

疑难病例析评

第 523 例 皮肤牛奶咖啡斑—雀斑—青春提早发育

张睿 茅江峰 王曦 聂敏 伍学焱

中国医学科学院 北京协和医学院 北京协和医院内分泌科 国家卫生健康委员会内分泌重点实验室, 北京 100730

通信作者: 伍学焱, Email: wsheyana@vip.sina.com

【摘要】 本文两例患儿均因第二性征提前发育就诊, 查体可见散在胸腹部或双大腿皮肤牛奶咖啡斑、腋窝下或腹股沟区雀斑, 黄体生成素、卵泡刺激素、睾酮或雌二醇水平升高, 曲普瑞林兴奋试验被兴奋, 提示下丘脑-垂体-性腺轴启动, 确诊为中枢性性早熟。鞍区磁共振成像提示男患儿视路胶质瘤, 女患儿未见占位。该两例病例提示, 皮肤有牛奶咖啡斑或雀斑的中枢性性早熟患者, 临床上要与存在皮肤牛奶咖啡斑且外周性早熟的 McCune-Albright 综合征进行鉴别, 高度警惕 1 型神经纤维瘤病可能。1 型神经纤维瘤病诊断基于临床, 确诊有赖于基因检测, 外周血白细胞基因全长外显子测序阴性无法排除诊断, 取病变组织活检行基因检测可能提高检测准确率。

【关键词】 神经纤维瘤病 1 型; 牛奶咖啡斑; 性早熟

基金项目: 国家自然科学基金(81771576); 国家重点研发计划(2016YFC0905102)

DOI: 10.3760/cma.j.cn112137-20200417-01226

病历摘要

病例 1, 男性, 8 岁 4 个月, 以“睾丸增大 1 年, 阴茎增大 7 个月”于 2016 年 7 月 20 日就诊于北京协和医院内分泌科。患儿系第 1 胎第 1 产, 足月头位顺产, 出生身长 48 cm, 体重 3.5 kg。出生时腹部皮肤可见色素斑, 上睑下垂, 1 岁时腹股沟区皮肤出现成群雀斑, 大腿部皮肤出现数枚色素斑, 色素斑随年龄增长而变大。就诊前 1 年发现睾丸增大, 近 7 个月阴茎增大, 1 年来身高增长 8 cm。平素体健, 7 岁时行上睑下垂矫正术, 同期发现左眼视力下降, 无骨折史、抽搐史, 否认头痛。智力正常, 学习成绩中等偏上, 食欲、饮水、二便正常, 父亲 180 cm, 母亲 155 cm, 无相关家族史。查体: 身高 138 cm(+1 SD), 体重 30 kg, 体质指数(BMI) 15.8 kg/m², 血压 95/60 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa), 心率 84 次/min, 律齐。粗测左眼视力下降, 色觉正常, 眼球未见突出, 运动正常, 双侧瞳孔 3 mm, 对光反射灵敏。伸舌居中, 有胡须。全身皮肤不黑, 未见紫纹、黑棘皮征, 腹部及双侧大腿部皮肤可见数枚牛奶咖啡斑, 最大直径 15 mm, 边界光滑, 双侧腹股沟区、腋窝下皮肤成群雀斑, 背部皮肤可见散发小结节, 直径 2 mm 左右, 质软, 边界清晰(图 1)。未及脊柱侧弯, 上肢、下肢肌力 V 级, 肌张力正常。B3P3, 阴茎长 7 cm, 双侧睾丸位于阴囊内, 左右各 10 ml, 阴囊发育



图 1 病例 1 男患儿腹部、大腿部、腋窝下及背部皮肤照片
A: 腹部、左大腿部皮肤牛奶咖啡斑, 左侧腹股沟区成群雀斑; B: 右侧腋窝下皮肤成群雀斑; C: 背部皮肤神经纤维瘤

良好。

实验室检查结果: 血常规及肝肾功能正常, 黄体生成素(LH) 4.2 U/L(成年参考值: 1.2~8.6 U/L, 下同)、卵泡刺激素(FSH) 7.3 U/L(1.3~19.3 U/L)、雌二醇 120.78 pmol/L(<172.02 pmol/L)、孕酮 1.78 nmol/L(0.32~2.54 nmol/L)、睾酮 15.16 nmol/L(6.07~27.10 nmol/L), 曲普瑞林兴奋试验: 肌内注射 100 μg 曲普瑞林 60 min 后, LH 28.8 U/L, FSH 11.2 U/L。血皮质醇(8:00) 375.4 nmol/L, 促肾上腺皮质激素(ACTH)(8:00) 4.22 pmol/L。生长激素(GH) 0.23 nmol/L, 胰岛素样生长因子 1(IGF-1) 218 μg/L, 甲状腺功能正常。甲胎蛋白(AFP)、癌胚抗原(CEA)、β 人绒毛膜促性腺激素(HCG) 均正常。骨龄 12~13 岁。垂体磁共振成像(MRI) 示双侧视神经、视交叉、下丘脑异常信号, 视路、下丘脑胶

质瘤不排除(图2)。

诊治经过:患儿9岁前睾丸、阴茎增大,胡须萌出,性早熟诊断明确;睾丸大小、FSH、LH均明显升高至正常成年男性水平,曲普瑞林兴奋试验被兴奋,确诊为中枢性性早熟。腹部、双大腿部皮肤多枚边界光滑的皮肤牛奶咖啡斑,双腋窝区、腹股沟区皮肤成群雀斑,背部皮肤神经纤维瘤,垂体MRI提示视神经胶质瘤(OPG),外周血神经纤维瘤基因全长外显子检测示1型神经纤维瘤(NF-1)基因杂合突变,考虑NF-1。进一步筛查四肢X线片未见长骨发育不良或假关节征象。给予皮下注射醋酸亮丙瑞林微球制剂3.75 mg,每月1次治疗,同时神经外科就诊。2个月后随访,LH 0.55 U/L,FSH 0.61 U/L,雌二醇<18.3 pmol/L,孕酮1.24 nmol/L,睾酮<0.35 nmol/L,继续原方案治疗。2年后随访:身高148 cm,体重48 kg,LH<0.2 U/L,FSH 0.76 U/L,雌二醇 66.21 pmol/L,孕酮 0.75 μg/L,睾酮<0.35 nmol/L,继续原方案治疗,神经外科医嘱暂无需手术,长期随访。4年后随访:身高154 cm,体重43 kg,发现脊柱侧凸并行脊柱后路内固定植骨融合术,每年复查鞍区MRI视神经胶质瘤有缩小,神经外科医嘱无需手术并继续随访。

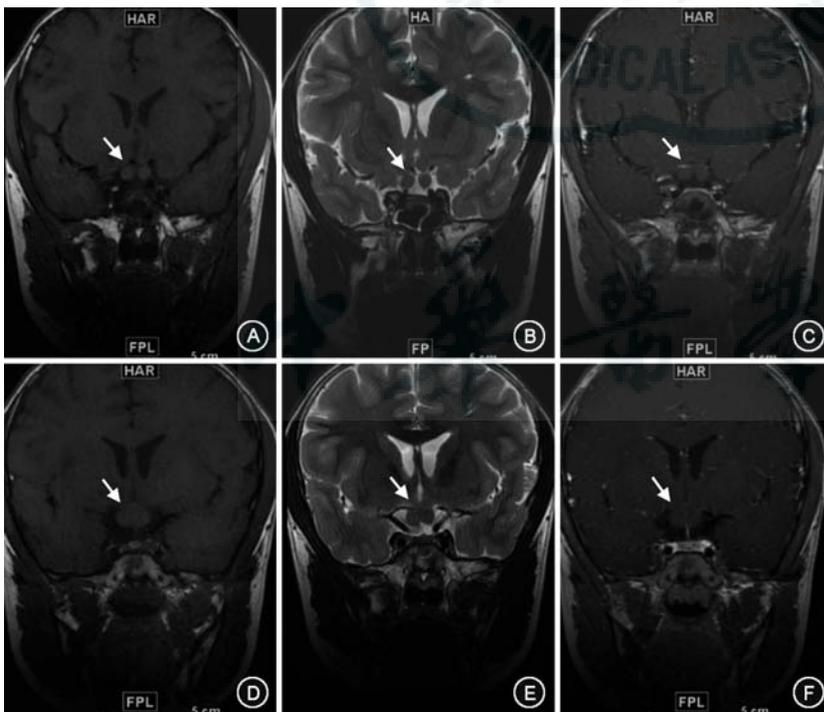


图2 病例1男患儿垂体磁共振成像 A:冠状位T1WI,双侧视神经明显增粗,呈等T1信号(↑);B:冠状位T2WI,双侧视神经明显增粗,呈等T2信号(↑);C:冠状位T1WI增强,双侧视神经增粗,增强后均匀(↑);D:冠状位T1WI,双侧视交叉明显增粗,呈等T1信号(↑);E:冠状位T2WI,双侧视交叉明显增粗,呈等T2信号(↑);F:冠状位T1WI增强,双侧视交叉增粗,增强后均匀(↑)

病例2,女性,10岁8个月,以“乳房发育2年10个月,月经来潮10个月”于2018年4月26日就诊于北京协和医院内分泌科。患儿系第1胎第1产足月头位顺产,出生身长50 cm,体重3.25 kg。翻身、抬头、站立、行走、智力发育与同龄人无异常,近1年身高增长约8 cm。2015年7月(7岁11个月)发现乳房发育,2017年6月(9岁10个月)月经初潮,经期2 d,2017年11月(10岁3个月)、2018年1月(10岁5个月)分别第2、3次月经,外院查血常规、肝肾功能正常,LH 3.3 U/L、FSH 6.0 U/L、雌二醇82.7 pmol/L、孕酮<0.63 nmol/L、睾酮<0.69 nmol/L,催乳素0.56 nmol/L,血皮质醇(8:00)314.6 nmol/L,ACTH(8:00)9.04 pmol/L。空腹血糖、胰岛素、糖化血红蛋白正常。子宫双附件超声显示子宫不大,卵巢内最大卵泡0.6 cm×0.6 cm。鞍区MRI无明显异常。外院考虑“性早熟”,给予“皮下注射醋酸亮丙瑞林微球制剂3.75 mg,1次/月”治疗,此后未来月经,本次为明确病因就诊。平素体健,学习成绩中等,无骨折史,无头痛、视物模糊、抽搐、肌力下降,父亲161 cm,母亲158 cm,无相关家族史。入院查体:身高136 cm(-1 SD),体重37 kg,BMI20.0 kg/m²,血压80/50 mmHg,心率80次/min,皮肤不黑,未见紫纹、黑棘皮征,粗测听力正常,右侧胸腹部、背部数枚牛奶咖啡斑,最大直径10 mm,右侧腋窝、季肋区、腹部、背部成群雀斑(图3)。脊柱无畸形。双乳B3,乳晕色素沉着,阴毛P1,阴蒂不大。

实验室检查:LH 1.34 U/L(成年参考值:1.2~8.6 U/L,下同)、FSH 2.3 U/L(1.3~19.3 U/L)、雌二醇29.28 pmol/L(<172.02 pmol/L)。骨龄相当于12岁。NF-1及2型神经纤维瘤基因全长外显子未见明确致病突变位点,未见明显缺失重复。但由于患儿及家属拒绝,未行皮肤活检。

诊治经过:患儿8岁前乳房发育,10岁前月经来潮,诊断性早熟明确,LH、FSH明显增高至成年女性水平,中枢性性早熟诊断明确。病因方面,右胸、腹、背部皮肤散在牛奶咖啡斑,右腋窝成群雀斑,外周血神经纤维瘤病基因全长外显子检测



图3 病例2女患儿右侧背部、胸腹部皮肤照片 A:右侧背部皮肤数枚牛奶咖啡斑、成群雀斑;B:右侧胸腹部皮肤牛奶咖啡斑,腋窝下皮肤成群雀斑

诊断难点:

- 两例患儿以青春提早发育就诊,皮肤均可见牛奶咖啡斑,诊断易与 McCune-Albright 综合征混淆。
- 病例2女患儿外周血神经纤维瘤基因全长外显子测序无致病性变异,容易忽视节段型 NF-1。

启示:

- 皮肤有牛奶咖啡斑的性早熟患儿,需根据牛奶咖啡斑形态(光滑/不规则)、性早熟类型(中枢性/外周性)鉴别 NF-1 与 McCune-Albright 综合征。
- 由于存在节段型 NF-1,外周血神经纤维瘤基因全长外显子测序阴性不能除外诊断,取病变组织活检进行基因检测可能提高准确率。
- 神经纤维瘤病需长期随访,定期影像学检查,警惕新发或长大的颅内肿瘤,定期筛查是否出现其他内分泌疾患。

致病突变阴性,无神经系统症状、体征,鞍区 MRI 未见异常,考虑节段型 NF-1。进一步筛查神经纤维瘤病可能出现的其他临床表现,全身皮肤触诊未及皮肤肿物,四肢 X 线片未见长骨发育不良或假关节征象。继续给予皮下注射醋酸亮丙瑞林微球制剂 3.75 mg,1 次/月治疗。

分析与讨论

本文报道了 2 例以第二性征提前发育伴皮肤牛奶咖啡斑的患儿,经过检查确诊为 NF-1。以下从牛奶咖啡斑合并性早熟的诊断和鉴别诊断、NF-1 出现性早熟的机制、治疗与预后三方面展开讨论。

两例患儿第二性征提前发育,符合性早熟,由于 LH、FSH、睾酮或雌二醇均升高,曲普瑞林兴奋试验被兴奋,诊为中枢性性早熟。为明确性早熟病因,需要以患儿的显著特点——皮肤多发牛奶咖啡斑作为线索进行鉴别。牛奶咖啡斑是无凸起的色素沉着病损,数毫米至 15 cm 以上,出生或儿童早期显现,已知病因包括 McCune-Albright 综合征、NF-1 等。对于皮肤有牛奶咖啡斑的性早熟患者,临床医师需注意鉴别这两种疾病。NF-1 是常染色体显性遗传病,染色体 17q11.2 上编码神经纤维瘤蛋白的 NF-1 基因突变致病,发病率为 1/2 500~3 500^[1],符合以下特征中的 2 条即可作出诊断:(1)6 个或以上皮肤牛奶咖啡斑(青春期前直径>5 mm 或青春期后直径>15 mm);(2)2 个或以上神经纤维瘤或 1 个丛状神经纤维瘤;(3)视路胶质瘤;(4)腋窝或腹股沟区雀斑;(5)2 个或以上 lisch 结节;(6)1 级亲属诊断为 NF-1;(7)特征性骨病变(蝶骨发育不良或长骨皮质增厚伴或不伴假关节,脊柱侧凸)。而 McCune-Albright 综合征是编码 Gs 蛋白 α 亚基的基因发生体系突变致病^[2],表现为不规则皮肤牛奶咖啡斑、内分泌腺自主功能亢进和骨纤维异常增殖三联征。两种疾病鉴别如下:(1)牛奶咖啡斑形态不同:NF-1 患者牛奶咖啡斑边界平滑清晰,全身散在分布,大小不等,通常出生即出现;而 McCune-Albright 综合征患者牛奶咖啡斑边缘不规则,很少超过中线,不一定出生时即出现;(2)NF-1 多合并颅内占位,表现为中枢性性早熟;而 McCune-Albright 综合征多因卵巢出现功能性卵泡囊肿,表现出外周性性早熟,也可继发中枢性性早熟;(3)骨骼改变不同:NF-1 骨骼受累表现为长骨皮质增厚、假关节形成;McCune-Albright 综合征骨骼病变表现为骨纤维异常增殖。结合上述鉴别点,本文报道的两例病例,牛奶咖啡斑均边界光滑,原发中枢性性早熟,女患儿未见卵巢囊肿,均不支持 McCune-Albright 综合征。与此同时,男患儿皮肤多发牛奶咖啡斑、腹股沟及腋窝下雀斑,视路胶质瘤,外周血 NF-1 基因杂合突变,故 NF-1 诊断明确;女患儿多发牛奶咖啡斑伴腋窝处雀斑,符合 NF-1 诊断标准。除了显性遗传或受精前生殖细胞突变致病,NF-1 还存在节段型,由 NF-1 基因发生合子后突变致体细胞嵌合引起^[3],此时外周血基因致病突变检测可阴性。故虽然病例2患儿外周血 NF-1 基因全长外显子未见致病突变位点或缺失重复,结合该患儿典型的临床表现,也可诊断为节段型 NF-1。

节段型 NF-1 基因突变发生在胚胎发育后期,故病变较局限,多为单侧,特征为局限性皮肤病变,包括单纯色素性病变、单纯神经纤维瘤、色素性病变+神经纤维瘤、孤立性丛状神经纤维瘤^[4]。为患者进一步筛查可能出现的其他临床表现,四肢 X 线片未见长骨发育不良或假关节征象。

NF-1 患者出现性早熟是肿瘤占位效应、信号通路表达异常共同导致的。病例 1 男患儿合并视路胶质瘤,出现性早熟的机制是位于下丘脑附近的视神经占位干扰中枢神经系统对下丘脑-垂体-性腺轴的抑制,导致青春期过早发生^[5]。NF-1 发病时,由于 NF-1 基因表达缺失,Ras 及其下游信号激活、下游效应子活性增强,良恶性肿瘤风险显著增加^[6],OPG 最常见^[7]。OPG 占位效应表现为视力下降、视野缺损、下丘脑功能异常等^[8],性早熟是最常见的内分泌疾病表现,表现为生长高峰提前而成年终身高受损,还可合并生长激素缺乏、生长激素过多、ACTH 缺乏、低促性腺激素性腺功能减退、胰岛素抵抗、促甲状腺激素缺乏等多种内分泌疾病。病例 2 女患儿不合并 OPG,无明显肿瘤占位效应,发生性早熟的机制可能为:(1)胚胎分化期间,神经纤维瘤蛋白调节神经胶质细胞和神经元祖细胞增殖成熟,该蛋白表达减少可致神经元生长发育异常;(2)NF-1 基因通过表达神经纤维蛋白增加细胞内环磷酸腺苷(cAMP)水平,cAMP 是下丘脑-垂体轴发育的关键调节因子,发病时 cAMP 生成减少、神经信号传导异常,导致下丘脑-垂体-性腺轴发育调节受损^[9];(3)颅内可能存在 MRI 不能检测到的轻度脑部异常,如生长缓慢的错构瘤^[10]导致性早熟出现。

治疗方面,对于合并中枢性性早熟的患儿,推荐促性腺激素释放激素(GnRH)类似物治疗。合并 OPG 时,大部分肿瘤生长缓慢不需立即治疗,部分甚至停止生长或缩小消失,需神经外科长期随访。需要治疗的患者,由于肿瘤位置特殊,手术可能造成视力损害,放疗可能出现放射性脑损伤或神经内分泌功能障碍,故首选联合化疗,化疗失败者可使用靶向药物贝伐珠单抗^[6]。预后方面,OPG 是一种低级别星形胶质细胞肿瘤,与散发性 OPG 相比,合并 NF-1 的 OPG 多累及视路前部,故预后更佳;二者生存率差异不大,10 年生存率均为 80% 左右^[8]。尽管合并 NF-1 的 OPG 患者预后较好、生存率更高,但仍面临视力受损、术后肿瘤复发的问题,甚至有

19% 走向失明。

综上,本文报道 2 例 NF-1 病例,合并与不合并 OPG 各 1 例,希望提高内分泌科医师对 NF-1 的认识,在接诊皮肤有牛奶咖啡斑的性早熟患者时,注意鉴别 NF-1 与 McCune-Albright 综合征。对于疑似 NF-1 的患者,需排查肿瘤、完善基因检测,同时不要忽视节段型 NF-1,必要时完善病变组织活检基因检测提高准确率。此外,对待确诊的 NF-1 患者,需长期随访,尽早发现可能继发的其他内分泌疾患,合并肿瘤者外科就诊决定手术及化疗时机。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Sani I, Albanese A. Endocrine long-term follow-up of children with neurofibromatosis type 1 and optic pathway glioma [J]. *Horm Res Paediatr*, 2017, 87(3): 179-188. DOI: 10.1159/000458525.
- [2] Robinson C, Collins MT, Boyce AM. Fibrous dysplasia / McCune-Albright syndrome: clinical and translational perspectives[J]. *Curr Osteoporos Rep*, 2016, 14(5): 178-186. DOI: 10.1007/s11914-016-0317-0.
- [3] Listernick R, Mancini AJ, Charrow J. Segmental neurofibromatosis in childhood[J]. *Am J Med Genet A*, 2003, 121A(2):132-135. DOI: 10.1002/ajmg.a.20183.
- [4] Cohen PR. Segmental neurofibromatosis and cancer: report of triple malignancy in a woman with mosaic neurofibromatosis 1 and review of neoplasms in segmental neurofibromatosis[J]. *Dermatol Online J*, 2016, 22(7): 13030/qt66k5j4wt.
- [5] Virdis R, Street ME, Bandello MA, et al. Growth and pubertal disorders in neurofibromatosis type 1[J]. *J Pediatr Endocrinol Metab*, 2003, 16 Suppl 2 : 289-292.
- [6] 陈籽荣,王震,厉亚坤,等. 儿童低级别胶质瘤的分子病理学特点和临床意义[J]. *中华医学杂志*, 2018, 98(5):390-393. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2018.05.019.
- [7] Cambiaso P, Galassi S, Palmiero M, et al. Growth hormone excess in children with neurofibromatosis type-1 and optic glioma[J]. *Am J Med Genet A*, 2017, 173(9):2353-2358. DOI: 10.1002/ajmg.a.38308.
- [8] Kocova M, Kochova E, Sukarova-Angelovska E. Optic glioma and precocious puberty in a girl with neurofibromatosis type 1 carrying an R681X mutation of NF1: case report and review of the literature[J]. *BMC Endocr Disord*, 2015, 15: 82. DOI: 10.1186/s12902-015-0076-4.
- [9] Gan HW, Phipps K, Aquilina K, et al. Neuroendocrine morbidity after pediatric optic gliomas: a longitudinal analysis of 166 children over 30 years[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2015, 100(10):3787-3799. DOI: 10.1210/jc.2015-2028.
- [10] Bizzarri C, Bottaro G. Endocrine implications of neurofibromatosis 1 in childhood[J]. *Horm Res Paediatr*, 2015, 83(4):232-241. DOI: 10.1159/000369802.

(收稿日期:2020-04-17)

(本文编辑:郭瑞)