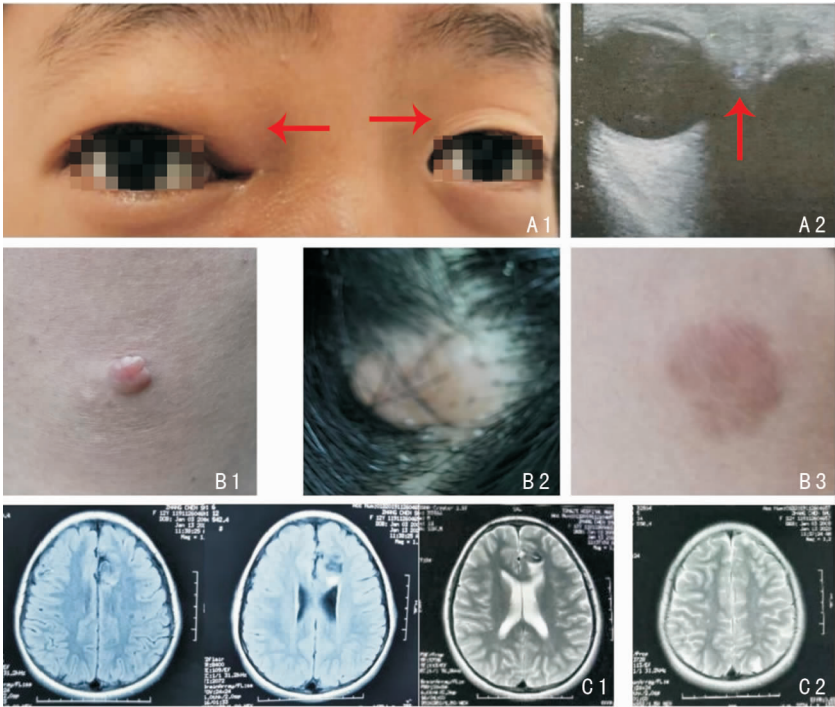
2.2 NF2 基因突变分析和分型

对患儿及患儿父母行基因组全外显子 2 代测序, 检测结果提示患儿父母均为野生型, 患儿 NF2 基因第 12 外显子 c. 1228C > T 新发突变, 导致编

码第 410 位谷氨酰胺 (Gln) 的密码子 CAG 突变为终止密码子 TAG,造成 NF2 基因编码的 Merlin 蛋白截短为 409 个氨基酸,第 410 个以后的氨基酸全部缺失。

患儿发病时间较早,现阶段尚无典型 NF2 表

现,但考虑到影像学证据提示目前患儿颅内已存在多个非前庭神经鞘瘤的中枢神经系统肿瘤,其临床表型可能更接近于 Wishart 重型。根据 NF2 基因突变严重等级评分,本例患者发生于第 12 外显子上的截断突变属于严重等级最高的 3 级。见图 2。



患儿右眼较对侧明显肿胀凸起 (A1),眼部超声提示患者右侧眼球内侧异常低回声 (A2),腰背部 (B1) 及头皮 (B2) 可见直径约 1 cm 的瘤样皮肤赘生物,右膝部内侧可见直径约 1.5 cm 的牛奶咖啡斑 (B3),头颅 MRI 提示双侧额叶及左侧半卵圆中心斑片状混杂信号影 (C1),左侧枕叶点片状长 T1 长 T2 片状信号影 (C2)。

图 1 患儿的临床表现与影像资料

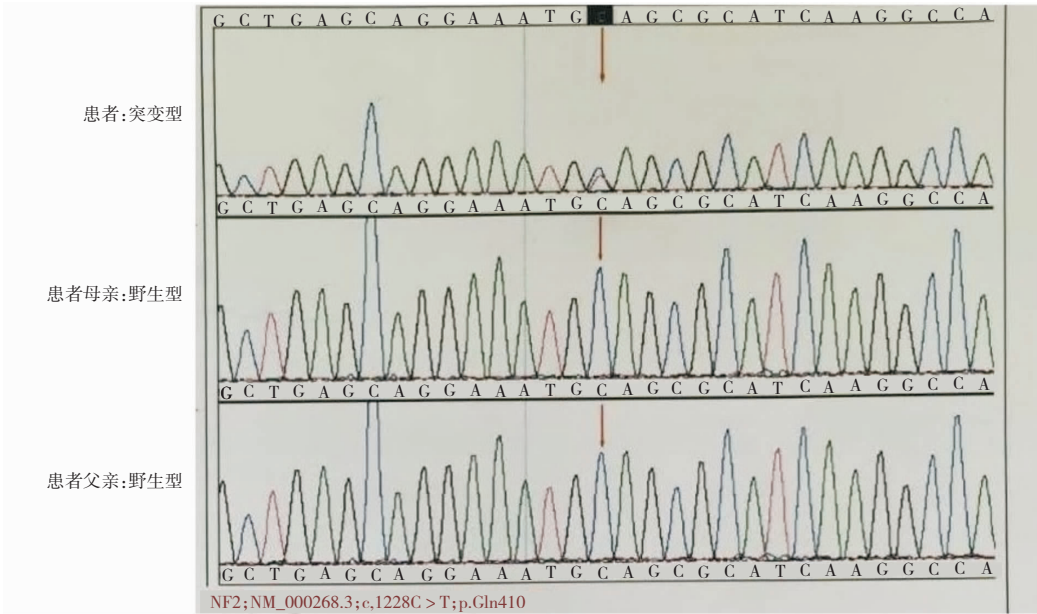


图 2 患儿及其父母基因组检测结果

3 讨论

NF2 是一种常染色体显性遗传病,在新生儿中发病率约为 1:25 000。本病又称中央型神经纤维瘤病,以双侧前庭神经鞘瘤为特征性表现,在约 95% 的患者中可观察到其伴随症状,其他常见症状包括颅内其他神经鞘瘤、颅内脑膜瘤、脊柱肿瘤以及周围神经病变等^[1]。NF2 可基于临床表现症状的不同分为 3 个亚型:①Gardne 轻型,临床症状较轻,发病较晚,较少合并其他颅内及脊髓肿瘤,成年起病的双侧前庭神经鞘瘤可为唯一症状。②Wishart 重型,表现为双侧前庭神经鞘瘤且同时合并多个快速进展的中枢神经系统肿瘤。③Segmental 不完全型,仅表现为同侧前庭神经施万细胞瘤合并脑膜瘤,或局限于部分周围神经系统的多发性施万细胞瘤。尽管 NF2 患者首发症状多为听力下降、耳鸣、共济失调等前庭神经鞘瘤相关症状,但与成人不同,儿童 NF2 患者往往缺乏类似的典型表现,首发症状可为极易疏漏的皮肤症状与眼部症状等,这导致儿童 NF2 患者症状首发至确诊的平均时间差较成人更高,从而错失最佳的治疗时机。在 Perry 等^[3]和 Gaudioso 等^[4]的研究中,有近半数的儿童 NF2 患者首发症状表现为非前庭神经鞘瘤相关症状。且值得注意的是,早发型 Wishart 重型的 NF2 患儿,可能首发症状表现相对更不典型。Anand 等^[5]的研究指出,不同于其他型,约 2/3 的早发型 Wishart 重型的青少年患者在出现严重中枢神经系统占位症状之前,仅表现为不甚典型的眼部病变。对本例患者而言,因确诊时间较早,在现阶段病例跟踪时间内尚未表现出明显的前庭神经鞘瘤征象,但已业已出现多处散发中枢神经系统肿瘤,更符合 Wishart 重型表现。

对于儿童 NF2 患者而言,还应考虑到许多患者初期临床表现中并无听力受损。而眼部症状,如视盘先天异常,视网膜错构瘤,视神经鞘瘤等所致的视觉功能损害,往往在青春期或儿童期即可出现^[6]。这些病变可严重影响 NF2 患儿生活质量,但部分病变若能在早期积极干预,可以有效的改善患儿视力受损程度。Sally 等^[7]的研究持续追踪了多例 NF2 患者的眼部症状变化,并基于眼部症状的纵向对比拟定了牛津 NF2 眼部评分 (Oxford NF2 ophthalmic score, ONOS)。ONOS 可在一定程度上个体化评价 NF2 患者视觉系统受累程度,并为拟定治疗方案提供参考。对本例患儿而言,尽管现阶段

尚未出现明显的视觉受损等表现,ONOS 评分尚为 0,但初诊时已有较明显的眼部软组织受累表现,且已部分影响患儿生活质量,仍应予以高度重视。

NF2 突变类型与患者的预后密切相关,迄今为止已经发现 400 余种突变,其中点突变有 98 种。本例患儿 NF2 基因存在 c. 1228 C > T 点突变,导致 p. Gln410Ter。该突变位点既往曾于 2004 年由 Wallace 等^[2]检出 1 例,但并无相关临床资料报道。这一突变导致突变位点后生成了异常终止码,属于蛋白截断突变。有研究^[8]指出,发生截断突变的 NF2 患者首发症状出现年龄相对较低,平均生存期也较短,仅为约 46 年。且位于近 3' 末端,即外显子 14 及 15 上发生的截断突变相对外显子 2 - 13 上的截断突变,其临床疾病表型更轻。但 Hexter 等^[9]对 1192 名患者的突变型分析研究指出位于外显子 1 上的截断突变临床表型亦相对较轻。此外,发生截断突变的 NF2 患者听力受损出现的时间亦较早^[10]。NF2 基因突变严重等级评分可以较好的评估疾病的严重程度以及患者的预后,在本病的综合评估中应用广泛^[11]。本例患儿的截断突变位于第 12 外显子区域,NF2 基因突变分级为 3 级。一项基于该评分的患儿研究中指出,此级突变的患儿肿瘤出现得更早更重,视力听力受损程度也相对更严重,需要更多的治疗干预^[12]。

现在对 NF2 的治疗多以显微手术治疗及放化疗为主,治疗目的集中在减轻肿瘤占位效应,尽可能的保护受压神经与脊髓的功能^[13]。但首发症状并无明显肿瘤压迫表现的儿童 NF2 患者,如本例,现阶段的手术及伽马刀治疗指征并不明确,应考虑应用药物治疗。药物治疗是 NF2 研究的一个热点,但目前仍处于早期探索阶段。Blakeley 等^[14]对存在进展性听力损失的 NF2 患者的研究指出,应用贝伐单抗治疗可以改善约 36% 上述患者的听力症状。Victor 等^[15]的研究指出,贝伐单抗可抑制大部分患者的肿瘤生长速度,但应用了此药物治疗的患者中有相当比例出现了严重的不良反应,用药的安全性与其有效性仍需进一步验证。

综上所述,儿童 NF2 患者临床表现常不典型,首发症状多样,需对此类患者提高警惕。NF2 基因突变筛查可有助于明确诊断。结合临床分型、NF2 基因突变严重等级评分以及 ONOS 等综合评估有助于症状表现不典型患儿的后续诊疗。本例患儿在临床症状尚不明显时即已确诊,早期明确诊断,

早期进行干预,这可能有助于改善患者总体预后。

参 考 文 献

- [1] Arden-Holmes S, Fisher G, North K. Neurofibromatosis type 2[J]. J Child Neurol, 2017, 32(1): 9-22.
- [2] Wallace AJ, Watson CJ, Oward E, et al. Mutation scanning of the NF2 gene: an improved service based on meta-PCR/sequencing, dosage analysis, and loss of heterozygosity analysis[J]. Genet Test, 2004, 8(4): 368-380.
- [3] Perry A, Giannini C, Raghavan R, et al. Aggressive phenotypic and genotypic features in pediatric and NF2-associated meningiomas: a clinicopathologic study of 53 cases[J]. J Neuropathol Exp Neurol, 2001, 60(10): 994-1003.
- [4] Gaudioso C, Listerick R, Fisher MJ, et al. Neurofibromatosis 2 in children presenting during the first decade of life[J]. Neurology, 2019, 93(10): e964-e967.
- [5] 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.
- [6] Ruggieri M, Praticò AD, Serra A, et al. Childhood neurofibromatosis type 2 (NF2) and related disorders: from bench to bedside and biologically targeted therapies[J]. Acta Otorhinolaryngol Ital, 2016, 36(5): 345-367.
- [7] Painter SL, Sipkova Z, Emmanouil B, et al. Neurofibromatosis type 2-related eye disease correlated with genetic severity type[J]. J Neuroophthalmol, 2019, 39(1): 44-49.
- [8] Smith MJ, Higgs JE, Bowers NL, et al. Cranial meningiomas in 411 neurofibromatosis type 2 (NF2) patients with proven gene mutations: clear positional effect of mutations, but absence of female severity effect on age at onset[J]. J Med Genet, 2011, 48(4): 261-265.
- [9] Hexter A, Jones A, Joe H, et al. Clinical and molecular predictors of mortality in neurofibromatosis 2: a UK national analysis of 1192 patients[J]. J Med Genet, 2015, 52(10): 699-705.
- [10] Dinh CT, Nisenbaum E, Chyou D, et al. Genomics, epigenetics, and hearing loss in neurofibromatosis type 2[J]. Otol Neurotol, 2020, 41(5): e529-e537.
- [11] Halliday D, Emmanouil B, Pretorius P, et al. Genetic severity score predicts clinical phenotype in NF2[J]. J Med Genet, 2017, 54(10): 657-664.
- [12] Halliday D, Emmanouil B, Vassallo G, et al. Trends in phenotype in the English paediatric neurofibromatosis type 2 cohort stratified by genetic severity[J]. Clin Genet, 2019, 96(2): 151-162.
- [13] 孔垂广, 白威, 高大宽, 等. 儿童神经纤维瘤病的临床特点和手术疗效[J]. 中华神经外科杂志, 2019, 35(8): 792-796.
- [14] Blakeley JO, Ye XB, Duda DG, et al. Efficacy and biomarker study of bevacizumab for hearing loss resulting from neurofibromatosis type 2-associated vestibular schwannomas[J]. J Clin Oncol, 2016, 34(14): 1669-1675.
- [15] Lu VM, Ravindran K, Graffeo CS, et al. Efficacy and safety of bevacizumab for vestibular schwannoma in neurofibromatosis type 2: a systematic review and meta-analysis of treatment outcomes[J]. J Neurooncol, 2019, 144(2): 239-248.