

病例报告

## 神经纤维瘤病伴急性淋巴细胞白血病 1 例

万媛媛 张乐萍 吴璐 王彬

(北京大学人民医院儿科, 北京 100044)

患儿,男,5岁,因间断发热10 d,加重3 d入院。患儿入院10 d前无明显诱因出现发热,每日1次,热峰39℃,于当地诊所对症抗感染治疗,效果欠佳。入院3 d前发热增加为每日2~3次,查血常规示三系减低。患儿自发病以来,有乏力,偶有鼻衄,间断有膝关节疼痛。

患儿生后4个月家长发现其右侧眼睑稍下垂,1岁时发现右脸较左脸增大,入院2个月余前于外院诊断为“神经纤维瘤病”(neurofibromatosis)。患儿有2个姐姐,均体弱,易患上呼吸道感染。父母体健,非近亲结婚。否认家族性遗传病、传染病、血液系统疾病及肿瘤病史。

入院体查:轻度贫血貌,全身皮肤散在卵圆形或地图形、大小不一的淡棕色皮疹,边界清楚,不凸出皮面,皮疹数大于15个,最大者直径大于20 mm(图1),双侧腋下及腹股沟未见雀斑样色素沉着,全身浅表淋巴结不大。右上眼睑下垂,

触之有蚓样感,上睑缘呈S型,右脸较左脸大,可扪及面团样肿物,边界不清(图2)。口腔黏膜完整,咽充血,扁桃体不大,心音有力,未及杂音,双肺呼吸音粗,未及干湿罗音,腹平软,无压痛,肝脏肋下4 cm,剑下5 cm,质软,无压痛,脾脏未触及。肛周无破溃,神经系统体查未见异常。

入院后完善辅助检查:血常规检查示WBC  $1.04 \times 10^9/L$ , Hb 87 g/L, PLT  $20 \times 10^9/L$ ;生化检查示乳酸脱氢酶276 U/L(参考值:109~245 U/L),肝肾功能及血糖检查均正常;腹部B超检查示肝脏剑下5.1 cm,肋下3.9 cm,脾不大;骨髓涂片示原幼淋占44%;骨髓免疫分型为异常淋系表型,符合B系急性淋巴细胞白血病(ALL)表型;骨髓融合基因:BCR-ABL、TEL-AML1、E2A-PBX1、MLL相关融合基因均阴性,PRAME/ABL=2.2%(正常值<0.3%),IgH(VH-JH, tube A)阳性;染色体:46,XY[20]。



图1 患儿皮肤表现 患儿全身皮肤散在卵圆形或地图形、大小不一的淡棕色皮疹(箭头所示),边界清楚,不凸出皮面。



图2 患儿面部外观 右上眼睑下垂,触之有蚓样感,上睑缘呈S型,右脸较左脸大,可扪及面团样肿物,边界不清。

入院后诊断为：ALL；神经纤维瘤病 1 型；急性支气管炎。予抗感染、对症支持治疗，CODPL 方案诱导化疗：环磷酰胺 0.6 g+ 长春新碱 0.9 mg × 4 次 + 去甲氧柔红霉素 5 mg+ 左旋门冬酰胺酶 0.8 万单位 × 8 次 + 地塞米松（或等效剂量的泼尼松）。化疗第 14 天，骨髓涂片示原幼淋 0%，免疫残留可见 0.79% 细胞表型异常；化疗第 28 天，骨髓涂片示幼淋 3%，免疫残留示 0.03% 可疑异常幼稚 B 细胞。继续巩固化疗，复查骨髓免疫残留示表型未见异常，继续予规律化疗至今，监测骨髓持续缓解。

**讨论：**神经纤维瘤病是源于神经嵴细胞分化异常而导致的多系统损害的常染色体显性遗传病。1987 年美国国立卫生研究所（NIH）把神经纤维瘤病分为两型：1 型神经纤维瘤病，又称 Von Recklinghausen 病，占神经纤维瘤病的 90%，患病率约为 1/2 500~1/3 000<sup>[1]</sup>；2 型神经纤维瘤病也称为中枢型神经纤维瘤病或双侧听神经纤维瘤病，相对少见，患病率约为 1/50 000。对于神经纤维瘤病的治疗主要集中在遗传咨询及对可治疗的并发症的早期发现。

1987 年美国 NIH 制定了神经纤维瘤病的临床诊断标准<sup>[1]</sup>：1 型神经纤维瘤病具有以下 2 项或 2 项以上即可诊断：（1）6 个或 6 个以上牛奶咖啡斑，青春期前其最大直径要求 >5 mm，青春后期 >15 mm；（2）腋窝或腹股沟区雀斑；（3）视神经胶质瘤；（4）2 处或 2 处以上任何部位的神经纤维瘤或者 1 处或 1 处以上丛状神经纤维瘤；（5）一级亲属中（父母、子女和兄弟姐妹）有 1 型神经纤维瘤病患者；（6）两个或更多的虹膜错构瘤（Lisch 结节）；（7）有特征性骨损害，如蝶骨发育不良，长骨皮质变薄或假性关节炎。本例患儿全身有 15 个以上的牛奶咖啡斑，最大者直径 > 20 mm，右眼部及右脸部有丛状神经纤维瘤，符合第 1 和第 4 项诊断标准，故 1 型神经纤维瘤病诊断明确。

1 型神经纤维瘤病基因定位在人类第 17 号染色体长臂的 17q11.2 区，它编码的物质名为神经纤维瘤素，该物质是一种肿瘤抑制物。该基因突变率高，是人类基因突变率最高的基因位点之一，导致基因产物神经纤维素结构和数量上的改变，从而使其抑癌功能减弱或丧失，导致肿瘤的发生<sup>[1]</sup>。1 型神经纤维瘤病患者继发肿瘤的概率升高，有前

瞻性研究报道，1 型神经纤维瘤病患者继发恶性肿瘤的几率比正常人高 2.7 倍，50 岁时有 20% 的继发恶性肿瘤的累积风险<sup>[2-3]</sup>。第 1 例神经纤维瘤病合并白血病的文献报道是在 1958 年由 Royer 等报道<sup>[4]</sup>。据 Stiller 等<sup>[5]</sup>指出，1 型神经纤维瘤病患者继发慢性粒单核细胞白血病的概率比正常儿童高 200 倍；1 型神经纤维瘤病患者继发急性非淋巴细胞白血病及 Ph（+）的慢性粒细胞白血病的概率与正常人比较无升高，但继发 ALL 及非霍奇金淋巴瘤的概率比正常儿童高 5~10 倍，大多无神经纤维瘤病家族史。也有文献指出家族性神经纤维瘤病病例更易合并髓系白血病，散发病例更易合并淋巴细胞白血病，在散发病例中，合并 ALL 与合并非淋巴细胞白血病的比例为 5:3，而家族性患者此比例为 4:15<sup>[6]</sup>。国外 1 型神经纤维瘤病患者合并恶性骨髓疾病的报道大多数为合并非淋巴细胞白血病<sup>[2,5]</sup>，国内合并白血病的病例报道很少，且尚未见合并 ALL 的文献报道。

本病例给临床工作中带来如下启示：（1）本例患儿在婴儿期即发现单侧眼睑及脸部改变，在 5 岁时才确诊为神经纤维瘤病，提示仔细的全身查对于确诊疾病，尤其是一些少见疾病的重要性；（2）对于已确诊为神经纤维瘤病的患儿，如果出现不明原因发热、血象有改变时，要怀疑合并血液病的可能，尽早行骨髓穿刺检查。

#### [参 考 文 献]

- [1] Angela CH, David HG. Neurofibromatosis type 1: a multidisciplinary approach to care[J]. *Lancet Neurol*, 2014, 13(8): 834-843.
- [2] Seminog OO, Goldacre MJ. Risk of benign tumours of nervous system, and of malignant neoplasms, in people with neurofibromatosis: population-based record-linkage study[J]. *Br J Cancer*, 2013, 108(1): 193-198.
- [3] Walker L, Thompson D, Easton D, et al. A prospective study of neurofibromatosis type 1 cancer incidence in the UK[J]. *Br J Cancer*, 2006, 95(2): 233-238.
- [4] Jans SR, Schomerus E, Bygum A. Neurofibromatosis type 1 diagnosed in a child based on multiple juvenile xanthogranulomas and juvenile myelomonocytic leukemia[J]. *Pediatr Dermatol*, 2015, 32(1): e29-e32.
- [5] Stiller CA, Chessells JM, Fitchett M. Neurofibromatosis and childhood leukaemia/lymphoma: a population-based UKCCSG study[J]. *Br J Cancer*, 1994, 70(5): 969-972.
- [6] Bader JL, Miller RW. Neurofibromatosis and childhood leukemia[J]. *J Pediatr*, 1978, 92(6): 925-929.

（本文编辑：邓芳明）