

## 附件 9

# 儿童及青少年神经纤维瘤病诊疗规范

(2021 年版)

神经纤维瘤病 (neurofibromatosis, NF) 是一类常染色体显性遗传性疾病, 在临床和遗传学上有 3 种主要不同类型: 1 型神经纤维瘤病 (neurofibromatosis type1, NF1)、2 型神经纤维瘤病 (neurofibromatosis type2, NF2) 和施万细胞瘤病。施万细胞瘤病多见于成人, 本规范不做描述。此类疾病表型差异性大, 以皮肤病变、周围神经系统病变和中枢神经系统肿瘤为主, 引起多发的、渐进性的损害, 给治疗带来了巨大困难, 需要多学科协作诊治。

## 1 型神经纤维瘤病

### 一、概述

1 型神经纤维瘤病 (neurofibromatosis type 1, NF1) 又称 von Recklinghausen 病, 由 von Recklinghausen 在 1882 年首次描述, 1987 年美国国立卫生研究院 (NIH) 首次将其命名为 NF1。NF1 是由施万细胞、成纤维细胞和肥大细胞组成的良性肿瘤。占有神经纤维瘤病的 96%, 发病率为 1/3000~1/2600, 没有种族和性别差异。NF1 是一种常染色体显性遗传病, 是由位于染色体 17q11.2 的 NF1 基因突变导

致神经纤维蛋白失活或表达下调，从而产生以神经纤维瘤为主要特征的一系列神经皮肤损害，可合并各种良性和恶性肿瘤。约 1/2 的病例为家族性；其余则是新生（散发）突变的结果。节段型病变常见于 20~40 岁，弥漫型和丛状神经瘤常见于儿童。临床表现为多发咖啡牛奶斑、雀斑、虹膜错构瘤、骨骼畸形和认知功能障碍，甚至伴有危及生命的多发神经纤维瘤和其它肿瘤。目前，NF1 以手术治疗为主，但药物、基因等治疗方式的作用也不容忽视，尤其是基因治疗的重要性日益受到关注。但是，有超过 1/3 的 NF1 患者表现为丛状神经纤维瘤，其能恶变为恶性周围神经鞘瘤（malignant peripheral nerve sheath tumor, MPNST），MPNST 对传统治疗反应很差，致死率高。

## 二、适用范围

根据临床特异性表现、影像学检查、病理学检查和（或）基因检测，明确为 1 型神经纤维瘤病的患儿。

## 三、诊断

### （一）临床表现

临床表现出现的典型顺序是咖啡牛奶斑、腋窝和（或）腹股沟雀斑、虹膜错构瘤（Lisch 结节）和神经纤维瘤。骨发育不良通常在出生后 1 年内出现，症状性视路胶质瘤（optic pathway glioma, OPG）通常到患者 3 岁时发生。其他肿瘤和神经系统并发症通常在患者出生 1 年后开始出现。高血压可

能在儿童期出现。肿瘤恶变也可出现在儿童期，但更常发生于青春期和成年期。

1. 咖啡牛奶斑：是无凸起的色素沉着病损，颜色自棕褐色至深棕色不等且均匀。通常出现于出生后1年内，在儿童期早期数量增加，数量随时间推移而稳定。存在6个或以上咖啡牛奶斑，则高度提示NF1。

2. 雀斑(Crowe 征)：比咖啡牛奶斑小，出现时间更晚，多成群出现于皮肤摩擦部位，尤其是腋窝和腹股沟区域。出生时雀斑通常不明显，常到3~5岁时出现，常首发于腹股沟区。雀斑还可出现于其他易摩擦部位，可表现为弥漫性。

3. 虹膜错构瘤(Lisch 结节)：是虹膜凸起的棕褐色错构瘤，常见于双侧，呈半球形白色或黄棕色隆起斑点，境界清楚的胶样结节。是NF1的一种特异性表现，对视力无影响。6岁以下患儿中检出率不足10%，但可见于超过90%的成人患者。

#### 4. 神经纤维瘤：

皮肤型神经纤维瘤：为最常见类型，常呈质软、无蒂或有蒂的肿瘤，检查时可随皮肤移动，无压痛。位于真皮层者，表面皮肤多为紫罗兰色变，肿瘤边缘清楚，无包膜，皮肤触诊可及质软点。常会影响外观，如加速生长可出现瘙痒症状。这些皮肤病变通常在青春期即将开始前或青春期期间开始出现，但在更年幼儿童患者中亦可见到小病变，病变的大小

和数量有随年龄而增长的趋势，数量可从几个到几千个不等，在躯干部分布最为密集。

结节型神经纤维瘤：为生长在皮下的离散性病变，也可生长在体内深部，一般不会侵袭周围组织。皮下病变表现为可能有压痛的质硬而富弹性的肿块，瘤体增大压迫周围结构可引起疼痛，可转化为 MPNST。

丛状神经纤维瘤：可位于表浅位置并伴有皮肤和软组织过度生长，也可位于体内深部，或者同时分布在浅表和深部。沿神经长轴呈弥漫性生长，可累及多条神经干、分支及神经丛，可侵及周围组织。这类病变通常是先天性的，往往在儿童期生长最为迅速。30%~50%的患者会出现疼痛、功能障碍、外观缺陷及恶变，出现恶变的最常见特征是病变疼痛且不断扩大。

5. 视路胶质瘤(optic pathway glioma, OPG)：通常为低级别毛细胞型星形细胞瘤，可出现在沿前视觉通路至视放射的任意位置，累及视神经、视交叉和视交叉后视束。大多数患儿视力正常，如病变扩大，可引起进行性视力丧失，另可表现为色觉下降、瞳孔功能异常、眼球突出和视神经萎缩。15%的6岁以下NF1儿童可出现OPG，年龄更大的儿童和成人中极少出现。

6. 特征性骨病变：NF1中的骨异常主要包括骨发育不良和假关节。长骨发育不良在婴儿或年幼儿童中通常表现为胫骨前外侧凸，可进展为髓腔狭窄、骨皮质增厚和骨折。早期

容易被忽视，常在负重时或年幼儿童开始尝试走路时发生病理性骨折才被发现。约半数的骨折发生在患者 2 岁前。假关节是一种当长骨骨折处出现骨折两端不愈合时形成的假性关节，严重影响患肢的功能。在约 5% 的 NF1 患者中，长骨假关节出现于婴儿期，男性多于女性 (1.7:1)。此外 NF1 的骨病变还包括身材矮小、脊柱侧凸、脊椎发育缺陷、蝶骨翼发育不良、非骨化性纤维瘤和骨质疏松等。

#### 7. 其他表现：

其他良性和恶性肿瘤：NF1 患者发生良性和恶性肿瘤的频率均增加，颅内肿瘤类型以 OPG 为主，但发生其他中枢神经系统肿瘤的风险也增加，尤其是星形细胞瘤和脑干胶质瘤，通常无症状，常于影像检查时偶然发现，可表现为颅内压增高。NF1 患者发生软组织肉瘤的风险增加，如 MPNST 和横纹肌肉瘤，MPNST 一般源于神经纤维瘤恶变，恶变的首发表现通常为显著且持续的疼痛、丛状神经纤维瘤硬度改变或瘤体快速生长。横纹肌肉瘤往往在年龄较小时即出现，通常发生于泌尿生殖系部位。NF1 患者罹患某些其他恶性肿瘤，如儿童期的幼年型粒-单核细胞白血病，以及嗜铬细胞瘤的风险也增加。

神经系统异常：中枢神经系统障碍包括认知缺陷、学习障碍和癫痫发作。还可见大运动和精细运动发育迟滞。但 NF1 的周围神经病变发生率显著低于 NF2。此外，NF1 患者常有大头畸形。

高血压：大多是原发性的，但血管病变导致肾血管性高血压在 NF1 患者中也不少见。因此，对于 NF1 合并高血压的儿童，应对肾动脉狭窄进行评估。另外，嗜铬细胞瘤也是 NF1 中高血压的少见病因，应予以鉴别。

## （二）辅助检查

### 1. 影像学检查：

（1）B 超：超声检查具有无创性，且操作简单，是筛查高危患儿主要脏器病变及评估儿童肿瘤最常用检查，可用于原发瘤灶的评估及对治疗反应的监测。

（2）CT 扫描：通常进行增强 CT 检查，评估原发肿瘤位置、范围及对周围组织侵犯情况，同时用于对治疗后的效果进行评估。

（3）磁共振扫描：对于儿童首选增强磁共振扫描确定原发瘤灶情况，以及其对周围邻近组织器官的侵犯情况。脑外神经纤维瘤 T1WI 信号较肌肉稍高，T2WI 周边呈稍高信号，中心区为低信号，与局部较浓密的胶原基质有关。增强后瘤灶可有不同程度的强化。

行头部磁共振扫描了解有无颅内神经纤维瘤或其他颅内肿瘤，包括胶质瘤（大部分为低级星形细胞瘤）、神经鞘瘤、视神经胶质瘤、脑膜瘤和听神经瘤等。肿瘤可向后扩展至视交叉及视束，少数沿外侧膝状体至视放射、丘脑、下丘脑、基底神经节、枕叶和脑干等部位。有 10%~15% 的病例于上述部位发生原发性肿瘤。视神经胶质瘤表现为视神经梭形

粗大，部分轮廓不规则。在 T1WI 上与脑组织呈等或低信号，T2WI 呈高信号，均匀强化。错构瘤多发生在基底神经节、丘脑、小脑及脑干等脑区。通常为双侧多发性。血管发育不良表现为 Moya-Moya 现象。

1 型神经纤维瘤病 60%以上有脊柱异常，肿瘤可位于椎管内，呈哑铃状生长。脊柱 MRI 还可以评估脊柱椎旁神经纤维瘤、外侧性脊膜膨出、椎体及脊髓病变、圆锥低位、脊髓空洞或肿瘤等病变。

(4) X 线平片检查：了解骨骼异常情况。如颅骨发育异常，最常见蝶骨大、小翼发育不良，中颅凹扩大，颞叶前突或进入眶内，致眼球突出。眼眶增大可为骨发育不良，肿瘤浸润所致。同时还应评估脊柱侧凸等骨骼异常。

(5) PET-CT 检查：用于全面评估瘤灶及全身伴发肿瘤情况，PET-CT 有助于鉴别 MPNST 伴转移与良性丛状神经纤维瘤。

## 2. 眼科检查

(1) 直接检眼镜或裂隙灯检查：观察有无 Lisch 结节，并与虹膜痣进行鉴别。

(2) 视力检查、对比视野检查、色觉检查，并评估瞳孔、眼睑、虹膜、眼底和眼外肌运动，评估应在首次疑诊 NF1 时开始，然后每年重复或在出现症状时重复。

3. 局部活检术：对疑有恶变者，需要在原有的丛状神经纤维瘤内取多点活检来明确肿瘤是否发生了恶变。

#### 4. 其他检查

(1) 智商(intelligence quotient, IQ)测试和神经心理学评估: 可以尽早发现认知缺陷, 还有助于在学校为儿童提供学习支持。

(2) 基因检测: 对于临床特征不满足诊断标准的可疑患儿, 应行基因检测明确诊断, 同时详细获取家族史, 了解其家族成员是否存在 NF1 症状, 同时对家族成员进行基因筛查。但 NF1 基因突变检测结果阳性并不能预测疾病的严重程度或并发症。

#### (三) 诊断标准

美国 NIH 共识会议于 1987 年初次制定了 NF1 的诊断标准。近期, 经过多次国际会议及专家组讨论修订, 2020 年公布了新的 NF1 诊断标准, 该标准在原有基础稍做修改, 更利于早期诊断。

6 个或以上咖啡牛奶斑, 在青春期前直径(最长径) $>5$  mm 或在青春期后直径 $>15$  mm; 双侧腋窝或腹股沟区雀斑; 2 个或以上任何类型的神经纤维瘤或 1 个丛状神经纤维瘤; 2 个或以上 Lisch 结节(虹膜错构瘤), 2 个或以上的脉络膜异常; 视路胶质瘤; 特征性骨病变, 如蝶骨翼发育不良, 胫骨前外侧弯曲(胫骨发育不良)或长骨假关节; NF1 基因杂合变异; 父母一方通过以上标准被诊断为 NF1。

该诊断标准是基于 NF1 的特异性临床表现, 满足以上至少 2 条临床特征, 即可诊断为 NF1。因 NF1 涉及全身多部位



病变，疑似 NF1 的儿童应由多学科团队进行评估，这个团队应包括外科、儿肿瘤内科、皮肤科和眼科等医生。该团队应检查儿童是否达到诊断标准和有无可治疗的并发症，提供先期辅导，以及根据需要转至专科医生。

#### （四）鉴别诊断

1. 2 型神经纤维瘤病：NF2 和 NF1 是由编码不同功能蛋白的不同染色体上基因突变引起，这两种遗传疾病临床表现的部分重叠偶尔可导致混淆。NF2 中，双侧听神经鞘瘤患病率极高；NF2 中可见咖啡牛奶斑，但明显更少见，且无 Lisch 结节；NF2 相关神经鞘瘤不会恶变为 MPNST；两者均可出现脊神经根肿瘤，但 NF2 中为神经鞘瘤，NF1 中为神经纤维瘤；NF2 患者不存在 NF1 患者中常见的认知功能障碍。

2. 纤维瘤病：为来源于纤维组织的良性肿瘤，呈浸润性生长，以包块为主要表现，有些可出现疼痛感，触诊质硬，需要通过病理诊断鉴别。

3. 神经鞘瘤：是一种由神经鞘细胞组成的良性肿瘤，典型临床表现为包块、酸麻感、感觉及运动障碍，肿瘤边界清晰光整，有包膜，一般沿神经干偏心性生长，部分肿块边缘可见神经进入内部，最终需病理诊断鉴别。

4. 恶性周围神经鞘瘤：可来源于神经纤维瘤恶变，如病变疼痛且不断扩大，应注意鉴别，需病理诊断明确。

5. 神经母细胞瘤：来源于原始神经嵴细胞，好发于腹膜后及后纵膈，发生于颈部者也不少见，神经元特异性烯醇化

酶(NSE)、尿 3-甲氧基 4-羟基苦杏仁酸/香草扁桃酸(HVA/VMA)常升高，最终需病理诊断鉴别。

6. 其他：如 Legius 综合征、CMMR-D 综合征和 Noonan 综合征。基因检测可鉴别 NF1 与这些综合征。

## 四、治疗

目前国际上针对儿童及青少年 1 型神经纤维瘤病尚无规范治疗策略，应多学科联合诊治，根据患儿出现的症状表现，确定诊治科室，选取最佳治疗方案。治疗方法主要包括外科手术以及新兴的靶向药物治疗。治疗的重点在于如何最大限度地提高治疗效果，同时减少长期并发症和不良反应，重视系统治疗和长期随访。

### （一）神经纤维瘤

#### 1. 手术治疗：

目前，手术治疗是神经纤维瘤的最主要治疗方法，但术后约 50%以上的患者会复发，且有些部位的特殊性（如头颈部）常常导致病变难以完全切除，手术治疗通常仅限于对较大病变的特定区域进行减瘤。手术适应证：①瘤体体积较大，对周围组织造成明显压迫和（或）使其产生功能障碍；②瘤体体积较小，可完整切除；③产生骨损害，如原发性骨发育缺陷及软组织侵犯造成的骨骼畸形；④侵犯其他系统，如中枢神经系统、脊髓、内脏等；⑤近期瘤体明显增大，怀疑有恶变可能的，或组织学检查证明瘤体存在恶变；⑥瘤体破裂伴有急性大量失血者；⑦不满足上述条件，但疾病造成的外

观改变和长期疼痛严重影响患者生存质量时，可进行针对性局部切除。瘤体大多边界不清，无包膜且血供丰富，术中出血多，手术难度大。因此，根据实际情况合理确定手术的切除范围以及是否进行分期手术，做好术前准备，对于手术的成功具有十分重要的意义。术中大量出血时的有效止血，以及瘤体切除后残留的大面积组织缺损的修复，是手术成功的关键。

## 2. 药物治疗：

由于手术治疗对丛状神经纤维瘤（plexiform neurofibromas, PN）治疗效果有限，常常难以完全切除，且复发率高，近年来 MEK 抑制剂、mTOR 抑制剂等治疗药物不断进入临床试验。美国食品药品监督管理局 (FDA) 于 2020 年 4 月批准 Koselugo (selumetinib, 司美替尼单抗) 用于治疗 2 岁及以上儿童 NF1，这是第一种获批用于治疗 NF1 的药物，主要适用于不能手术切除的丛状神经纤维瘤。Koselugo 是一种丝裂酶原激活蛋白激酶 (MEK) 抑制剂。MEK 是细胞外信号相关激酶 (ERK) 通路的上游调节因子，抑制 MEK 的活性能够通过抑制 RAS 调节的 RAF/MEK/ERK 通路活性，抑制肿瘤生长。临床研究显示该药可改善肿瘤相关疼痛程度、生活质量以及功能结局。此外，还可减轻 NF1 及 PN 患者的脊髓神经纤维瘤负担，减少手术干预需求。

Koselugo 常见的不良反应有呕吐、皮疹、腹痛、腹泻、恶心、皮肤干燥、疲劳、骨骼肌肉疼痛、发烧、痤疮、口腔

炎、头痛、甲沟炎、瘙痒等。还可能会引起其他严重副作用，包括心力衰竭（射血分数降低）、眼睛毒性（急性和慢性眼损伤，包括视网膜静脉阻塞、视网膜色素上皮脱离、视力受损等）、肌酐磷酸激酶（CPK）水平升高等。由于临床应用病例数较少，临床观察时间尚短，其确切疗效和副作用有待进一步观察。目前，国内也已开始进行相关临床试验。

## （二）视路胶质瘤

对于没有明显视野缺损的患者，建议观察治疗，予以脑部 MRI 检查密切监测瘤体大小及视功能影响。

1. 化学治疗：目前是本病的首选治疗方案，对于出现进展证据或明显视觉障碍的儿童，建议行化学治疗。化疗的主要目的在于防止视力的进一步丧失。多种联合化疗方案已被用于治疗此类肿瘤。最常用的组合包括：长春新碱和放线菌素 D；长春新碱和卡铂；顺铂或卡铂加依托泊苷；基于亚硝基脲的组合方案。

2. 手术治疗：主要适用于：①孤立性眶内胶质瘤引起眼球突出，明显影响容貌，且视力较差或完全失明；②适当的切除以缓解肿瘤对视路结构造成的影响，从而提高视力；③出现梗阻性脑积水症状的患儿。

3. 放射治疗：放射治疗可导致内分泌紊乱、放射性脑病、烟雾病等多种并发症。且有研究发现，NF1 患者的视神经胶质瘤，接受放射治疗后，发生神经系统第二肿瘤的风险性明显升高，因此在儿童期除非必要不应进行放疗。

(三) 特征性骨病变。胫骨或其他长骨发育不良及脊柱侧凸常常需要骨科干预。胫骨假关节形成可通过足截肢和安装假肢来改善活动度。脊柱侧凸需支具治疗或手术矫正。骨质疏松仅用钙剂及微生素 D 治疗效果并不好，是否需要早期给予双膦酸盐治疗，还有待进一步研究。

## 五、随访

患者应每年随访一次，内容包括皮肤咖啡色斑检查、眼科检查、小儿身体发育评估、动脉血压测量，对阳性的症状体征应进一步详细检查。一旦发现残留病变再生长或有新病变发生，应高度重视，若引起新的明显畸形或功能障碍应考虑再次干预。

## 六、转诊标准

### (一) 适用对象

根据临床表现，初步诊断为 1 型神经纤维瘤病者。

### (二) 转诊标准

1. I 级转诊: 症状及影像学诊断 1 型神经纤维瘤病，如具有以下条件之一，则建议转至上级医院。

(1) 医院不具备进行 B 超、MRI、CT 等影像检查条件者；

(2) 初步检查高度怀疑此类诊断，但医院不具备基因检测、病理活检条件者；

(3) 医院无肿瘤治疗经验者。

2. II级转诊：符合以下条件之一者建议转诊至有条件的省或地市级医院。

(1) 经就诊医院眼科检查，完成影像检查等进一步检查仍无法明确诊断者；

(2) 当地医院无法完成肿瘤切除复杂手术者；

(3) 出现肿瘤或治疗相关严重并发症，而当地医院无相关治疗经验者；

3. 如具有以下条件之一，则建议由省、市级医院转诊至具有儿童肿瘤诊疗条件的医院。

(1) 已在省市级医院明确诊断，制定出治疗方案，但是，因无儿童患者手术或化疗条件，不能实施后续治疗，可转诊至具有儿童肿瘤诊疗条件的医院继续完成后续治疗、评估、随访；

(2) 已在省市级医院完成复杂肿瘤切除手术、化疗，严重并发症得到控制，可转诊至具有儿童肿瘤诊疗条件的医院继续完成后续治疗、评估和随访。

### (三) 不纳入转诊标准

1. 患儿符合转诊标准，但已因肿瘤进展、复发、肿瘤和（或）治疗相关并发症等原因出现生命体征不稳定，长途转运存在生命危险者；

2. 就诊的医院不具备影像检查、基因检测、病理诊断、手术、化疗等技术条件，但同级其它医院可进行者；

3. 经转诊双方医院评估，无法接受转诊患儿进一步诊疗者。

## 2 型神经纤维瘤病

### 一、概述

2 型神经纤维瘤病 (neurofibromatosis 2, NF2) 是由于位于染色体 22q12 上的 NF2 抑癌基因杂合子突变导致的常染色体显性单基因遗传病, 患病率远低于 1 型神经纤维瘤病, 约为 1/60 000。临床上以中枢神经系统或外周神经系统的多发性肿瘤综合症为特征, 中枢神经系统肿瘤包括脑膜瘤、神经鞘瘤、胶质瘤和室管膜瘤等, 其中双侧前庭神经鞘瘤为特征性表现。双侧前庭神经鞘瘤是指生长于内耳道和小脑桥角的良性肿瘤, 见于 95% 的 NF2 患者中, 临床表现为双侧感音神经性听力损失、耳鸣、前庭症状等, 严重者导致耳聋、面神经功能减弱。周围神经病变包括眼部和皮肤症状, 眼部异常症状包括白内障、视神经鞘脑膜瘤和视网膜错构瘤。皮肤肿瘤通常为神经鞘瘤。

NF2 的发病率和早期死亡率都很高, 确诊后 20 年的总存活率仅为 38%。NF2 是一种破坏性的疾病, 导致全身肿瘤的发生, 需要终生持续治疗, 主要包括手术治疗、立体定向放射治疗、药物靶向治疗、化疗和听力康复治疗等, 目前外科手术仍是 NF2 的主要治疗手段。前庭神经鞘瘤患者可能需要

频繁的复杂手术，还面临着耳聋、面神经功能丧失、感染和头痛等手术风险。NF2 本身具有多发性、进展性和多变性，因此决定了对于每一个罹患该疾病的患者，诊疗方案需要综合考虑、多学科协作，制定个性化治疗方案。疾病的最佳管理方法包括对高危人群进行筛查、早期诊断、密切监测，以及根据每个个体的发病情况、自然病史制定相应的治疗策略。

## 二、适用范围

根据病史、体格检查、影像学检查和（或）组织病理学检查、基因检测确定的 2 型神经纤维瘤病患者。

## 三、诊断

疾病的诊断是以临床症状为基础的，NF2 基因结构性突变的存在与否不计入诊断标准。Manchester 标准是目前使用最广泛的诊断标准，囊括了没有疾病家族史的患者或没有双侧前庭神经鞘瘤而存在多种其他相关病变症状的患者，比其他的诊断标准更加敏感，同时还保持了较高的特异性(表 1)。

### （一）临床表现

NF2 通常出现在青壮年（年龄 20~30 岁），但最初的体征和（或）症状可能在儿童时期就有表现，至少 18%的 NF2 个体在 10 岁之前出现症状。儿童 NF2 患者的听力损失、皮肤病变及眼部症状更为常见，而只有 15%~30%的患者有前庭症状。所以，临床医生对儿童进行筛查时，更需要关注皮肤和眼部症状，并进行详细的神经学检查。此外，临床医生也



应该注意没有相关家族史的人群仍有罹患此病的可能。NF2的主要临床表现包括：

1. 神经系统病变：包括双侧前庭神经鞘瘤（通常在 30 岁之前，发生率 90%~95%）、其他颅神经鞘瘤（发生率 24%~51%）、颅内脑膜瘤（发生率 45%~77%）、脊柱肿瘤（包括髓内及髓外，发生率 63%~90%）以及偶发周围神经病变，最常见发生于第Ⅶ对脑神经，患者会出现持续性的下运动神经元瘫痪，通常在前庭神经鞘瘤前出现，还有一些患儿会出现下肢肌肉群萎缩、足下垂等表现。

2. 听力损失：疾病一般伴有前庭神经鞘瘤所致的听力损失。听力损失最初通常是单侧的，可伴有耳鸣、头晕和听力失衡。

3. 肿瘤压迫症状：肿瘤增大可能出现脑干受压、颅内压升高和脑积水症状。

4. 视力障碍：儿童患者比成人更容易出现视力障碍。60%~80%的患者有晶状体后囊下或皮质混浊（白内障），视神经鞘脑膜瘤在患者出生后的头几年会出现视力丧失，视网膜错构瘤通常也会影响患儿的视力。

5. 皮肤表现：约 70%的 NF2 患者有皮肤表现，但仅 10%的患者有 10 个以上的皮肤肿瘤。最常见的类型是斑块样病变，表现为皮下轻微隆起，粗糙，轻微色素沉着，伴毛发增多。有时能发现更深层次的皮下肿瘤，主要分布在大的周围

神经上，绝大多数为神经鞘瘤，偶尔也会出现神经纤维瘤，这些肿瘤通常表现为梭形包块，两头均可触摸到增厚的神经。

## （二）辅助检查。

1. 影像学检查：增强 MRI 检查是 NF2 的首选检查，怀疑全身多部位病变时可行全身 MRI 检查。MRI 可以发现直径小到 1~2 mm 的颅神经根和脊神经根肿瘤。前庭神经鞘瘤表现为实质性结节性肿块，边界清楚，明显强化。T1WI 呈等信号或低信号，T2WI 呈不均匀高信号，增强扫描病变实质部分明显不均匀强化，病灶若有囊变、坏死则无强化，通常不存在钙化。另外亦可见来源于其他颅神经的神经鞘瘤，最常见于三叉神经。脑膜瘤常多发，颅内任何部位均可发生，在 MRI 上表现为脊髓、脑或视神经周围脑膜上的明显均匀强化区域，可见脑膜尾征，脑膜瘤的生长速度比前庭神经鞘瘤更快。全脊柱核磁共振在高达 90% 的 NF2 患者中检测到脊椎肿瘤，但只有 30% 的患者临床上有脊椎肿瘤的症状。CT 对前庭神经鞘瘤的诊断起到补充作用，它能提供颅底，尤其是岩骨的解剖信息，有利于术前评估。

2. 眼科检查：眼科检查用于识别特征性病变，如晶状体混浊、视网膜错构瘤或视网膜前膜病。

3. 听力学检查：主要包括纯音测听、言语识别和脑干听觉诱发电位。在 10~72 岁的 NF2 患者中，90% 的患者存在纯音听阈异常。言语识别是功能性听力的衡量标准。脑干听觉

诱发电位是一种更敏感的客观听觉功能指标，在有耳部症状的前庭神经鞘瘤患者中均是异常的，常表现为潜伏期延长。

4. 皮肤病理活检：在诊断不明确的情况下，任何皮肤病变的活组织检查或其他病理学相关检查都可能是有帮助的。

5. 基因检测：虽然 NF2 基因检测不是诊断的必要条件，但是 NF2 基因突变种类可能会影响疾病的严重程度，基因型与表型存在一定的相关性。对基因型-表型相关性的研究发现，一般来说，NF2 基因无义突变或移码突变的 NF2 患者比错义突变或大量缺失的 NF2 患者病情更严重。在死亡率的相对风险中也存在基因型-表型效应，错义突变的患者比无义突变或移码突变的患者死亡风险更低。

#### 四、临床分型

临床上将 NF2 主要分为两型：(1) Gardner 型（轻型），症状较轻，发病晚，双侧前庭神经鞘瘤一般在成年时出现（平均年龄 22~27 岁），通常是唯一的特征；(2) Wishart 型（重型），临床症状重，疾病进展快，除前庭神经鞘瘤外伴多发（且进展迅速）中枢神经系统肿瘤，其可能先于前庭神经鞘瘤出现，此型皮肤和眼睛受累也更明显。另外，还有一种类型被称为先天性 NF2，在出生前几天至几个月就能发现双侧前庭神经鞘瘤，这种类型可以长期稳定无症状，直到突然进展，可伴发非典型部位（如面部、手和脚）的肿块和其他中枢神经系统肿瘤（如脑膜瘤、室管膜瘤）。

#### 五、鉴别诊断

部分儿童 NF2 患者临床表现不典型，最初表现为皮肤或脊髓神经鞘瘤，容易与神经鞘瘤病混淆；多发性脑膜瘤也易与 NF2 相混淆，但此病不会出现神经鞘瘤的相关临床表现；另外，一些罕见部位的神经纤维瘤常被误诊为 NF2，需术后病理明确。

## 六、治疗

直到现在，显微外科切除术与立体定向放射一直是 2 型神经纤维瘤病相关肿瘤的主要治疗策略，并继续在大多数患者治疗过程中发挥重要作用。

### （一）手术治疗

手术治疗一直是 NF2 患者的前庭神经鞘瘤及其他中枢神经系统肿瘤的标准治疗方法，手术的目的在于保留功能和维持生活质量。由于 NF2 的神经鞘瘤具有发展成多发性颅神经、脊神经和周围神经肿瘤的特性，常常难以完整切除。目前关于手术时机的选择尚无定论，一些外科医生主张前庭神经鞘瘤最大直径小于 2 cm 时应尽早手术，以最大可能的保护听力。另一部分主张延缓手术干预直到肿瘤压迫侵犯导致完全听力丧失，以尽量保护现有听力。

手术切除前庭神经鞘瘤通常采用颅中窝、枕下后入路、迷路入路及经乙状窦后入路。尽管经乙状窦后入路行肿瘤全切除并不困难，但如果邻近结构（如面神经、后组脑神经）受累，通常选择肿瘤近全切除和次全切除，以减少并发症（面瘫、吞咽困难、脑脊液漏等）的发生，以保证患儿的生命质

量。对于双侧前庭神经鞘膜瘤，一般较大侧的予以开颅手术切除，残余肿瘤术后予以放射治疗。其他治疗方法包括内耳道减压、肿瘤部分切除术，以减轻脑干压迫症状。这些治疗方法的目的是保留耳蜗神经，以备人工耳蜗植入，人工耳蜗可以为大多数患者提供至少 8 年的稳定可用听力。另外，高达 30%~60%的脊椎肿瘤患者需要手术治疗，手术的可行性因肿瘤部位而定，髓外肿瘤更适宜手术治疗。

前庭神经鞘瘤切除术相关的风险包括听力损失和面神经损伤等，接受前庭神经鞘瘤手术的患者中经常出现医源性听力损失，通常需要通过使用人工耳蜗植入或听性脑干植入来提高听力。

## （二）立体定向放射治疗

立体定向放射治疗在前庭神经鞘瘤的治疗方面有着悠久历史，于 1969 年首次在临床上应用。然而传统的高辐射剂量（ $>50$  Gy）可导致较多的并发症，促使医学领域逐步降低剂量（ $12\sim 13$  Gy）。该剂量保持了较高的肿瘤生长控制率和低水平的放射并发症，可作为肿瘤切除的替代或补充，以延缓部分 NF2 的肿瘤进展。尤其适用于不适合手术，或者因为相关风险而拒绝或希望避免手术的患者。另外，立体定向放射治疗在一些其他肿瘤（如视神经鞘脑膜瘤）中也起到较好的控制作用。但目前缺乏长期随访结果和全面的数据统计，且立体定向放射治疗会增加后期手术切除难度，及继发性恶性肿瘤的风险，所以应谨慎使用。

### （三）生物靶向治疗

NF2 基因产物可影响多条涉及细胞生长的分子通路。这意味着分子靶向治疗可能在 NF2 相关肿瘤的治疗中具有较大潜在应用价值。但仍缺乏充分的临床实验证据支持。在 NF2 相关前庭神经鞘瘤患者中，已有研究证实贝伐珠单抗可诱导肿瘤消退和改善听力。相比之下，目前缺乏证据证明贝伐珠单抗对 NF2 相关脑脊膜瘤有效。目前，生物靶向治疗疗效及安全性尚不能肯定，具体治疗方案仍在研究中。

## 七、随访

治疗后的随访和保守治疗患者需要 MRI 扫描、听力测试和门诊复诊。对于未经治疗的肿瘤患者，建议每年一次的 MRI 随访，为期 5 年，此后的随访问隔可以延长。对于较大肿瘤，建议间隔缩小至 6 个月以密切观察肿瘤大小。虽然 5 年以后肿瘤再增长的几率下降，仍建议以较大的间隔进行影像学随访。对于保守治疗、放射治疗和不完全切除的患者每年进行 MRI 和听力测试随访，随访时间为 5 年。在肿瘤大小稳定的情况下，间隔时间可以增加一倍。对于肉眼肿瘤全切除患者，术后及术后 2、5、10 年 MRI 复查随访。

对于已知存在 NF2 突变的个体，随访应包括：

- ①每年 1 次听力评估，包括脑干听力诱发反应；
- ②每年 1 次眼科评估；
- ③每年 1 次皮肤检查；

④全脑全脊髓MRI，10~12岁开始，20岁以下者每2年重复1次，20岁以后每3~5年重复1次。如果发现肿瘤，检查频率应改为每年1次。

## 八、转诊条件

### (一) 适用对象

根据临床表现，初步诊断为2型神经纤维瘤病患者。

### (二) 转诊标准

1. I级转诊：临床症状疑诊为2型神经纤维瘤病，如具有以下条件之一，则建议由县级医院转至上级医院。

- (1) 医院不具备进行B超、MRI、CT等影像检查条件者；
- (2) 初步检查高度怀疑此类诊断，但医院不具备基因检测、病理活检条件者；
- (3) 医院无儿童肿瘤治疗经验者。

2. II级转诊：符合以下条件之一者建议转诊至具有儿童肿瘤专科的省或有条件的地市级医院。

- (1) 经就诊医院完成眼科检查、听力检查、影像学检查等进一步检查仍无法明确诊断者；
- (2) 当地医院无法完成肿瘤切除复杂手术者；
- (3) 出现肿瘤或治疗相关严重并发症，而当地医院无相关治疗经验者。

3. 如具有以下条件之一，则建议由省、市级医院转诊至具有儿童肿瘤诊疗条件的当地医院。

(1) 已在省市级医院明确诊断、及制定出治疗方案患者，但是，因无儿童患者手术或放疗条件，不能实施后续治疗，可转诊至具有儿童肿瘤诊疗条件的当地医院继续完成后续治疗、评估、随访；

(2) 已在省市级医院完成复杂肿瘤切除手术、放疗、严重并发症得到控制，可转诊至具有儿童肿瘤诊疗条件的当地医院继续完成后续治疗、评估、随访。

### (三) 不纳入转诊标准

1. 患儿符合转诊标准，但已因肿瘤进展、复发、肿瘤和（或）治疗相关并发症等原因出现生命体征不稳定，长途转运存在生命危险者；

2. 就诊的医院不具备影像检查、基因检测、病理诊断、手术、放疗等技术条件，但同级其它医院可进行者；

3. 经转诊双方医院评估，无法接受转诊患儿进一步诊疗者。

附：表 1. NF2 的 Manchester 临床诊断标准



表 1 NF2 的 Manchester 临床诊断标准

	诊断需要的其他信息
A. 双侧前庭神经鞘瘤	无
B. 家族史	单侧前庭神经鞘瘤或两种 NF2 相关病变：脑膜瘤、神经鞘瘤、胶质瘤、神经纤维瘤、白内障
C. 单侧前庭神经鞘瘤	两种 NF2 相关病变：脑膜瘤、神经鞘瘤、胶质瘤、神经纤维瘤、白内障
D. 多发性脑膜瘤(两个或两个以上)	单侧前庭神经鞘瘤或两种 NF2 相关病变：神经鞘瘤、胶质瘤、神经纤维瘤、白内障

# 儿童及青少年神经纤维瘤病诊疗规范

(2021 年版)

## 编写审定专家组

(按姓氏笔画排序)

组长：倪 鑫

成员：马 静    王生才    王晓曼    王焕民    刘绍严

许政敏    李 兰    李艳珍    李晓艳    李 超

张 杰    邵 隽    罗仁忠    房居高    姚红兵

彭 芸    葛文彤    葛 明    葛明华    韩富根

潘新良