

• 研究报告 •

NF1 合并肾上腺节细胞神经瘤 1 例报告并文献复习

郭飞^{1,2} 胡卫列¹ 张利朝¹ 汪帮琦¹ 刘俊¹ 沈文¹ 赵永斌¹

【摘要】 目的:报告 1 例罕见病例, NF1 患者同时合并肾上腺节细胞神经瘤, 试探讨二者关系, 提高疾病诊断率, 减少漏诊。**方法:**1 例确诊 NF1 的青年男性, 发现左肾上腺区占位病变, 无高血压、低钾等症状, CT 占位效应明显, 无增强, 予手术切除。查阅相关文献, 总结规律。**结果:**术后病理为肾上腺节细胞神经瘤。**结论:**推测肾上腺节细胞神经瘤可能是 NF1 全身的局部表现形式之一, 对 NF1 患者进行全身多系统检查非常有必要。

【关键词】 神经纤维瘤病; 节细胞神经瘤

【中图分类号】 R739.4 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1001-1420(2012)10-0785-03

神经纤维瘤病(NF)是一种常染色体显性遗传病, 由基因突变引起的神经外胚层异常, 该病罕见, 分为 NF1 型和 NF2 型, 1 型的发病率约为 1/3 000~4 000, 其典型临床表现是全身皮肤多发牛奶咖啡斑及皮下结节。节细胞神经瘤是一种起源于交感神经节的少见良性神经源性肿瘤, 肾上腺节细胞神经瘤占 2%~3%。NF1 患者容易合并肾上腺嗜铬细胞瘤, 其发生率比正常人群高。NF1 合并单纯性肾上腺节细胞神经瘤尚未见相关报道, 我科于 2011 年 8 月收治 1 例, 现报告如下。

1 资料及方法

1.1 临床资料

患者男, 37 岁, 体检时 CT 发现左肾上腺区有一直径约 77 mm×72 mm 的囊实性占位, 平时无高血压、头晕、头痛等临床症状。体检: 血压 110/75 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa), 见躯干及双上肢大量的褐色皮肤色素沉着, 有大小不等数十个皮肤隆起, 呈结节状, 囊性, 颜色与正常肤色相同, 最大者约直径 2 cm, 无红肿及触痛, 主要分布在胸腹部、背部, 双上肢皮下结节较躯干为少, 双下肢无色素沉着及皮下结节。入院后监测血压未见异常, 血皮质醇、醛固酮、肾素、血管紧张素、24 h 尿甲氧基肾上腺素及去甲肾上腺素均正常。

患者自 8 岁时, 皮肤出现散在的多发皮肤色素沉着, 之后随年龄增长局部皮肤逐渐隆起突出皮面, 形成大小不等的囊性包块, 无红肿及痛痒, 至 20 岁左右皮肤结节趋于稳定。曾手术切除背部部分包块, 病理报告提示为神经纤维瘤, 术后很快复发。患者既往无癫痫发作史。

家族史: 家中父、母、1 个哥哥及 2 个姐妹均无该病, 育有一子, 现 9 岁, 未见类似皮肤病损及癫痫发病史。

1.2 影像学资料

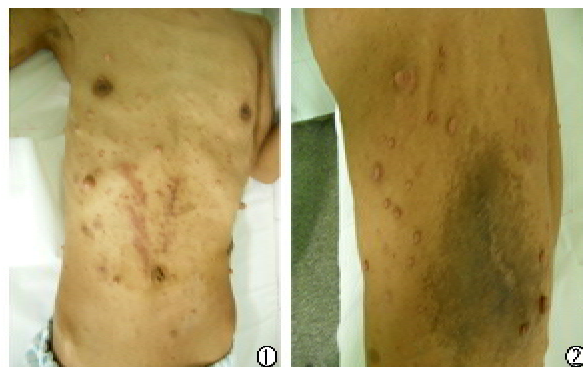
CT 见左侧腹膜后脾动脉后方、肾上腺区域见一大大小约 77 mm×72 mm 巨大类圆形囊实性混杂密度影, 边缘清晰、光滑, 胰体部受压向前移位、左肾受压向后下移位, 占位病变内密度不均匀、其中央见斑片状稍高密度影、周围见液性低密度影, 病灶囊性成分平扫 CT 值约为 16 HU、斑片状稍高密度平扫 CT 值约为 43 HU, 增强后强化不明显。扫及两侧胸壁及腹壁皮下见多发大小不一囊性结节影, 边缘隆出腹壁或胸壁轮廓外, 增强后无明显强化。印象: 考虑为节细胞神经瘤合并出血可能性大。

1.3 方法

完善术前相关检查后, 明确为无功能肾上腺肿块, 初步诊断为左肾上腺节细胞神经瘤, 于 2011 年 8 月 4 日全麻下行后腹腔镜下左肾上腺肿瘤切除术。

2 结果

术中见肿瘤位于左肾上腺内侧肢下方, 靠近肾门处, 与肾上腺有可游离界面, 外观白色, 与肾静脉粘连, 完整剥离肿瘤取出。见体积约 70 mm×80 mm, 椭圆形, 外表光滑, 质地较坚韧, 实性, 切面呈乳白至浅黄色, 内部结构致密, 部分呈编织状。病理检查证实为左肾上腺节细胞神经瘤。详见图 1~4。



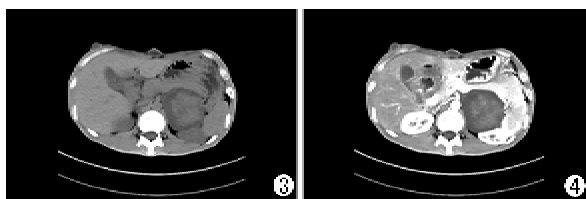
①、②皮肤多发性皮下结节伴不规则牛奶咖啡斑

图 1 NF1 典型皮肤表现

¹广州军区广州总医院泌尿外科(广州, 510010)

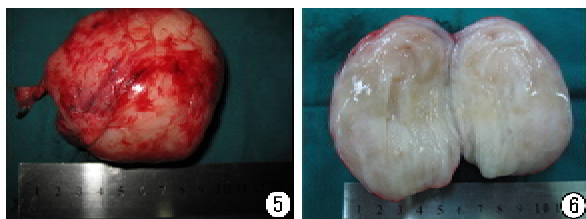
²南方医科大学在读博士研究生

通信作者: 胡卫列, E-mail: huwl_mr@vip.sina.com



③CT 显示肾上腺节细胞神经瘤, 体积较大, 密度低, 其中有部分钙化; ④增强扫描几乎无强化

图 2 CT 检查所见



⑤体积较大, 呈球形, 外观光滑, 质地较坚韧, 实性; ⑥切面呈黄白色, 呈编织状

图 3 大体观所见

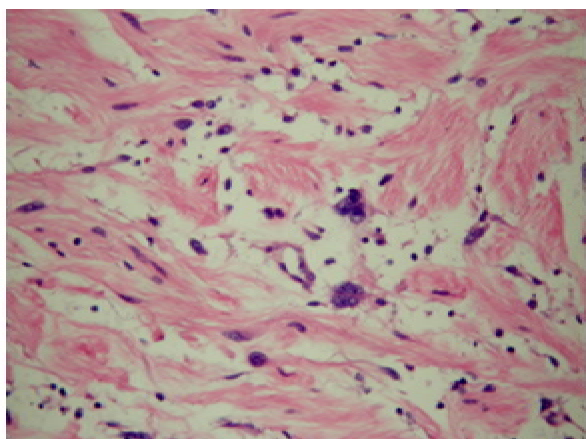


图 4 镜下见神经节细胞, 神经纤维增生成束 (HE×200)

3 讨论

NF 是一种较少见的常染色体显性遗传病, 1987 年以前称为 von Recklinghausen 病, 是由基因突变引起的神经外胚层异常, 常累及神经、肌肉、骨骼、内脏和皮肤, 子女患本病的概率为 50%。根据致病基因不同将 NF 分为 NF-1(周围型), 发病率 1/3 000~4 000, 和 NF-2(中枢型)两型, 发病率仅为 1/4 000^[1]。两型中 NF1 型常见, 占 NF 的 85% 以上, 多发性皮下结节伴不规则牛奶咖啡斑为其特征表现, 见于躯干、四肢及非暴露部位, 其大小、形态和数目不一, 并随年龄长大有增多扩大趋势。可累及全身多个系统, 表现为沿周围神经通路分布的结节肿块影, 有报道见颅内、颈部、胸腔、腹膜后、坐骨神经走行方向、皮下全身泛发性 NF。NF2 型或称双侧听神经瘤型, 病变主要累及头颈部。根据 NIA 公布 NF-1 型的诊断标准^[2,3], 本例可明确诊断为 NF1。有少数 NF1 型与 NF2 型同时发病的报道^[4], 本例患者因无其他自觉不适加上经济方面原因, 遂未行头颅 CT 及其他多系统检

查。患者无家族遗传史, 可能为首代突变。NF1 目前无有效治疗及控制方法, 手术切除后容易复发。

节细胞神经瘤, 也被叫做神经节细胞瘤, 是一种起源于交感神经节的少见良性神经源性肿瘤, 沿脊柱旁交感神经丛发生, 腹膜后和后纵隔是两个好发部位。肾上腺的节细胞神经瘤少见, 起源与肾上腺髓质内交感神经节, 发病率占节细胞神经瘤的 2%~3%。肾上腺节细胞神经瘤一般体积较大, 其直径常大于 5 cm, 多无临床症状或症状轻微, 化验检查多正常, 少数节细胞神经瘤可分泌血管活性肠肽而出现腹泻、消瘦等症状, 并可检测出内分泌指标异常^[5,6]。大体标本肿瘤呈结节状, 质地较坚韧, 实性, 切面呈黄白或灰白色, 部分呈编织状。镜下见神经节细胞为恒有的成分, 多数分化较好, 神经纤维表现增生成束, 排列成波浪状或编织状。根据神经节细胞多少及有无神经母细胞分为 A、B、C 三型^[7]。

本例患者体检时偶发左肾上腺占位, 无高血压等临床症状, 实验室检测肾上腺相关生化指标正常, CT 平扫见 77 mm×72 mm 巨大类圆形囊实性混杂密度影, 边界清楚、光滑, 占位性病变内密度不均匀、中央见斑块状稍高密度影、周围见液性低密度影, 病灶囊性成分平扫 CT 值约为 16 HU、斑片状稍高密度平扫值约为 43 HU, 增强后强化不明显, 符合文献中关于肾上腺节细胞神经瘤的影像学特征^[3]。约 10%~25% 节细胞神经瘤可伴钙化, 钙化形态与肿瘤良恶性有关, 散在点状或砂粒状钙化为良性的特点, 而粗大条形或不定形钙化偏向恶性。

肾上腺节细胞神经瘤在肾上腺占位中所见比例较低, 无特异临床表现, CT 虽具有一定的诊断价值, 但最终确诊需依靠病理, 术前易误诊, 主要与嗜铬细胞瘤、皮质瘤、肾上腺皮质腺瘤相鉴别。治疗以手术切除为主, 既往认为小于 4 cm 的无症状肿瘤可以观察等待, 但由于节细胞神经瘤术前难于确诊, 为避免漏诊恶性病变, 主张一经发现则积极手术, 手术方式已逐渐以腹腔镜术式为主。瘤体大小不再是腹腔镜手术的绝对禁忌, 本例患者瘤体直径 77 mm, 在后腹腔镜下顺利切除, 出血量少, 术后恢复快。此病术后复发机会小, 如果瘤体内含有神经母细胞成分较多(如 C 型), 则较容易复发, 因此应建议节细胞神经瘤患者术后定期复查。

研究表明 NF1 和肾上腺嗜铬细胞瘤存在一定联系^[9~11], 二者并发的概率为 0.1%~5.7%, 有高血压症状的 NF1 患者发生嗜铬细胞瘤的机率是 20%~50%, 而普通人群中高血压患者发生嗜铬细胞瘤机率为 0.1%。NF1 患者尸解发现肾上腺嗜铬细胞瘤概率更可高达 3.3%~13%。NF1 患者

发现肾上腺肿块时,其成分可能同时存在嗜铬细胞瘤和节细胞神经瘤,临床表现为腹泻、高血压、高血糖,生化检查除发现肾上腺素升高外,还可发现血管活性肠肽的过度升高。至于 NF1 患者合并单纯性肾上腺节细胞神经瘤尚未见相关报道。

目前主流观点认为肾上腺节细胞神经瘤与神经纤维瘤病(NF)是两个不同疾病,两者之间是否存在某种内在联系尚未见阐述。NF1 可以表现为多系统的,沿周围神经通路分布的结节肿块影,这一点与节细胞神经瘤沿脊柱旁交感神经丛发生,多发生于颈部至盆腔的交感神经节,如胸腔、腹膜后,有类似的病变区域。当 NF1 患者出现腹膜后肿物时,究竟是 NF1 的腹内发病表现(一元论学说),还是 NF1 并发了腹内其他类型的良、恶性肿瘤,应该认真鉴别。曾见报道双侧乳头区、腹壁、腰背部、臀部及腹股沟区、颈动脉鞘周围、颈后三角、枕部、颈根部、锁骨上窝、腋窝、臂丛神经走行区、肋胸膜、纵隔胸膜、胸壁及背部、肠系膜根部及左肾上腺区见大小不等的多发结节影,认为肾上腺区肿块是 NF1 的腹内发病表现^[12],遗憾的是该病例肾上腺区占位未手术,缺乏病理支持。

肾上腺节细胞神经瘤与 NF1 可能存在某种联系,因目前缺乏更多类似病例,尚不能完全阐明两者间的关系,有待进一步研究。

国内多数关于 NF1 的文献报道关注点在皮肤病损上,NF1 腹内甚至肾上腺区占位报道甚少。国外证据表明 NF1 患者发生肾上腺嗜铬细胞的机率比正常人高^[9~11],也有个案报道 NF1 发生混合性肾上腺占位,成分是嗜铬细胞瘤和节细胞神经瘤同时存在^[5,6]。究其原因,可能是肾上腺嗜铬细胞瘤和节神经细胞瘤均来源于交感神经原细胞,该细胞又起源于神经外胚层或神经嵴。而 NF1 同样是一种神经外胚层发育不良性疾病,此类患者发生恶性肿瘤,尤其是神经外胚层来源的肿瘤,是正常人群的 4 倍^[13]。我们推测肾上腺节细胞神经瘤可能是 NF1 的全身的局部表现形式之一。

参考文献

[1] GOLDBERG N S, ROENIGK P K. Neurofibromatosis, tuberous sclerosis, and other neurocutaneous disorders[M]. In: ARNDT K A, LEBOT P E, ROBINSON J K, et al. Cutaneous medicine and surgery: an integrated program in dermatology. Philadelphia:

WB Saunders, 1996: 1729—1741.

- [2] GUTMANN D H, AYLSWORTH A, CAREY J C, et al. The diagnostic evaluation and multidisciplinary management of neurofibromatosis 1 and neurofibromatosis 2[J]. JAMA, 1997, 278: 51—57.
- [3] BRYANT J, FARMER J, KESSLER L J, et al. Pheochromocytoma; the expanding genetic differential diagnosis[J]. J Natl Cancer Inst, 2003, 95: 1196—1204.
- [4] 张永波, 黄秀兰, 甄金殿. 神经纤维瘤病 1 型合并 2 型 1 例报告[J]. 中国实用医药, 2009, 4: 174—174.
- [5] ONOZAWA M, FUKUHARA T, MINOGUCHI M, et al. Hypokalemic rhabdomyolysis due to WDHA syndrome caused by VIP-producing composite pheochromocytoma; a case in neurofibromatosis type 1[J]. Jpn J Clin Oncol, 2005, 35: 559—563.
- [6] MAHAJAN H, LEE D, SHARMA R, et al. Composite phaeochromocytoma-ganglioneuroma, an uncommon entity; report of two cases[J]. Pathology, 2010, 42: 295—298.
- [7] 王常林, 王伟, 王宪刚, 等. 小儿节细胞神经瘤的病理分型及治疗[J]. 中华泌尿外科杂志, 1996, 17: 119—120.
- [8] 胡茂清, 龙晚生, 罗学毛, 等. 节细胞神经瘤的 CT 表现及病理分析[J]. 实用医学影像杂志, 2011, 12(1): 22—25.
- [9] TANCİ Ç-GAİL Ç M, VUJOVIĆ S, TATI Ç S, et al. Adrenal incidentaloma in neurofibromatosis type 1[J]. Srp Arh Celok Lek, 2008, 136: 295—298.
- [10] EREM C, ONDER ERSÖZ H, UKINÇ K, et al. Neurofibromatosis type 1 associated with pheochromocytoma; a case report and a review of the literature[J]. J Endocrinol Invest, 2007, 30: 59—64.
- [11] KOBAYASHI H, KANEKO G, NISHIMOTO K, et al. A case of pheochromocytoma associated with neurofibromatosis type 1[J]. Hinyokika Kyo, 2009, 55: 749—752.
- [12] 银文杰, 邹翎. 全身广泛性神经纤维瘤病[J]. 华西医学, 2011, 26: 152—154.
- [13] OPOCHER G, CONTON P, SCHIAVI F, et al. Pheochromocytoma in von Hippel-Lindau disease and neurofibromatosis type 1[J]. Fam Cancer, 2005, 4: 13—16.

(收稿日期: 2012-05-20)