

DOI:10.11798/j.issn.1007-1520.202322176

· 头颈肿瘤专栏 ·

巨鼻症伴咽喉黏膜弥漫性增生的 I型神经纤维瘤病1例

伍希,郭仁彬,周恩,陈义,马丽娟

(湖南省人民医院耳鼻咽喉头颈外科,湖南长沙 410002)

中图分类号:R739.63

I型神经纤维瘤病(neurofibroma type I, NF1),是一种由NF1基因突变引起的神经系统常染色体显性遗传疾病,全球发病率约1/3 000。神经纤维瘤为NF1的一种典型临床表现,根据神经纤维瘤的病理特点不同可分为结节型、丛状型和弥漫型神经纤维瘤,其中弥漫型神经纤维瘤最少见。本文报道1例罕见的以外鼻部弥漫性神经纤维瘤伴咽喉部弥漫性增生的NF1患者,临床资料报道如下。

1 临床资料

患者,男,54岁,因外鼻进行性增大30年于2021年11月2日收入我科。患者30年前自觉外鼻逐渐变大,偶伴瘙痒,无疼痛、破溃,表面无异常分泌物。患者自幼背部及臀部出现褐色斑点,无瘙痒及疼痛等不适,曾在20年前在外院诊断为双侧视神经萎缩,具体情况不详,后因左眼反复感染行摘除手术,5年前发现右腿肿物伴跛行于外院行手术治疗,未追踪病理结果,术后跛行仍存在。否认饮酒史、吸烟史,否认家族遗传病史。入院体格检查:鼻尖及左右两侧鼻翼明显肥厚,表面皮肤无破溃,似“橡皮状”,未见明显毛细血管扩张,无明显结节及新生物,触之质软,弹性可,无压痛;发声低沉、嘶哑,无法发高音,无呼吸困难;臀部及背部可见褐色斑点,部分融合成片;右眼无光感,角膜中央斑翳,前房深,晶状体浑浊,眼底不能窥见,左眼球缺如,眶组织萎缩;智力正常,余体征无特殊。免疫全套、风湿全套及甲状腺功能无明显异常,血生化常规检查无异常。电子喉镜检查显示:鼻前庭扩大,舌体肥大,舌根淋巴

滤泡增生显著,会厌小且变厚变软、易塌陷,声门裂狭窄,喉前庭、室带、声带前联合及声门下广泛水肿并息肉样增生;鼻窦增强CT及MRI提示:双侧鼻翼增厚,形态失常,鼻前庭扩大,右侧咽旁间隙见一不规则占位性病变,边界及周边脂肪间隙尚清,部分突入咀嚼肌间隙,约20 mm×36 mm,内可见少许条片状软组织影,考虑神经纤维瘤可能性大(图1)。临床诊断:①外鼻肿物性质待查(神经纤维瘤病、代谢性疾病、酒糟鼻可疑);②双侧视神经萎缩;③左眼球摘除术后;④右咽旁间隙占位性质待查(神经纤维瘤可疑)。于2021年11月5日在全身麻醉下行鼻部肿物切除+外鼻重塑+支撑喉镜下喉部肿物切除术。肿瘤主要侵犯鼻尖部及双侧鼻翼,形成巨鼻畸形,术中为避免大量出血使用1:200肾上腺素盐水局部浸润,并于鼻根部、双侧上颌骨额突、鼻小柱血管走行处缝扎压迫阻断血供;于鼻翼沟、鼻翼缘及鼻尖中央部做切口,以此横向、纵向切除大部分鼻尖及双侧鼻翼的肿瘤组织,缩小并塑形鼻尖及鼻翼,术中见肿瘤组织弥漫并呈“鱼肉样”改变,边界不清,皮下组织广泛受侵;同期使用等离子刀切除室带及增厚黏膜与声带肿物,止血彻底后退镜。术后病理结果显示:①鼻部肿物(弥漫性神经纤维瘤);②声带肿物(息肉)。术后伤口愈合可,外鼻形态可,声音嘶哑较前明显减轻,并嘱患者择期行咽旁间隙肿物切除。术后3个月电话回访,鼻部未出现明显复发性增生肥大。外鼻形态手术前后及背部典型皮肤改变、喉镜检查手术前后图片见图2、3。病理图见图4。

基金项目:湖南省自然科学基金(2019JJ80083)。

第一作者简介:伍希,女,在读硕士研究生,住院医师。

通信作者:马丽娟,Email:horserma@163.com

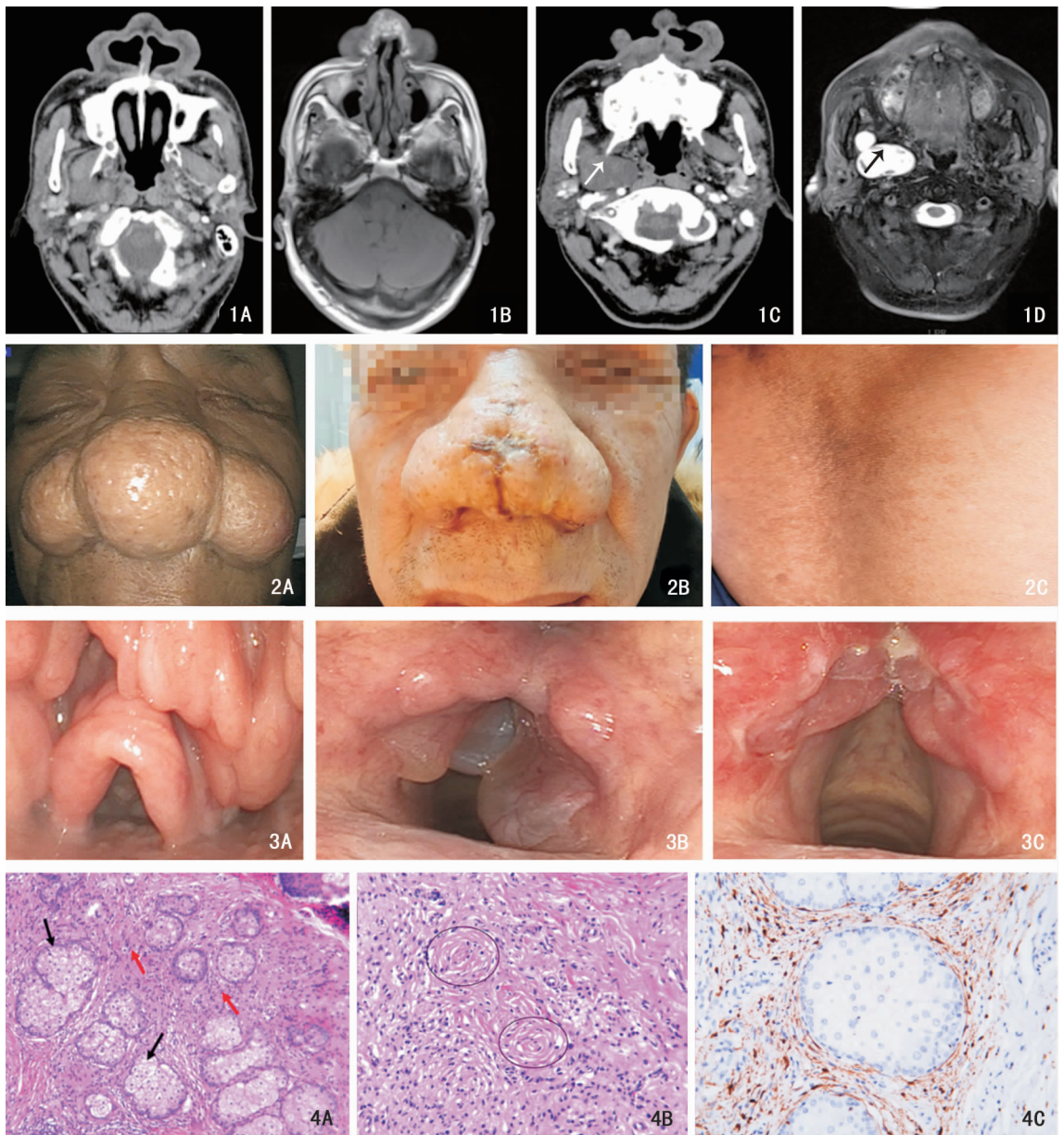


图 1 术前增强 CT 及 MRI 表现 1A、B:外鼻弥漫性增大; 1C、D:右侧咽旁间隙肿物(箭头) **图 2** 手术前后外鼻形态对比及背部典型皮肤改变 2A:术术前外鼻形态; 2B:术后第 7 天外鼻形态; 2C:背部散在牛奶咖啡斑,部分融合 **图 3** 喉镜下表现 3A:术前电子喉镜显示会厌肥厚、稍塌陷; 3B:术前电子喉镜显示喉室广泛黏膜增生,声门裂狭窄,广泛水肿并息肉形成; 3C:术后第 7 天电子喉镜所见 **图 4** 神经纤维瘤组织病理学表现 4A:短梭形或圆形的瘤细胞沿结缔组织间隔和脂肪小叶间隔弥漫性生长,并包绕皮肤附件组织(黑色箭头指向皮肤正常附件组织,红色箭头指向瘤细胞,HE × 100); 4B:瘤体内的假麦斯纳氏小体 (HE × 200); 4C:免疫组化显示肿瘤细胞 S100(+) (SP × 100)

2 讨论

神经纤维瘤病是一种神经皮肤综合征,其特点是包括皮肤、骨骼、器官、大脑和脊髓在内的外周或中枢神经系统肿瘤。神经纤维瘤病有 3 种类型: NF1 占有所有病例的 96%, NF2 占 3%, 神经鞘瘤 (schwannomatosis SWN) 占 1%。NF2 和 SWN 的特

点是肿瘤起源于施万细胞^[1]。NF2 以双侧听神经瘤为特征性表现,通常引起听力损失和前庭功能障碍^[2]。SWN 近年来才被被认为不同于 NF2,为颅内、脊髓和周围神经多发性神经鞘瘤,不伴有听神经瘤,无耳聋症状,往往以疼痛为首发症状^[3]。NF1 是一种因为 *NF1* 基因突变引起的神经系统常染色体显性遗传疾病,又被称为 von Recklinghausen 病,约半数患者为家族性遗传突变,无人种、民族和性别的差

异。NF1 典型的临床表现包括咖啡牛奶斑、腋窝或腹股沟雀斑、多发性神经纤维瘤等,其中神经纤维瘤是最具特征和常见的症状之一^[4]。

NF1 通过体检和评估患者家族史来诊断^[5]。2021年,国际神经纤维瘤病诊断标准具体为:①6个或以上咖啡牛奶斑:在青春期前直径>5 mm或在青春期后直径>15 mm;②2个或以上任何类型的神经纤维瘤或1个丛状神经纤维瘤;③腋窝或腹股沟区雀斑;④视神经胶质瘤;⑤裂隙灯检查到2个或以上 Lisch 结节(虹膜错构瘤);或光学相干层析成像/近红外影像检查到2个或以上的脉络膜异常;⑥特征性骨病变,如蝶骨发育不良、胫骨前外侧弯曲,或长骨假关节生成;⑦在正常组织中具有等位基因变体分数达50%的致病杂合子 NF1 变体。对于无父母患病史者,满足2条或以上临床特征可被诊断为 NF1;有父母患病史者,满足1条或以上临床特征可被诊断为 NF1;如患者只有咖啡牛奶斑和腋窝或腹股沟区雀斑,需同时考虑 Legius 综合征的可能性,尤其是双侧色斑患者^[5-6]。该病临床表现多样,诊断主要依赖于患者临床症状,往往以发现局部肿物就诊,易误诊漏诊。本例患者主要临床表现为:①鼻部弥漫性神经纤维瘤;②自幼背部及臀部出现大小不等、形态不一的牛奶咖啡斑;③患者咽旁间隙占位影像学考虑为神经源性肿瘤可能性大;④患者曾被诊断为“双侧视神经萎缩”,后行左眼摘除术怀疑神经纤维瘤导致视神经萎缩可能性大。

神经纤维瘤是一种良性的周围神经鞘肿瘤,它可表现为孤立性病变,也可以表现为 NF1 的一种典型临床表现,通常为生长缓慢、柔软、无痛、大小不一的肿物。其确诊主要依靠病理检查,表现为以施万细胞、嗜神经细胞和表皮成纤维细胞增殖为特点^[7]。根据神经纤维瘤的病理特点不同可分为结节型、丛状型和弥漫型神经纤维瘤。其中结节型神经纤维瘤最为常见,而弥漫型神经纤维瘤则较为罕见,有研究称约10%的弥漫型神经纤维瘤与 NF1 相关^[8-10],因此 NF1 患者中发现皮肤肿胀时,应考虑弥漫型神经纤维瘤的可能。弥漫型神经纤维瘤好发于儿童和青年人,多发生于头颈部,其次为躯干和四肢,表现为皮肤表面的斑块状突起。位于头颈部尤其眼睑处的肿块常较小,而位于躯干和四肢的肿块常大于5 cm^[9]。在 Hassell 等^[11]的报道中,在影像学上,弥漫性神经纤维瘤病易与血管瘤、血管脂肪瘤、蜂窝织炎和其他疾病相混淆,因此术前易误诊漏诊。肿块切面通常表现为位于真皮和浅筋膜的皮下

组织增厚,为灰白色肿瘤组织所代替,质地呈柔软黏液样至坚实橡皮样。组织学上显示病变位于真皮层及皮下,边界不清,通常沿着结缔组织间隙和脂肪小叶间隙扩张性生长,可包绕或包裹皮肤附件组织,外形上与隆突性皮肤纤维肉瘤类似。与孤立性神经纤维瘤区别的是,瘤细胞表现为圆形或短梭形,间质也通常为均匀一致的原纤维状,多见含色素的树突状细胞;另一形态特点是肿瘤内可见假麦斯纳氏小体成簇分布^[12-14]。此病变易被误认为是皮肤纤维肉瘤,鉴别点在于术后完善免疫组化检查:皮肤纤维肉瘤在组织学上表现为 CD34 阳性和 S100 阳性,而弥漫性神经纤维瘤为 S100 阳性。此外,与弥漫性神经纤维瘤相比,皮肤纤维肉瘤中不存在假麦斯纳氏小体^[15-16]。

弥漫性神经纤维瘤目前的主要治疗是手术切除,在病程早期切除肿瘤可减少对患者功能和外在形象的影响,术前应采用血管造影栓塞营养动脉,尤其针对巨大纤维瘤(瘤体面积>100 cm²)或较大范围的瘤体切除,以减少术中大出血风险。肿瘤易复发,应嘱患者终身复查。针对神经纤维瘤靶向药的临床试验也在不断推进中,其中在一定程度上有效或取得显著临床效果的临床药物试验包含:甲磺酸伊马替尼、聚乙二醇干扰素、MEK 抑制剂 Mirademetinib 及司美替尼等。目前中国也有多个针对神经纤维瘤的新药正在研发中,但其有效性及安全性有待数据进一步支持^[5,17]。本例患者病程长,加上其生长部位及生长方式导致肿瘤无法完全切除,手术目的旨在改善鼻部外观,提高患者生活质量;患者电子喉镜下的改变具有特异性,住院期间患者咽喉反流症状指数评分13分,咽喉反流体征评分12分,予以抗反流治疗,患者因居住偏远未来门诊复查,无法评估抗反流治疗效果,考虑到神经纤维瘤病为全身多系统性疾病,我们不能排除咽喉部弥漫性增生是否与神经纤维瘤病有联系,既往未见报道,我们需要更多病例证据来解释两者之间的关系。

综上所述,关于 NF1 的病因机制研究目前虽已较为深入,但治疗还有很大一段路要走,诸如本例神经纤维瘤病表现为巨鼻症的患者,单纯手术治疗效果是有限的,目前的各项药物临床试验均取得了一定程度的效果,而早期干预治疗可能是未来的突破。

参考文献:

- [1] Tamura R. Current understanding of neurofibromatosis type 1, 2, and schwannomatosis[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(11):5850.

(下转第56页)

[J]. 四川医学, 2018, 39(1): 103 - 104.

(4): 275 - 282.

(收稿日期:2022 - 04 - 14)

- [22] Pekmezci M, Villanueva-Meyer JE, Goode B, et al. The genetic landscape of ganglioglioma [J]. *Acta Neuropathol Commun*, 2018, 6(1): 47 - 58.
- [23] Chang IW, Hsu CT, Lin JW, et al. The prognostic impact of MGMT expression on low-grade gangliogliomas: a clinicopathological and immunohistochemical study[J]. *Folia Neuropathol*, 2013, 51

本文引用格式:王茂鑫,张清怡,徐珊珊,等. 鼻咽部节细胞胶质瘤1例报告及文献复习[J]. 中国耳鼻咽喉颅底外科杂志, 2023, 29(2): 53 - 56. DOI:10.11798/j.issn.1007-1520.202322141

(上接第52页)

- [2] 曲喆, 王兴杰, 王玉芝. 两个II型神经纤维瘤病家系的临床表现及其与NF2基因突变的关系[J]. 中国耳鼻咽喉颅底外科杂志, 2021, 27(1): 52 - 56.
- [3] Ferner RE, Bakker A, Elgersma Y, et al. From process to progress-2017 international conference on neurofibromatosis 1, neurofibromatosis 2 and schwannomatosis[J]. *Am J Med Genet A*, 2019, 179(6): 1098 - 1106.
- [4] Ly KI, Blakeley JO. The diagnosis and management of neurofibromatosis type 1[J]. *Med Clin North Am*, 2019, 103(6): 1035 - 1054.
- [5] 王智超, 李青峰. I型神经纤维瘤病临床诊疗专家共识(2021版)[J]. 中国修复重建外科杂志, 2021, 35(11): 1384 - 1395.
- [6] Ruggieri M, Praticò AD, Caltabiano R, et al. Early history of the different forms of neurofibromatosis from ancient Egypt to the British Empire and beyond: First descriptions, medical curiosities, misconceptions, landmarks, and the persons behind the syndromes [J]. *Am J Med Genet A*, 2018, 176(3): 515 - 550.
- [7] Ravi AK, Ram R, Lindberg MR, et al. Diffuse infiltrative neurofibroma: a clinical, radiological, and histological conundrum [J]. *Skeletal Radiol*, 2014, 43(12): 1773 - 1778.
- [8] Van Zuuren EJ, Posma AN. Diffuse neurofibroma on the lower back[J]. *J Am Acad Dermatol*, 2003, 48(6): 938 - 940.
- [9] Wissman A, England EB, Mehta K. Case of the season: Diffuse neurofibroma[J]. *Semin Roentgenol*, 2017, 52(4): 192 - 193.
- [10] Nasri S, Benmoussa Y, Abbou W, et al. Imaging appearance of isolated diffuse neurofibroma of nipple areolar area: a case report [J]. *Pan Afr Med J*, 2021, 39: 178.
- [11] Hassell DS, Bancroft LW, Kransdorf MJ, et al. Imaging appearance of diffuse neurofibroma [J]. *AJR Am J Roentgenol*, 2008,

190(3): 582 - 588.

- [12] Chander V, Rao RS, Sekhar G, et al. Recurrent diffuse neurofibroma of nose associated with neurofibromatosis type 1: A rare case report with review of literature [J]. *Indian J Dermatol*, 2015, 60(6): 573 - 577.
- [13] Schaefer IM, Fletcher CD. Malignant peripheral nerve sheath tumor (MPNST) arising in diffuse-type neurofibroma: clinicopathologic characterization in a series of 9 cases [J]. *Am J Surg Pathol*, 2015, 39(9): 1234 - 1241.
- [14] Pirola S, Oliff A. Secondary vascular alterations in diffuse and plexiform neurofibroma: an impressive yet little known morphologic change [J]. *Int J Surg Pathol*, 2014, 22(1): 63 - 65.
- [15] Llamas-Velasco M, Espinosa P, Ovejero-Merino E, et al. Collision of subungual neurofibroma and onychomatricoma: S100 positivity as a clue [J]. *Am J Dermatopathol*, 2019, 41(9): 649 - 651.
- [16] Ypsilantis P, Lambropoulou M, Alexiadis G, et al. A case of diffuse bilateral scrotal neurofibroma in a rabbit [J]. *J Small Anim Pract*, 2013, 54(9): 491 - 494.
- [17] Yoshinaga A, Tsuge I, Yoshinaga D, et al. Reduction of intraoperative bleeding in diffuse plexiform neurofibroma resection using the ligasure vessel sealing system [J]. *Plast Reconstr Surg*, 2021, 148(2): 344e - 346e.

(收稿日期:2022 - 04 - 28)

本文引用格式:伍希,郭仁彬,周恩,等. 巨鼻症伴咽喉黏膜弥漫性增生的I型神经纤维瘤病1例[J]. 中国耳鼻咽喉颅底外科杂志, 2023, 29(2): 50 - 52, 56. DOI: 10.11798/j.issn.1007-1520.202322176