

· 多学科协作病例讨论 ·

1 型神经纤维瘤病累及十二指肠合并上消化道出血

刘爱玲¹ 荆雪¹ 武军¹ 刘华¹ 王彦华² 周璇³ 胡晓⁴ 赵清喜¹ 丁雪丽¹ 田字彬¹
¹青岛大学附属医院消化内科 266003; ²青岛大学附属医院介入医学中心 266003; ³青
岛大学附属医院病理科 266003; ⁴青岛大学附属医院肝胆胰外科 266003

通信作者: 田字彬, Email: tianzbsun@163.com, 电话: 0532-82911302

【引用本文】 中文:刘爱玲,荆雪,武军,等. 1 型神经纤维瘤病累及十二指肠合并上消化道出血
[J]. 中华消化杂志, 2021, 41(5):344-347. DOI:10.3760/cma.j.cn311367-20200328-00189. 英文: Liu AL,
Jing X, Wu J, et al. Upper gastrointestinal bleeding secondary to neurofibromatosis 1 affecting the duodenum
[J]. Chin J Dig, 2021, 41(5):344-347. DOI:10.3760/cma.j.cn311367-20200328-00189.

【摘要】 上消化道出血是消化系统疾病的危重症之一,尤其是疑难或危重患者往往需要多学科协
作诊治。本文讨论了 1 例反复发生上消化道出血的神经纤维瘤病患者,经多学科协作诊治最终诊断为
1 型神经纤维瘤病累及十二指肠合并上消化道出血,并进一步对患者行腹腔动脉造影和胃左动脉、胃十
二指肠动脉栓塞治疗,患者出血停止,随访 3 个月未再复发。

【关键词】 神经纤维瘤病;消化道出血;十二指肠;动脉栓塞

DOI:10.3760/cma.j.cn311367-20200328-00189

神经纤维瘤病(neurofibromatosis, NF)是周围神经系统的一种良性神经鞘肿瘤,主要包括 1 型 NF(以下简称为 NF1)、2 型 NF 和施万细胞瘤病 3 个亚型。NF1 为 NF 中最常见的类型,为常染色体显性遗传病,约 50% 的患者表现为家族聚集,余为散发突变^[1]。10%~25% 的 NF1 会累及消化道和腹腔(腹膜后),其中有症状者约占 5%^[2]。NF1 累及十二指肠合并上消化道出血的病例少见报道。上消化道出血是消化系统疾病的危重症之一,明确病因、选择合理的治疗策略在诊疗过程中至关重要。本例患者 NF1 诊断明确,以上消化道出血为主要临床表现就诊于青岛大学附属医院,经多学科讨论,考虑为 NF1 累及十二指肠合并上消化出血,治疗策略为经血管栓塞的介入治疗,出院后随访 3 个月,患者未再发生消化道出血。

一、病例介绍

患者男,70 岁,因“反复排黑便 1 年余,再发 1 周。”于 2019 年 11 月 30 日被青岛大学附属医院收治入院。患者于 2018 年 10 月无明显诱因排柏油样黑便,1~2 次/d,粪便量约为 100 g/次;呕暗红色血液 1 次,量约为 20 mL;伴头晕、乏力、胸闷、憋气,无反酸、嗝气,无腹痛、腹胀,无消瘦等,1 周后就诊于当地医院,血红蛋白水平为 30 g/L,提示贫血,经输血、补液、止血等对症支持治疗后,患者粪便颜色转为黄色,头晕、乏力、胸闷、憋气症状缓解。此后反复排黑便,性质同前,1 周左右可自行好转。2019 年 7 月患者再次出现上述症状,就诊于当地医院,血红蛋白水平为 66 g/L,胃镜和结肠镜检查均未见明显出血病灶。予同前方案治疗后,患者症状缓解,粪便颜色转为黄色,复查血红蛋白水平为 88 g/L。2019 年 11 月患者再次排柏油样黑便,性质同前。为进一步诊治,收入青岛大学附属医院消化内科。患者有 NF1 既往史 30 余年,未接受特殊诊治;患慢性阻塞性肺疾病 10 余年,曾用沙美特罗替卡松气

雾剂治疗;20 余年前右眼遭受外伤,致右眼无视力,右眼睑下垂。患者否认吸烟、饮酒史。患者于 24 岁结婚,配偶及其 2 个女儿和 1 个儿子均身体健康。患者父母已故,病因不详;有兄弟姐妹 6 人,均健在;否认有家族遗传史和传染性疾病。

1. 临床检查:体格检查示体温为 36.2℃,脉搏为 78 次/min,呼吸频率为 18 次/min,血压为 122/60 mmHg (1 mmHg=0.133 kPa)。患者全身皮肤多发结节和色素沉着(图 1),右眼睑下垂;心肺听诊无异常,腹软,无压痛、反跳痛,肠鸣音(4 次/min)无异常;双下肢无水肿。血常规检查结果示白细胞计数为 $6.86 \times 10^9/L$,血红蛋白水平为 147 g/L,血小板计数为 $212 \times 10^9/L$ 。尿常规检查结果示隐血呈阳性(+)。粪便隐血检查结果呈阴性;肝功能、肾功能、血糖、凝血功能检查均无异常;癌胚抗原、甲胎蛋白、CA19-9、CA125 指标均无异常。腹部和盆腔 CT 动态增强扫描(图 2)显示,十二指肠水平段区域见多发软组织密度团块,明显强化,最大者的水平截面约为 $30 \text{ mm} \times 24 \text{ mm}$,局部与胰腺钩突分界不清;双侧腹背部多发结节;腹腔内多发异常强化软组织肿物。经口小肠镜检查结果(图 3)示十二指肠乳头下方约 3 cm 处的黏膜充血、肿胀,见多发扁平、充血性隆起,部分表面浅溃疡形成、血管丰富,其病变肠段长约为 5 cm。小肠镜病理结果提示十二指肠黏膜呈中度慢性炎,灶状嗜酸性粒细胞增多(>40 个/高倍视野);银染色法检测 *H. pylori* 结果为阴性。2019 年 12 月 13 日皮肤组织切取活体组织检查(以下简称为活检)病理结果(图 4)显示皮肤肿物为皮下梭形细胞肿瘤(图 4A);免疫组织化学检查结果显示, S100 为阳性(+ ,图 4B), SOX10 为阳性(+ ,图 4C), CD34 为阳性(+), Dog-1 为阴性, Ki-67 为阳性(约 1%), 结合免疫组织化学检查结果,符合 NF1 表现。



图 1 患者腹部皮肤多发结节和色素沉着

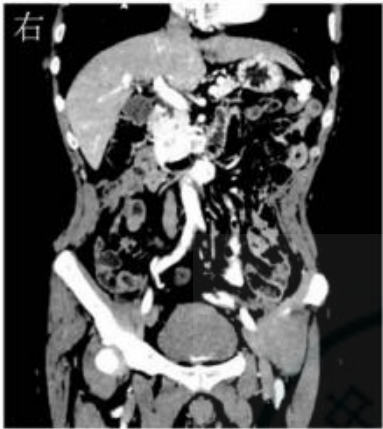


图 2 腹部和盆腔计算机断层扫描动态增强冠状面重建结果 十二指肠水平段区域见多发软组织密度团块,明显强化,最大者的水平截面约为 30 mm×24 mm,局部与胰腺钩突分界不清;双侧腹背部多发结节;腹腔内多发异常强化软组织肿物

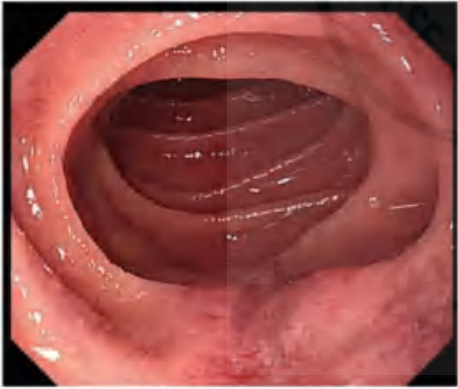


图 3 经口小肠镜检查结果 十二指肠乳头下方约 3 cm 处的黏膜充血、肿胀,见多发扁平、充血性隆起,部分表面浅溃疡形成,部分表面血管丰富

2. 临床诊断: NF1 累及十二指肠合并上消化道出血; 慢性阻塞性肺疾病。

3. 临床治疗: 向患者及其家属解释治疗方案与利弊, 患者及其家属选择血管栓塞介入治疗。2019 年 12 月 16 日对患者行经导管腹腔干、肝动脉、肠系膜上动脉造影, 示胃左动脉增粗、迂曲; X 线透视下将微导管分别超选至胃左动脉、胃十二指肠动脉分支内, 应用适量明胶海绵颗粒(直径为 300 ~ 500 μm)行动脉灌注栓塞, 随后造影显示栓塞适量。患者术后 1 ~ 2 d 诉上腹疼痛, 伴恶心, 无呕吐、发热等。给予奥美拉唑(30 mg/次, 2 次/d)治疗 2 d 后好转, 并逐渐过渡至正常饮食。患者于 2019 年 12 月 22 日出院。

出院后规律随诊 3 个月, 至截稿前患者一般情况良好, 无呕血、腹痛、恶心等, 排便 1 次/d, 粪便性质为黄色成形便, 体重较前增加约 2 kg, 复查血常规无异常。

二、病例讨论

消化内科荆雪主治医师: 该患者为老年男性, 有 NF1 既往史, 为慢性病程。临床表现为间断排黑便、呕血, 伴头晕、乏力。辅助检查提示反复贫血, 根据患者临床表现和辅助检查结果, 诊断考虑上消化道出血。上消化道出血常见的病因有消化性溃疡、食管-胃底静脉曲张破裂出血、急性胃黏膜病变、胃癌等, 该患者无以上相关危险因素, 外院胃肠镜结果亦未见上述疾病, 因此考虑少见原因所致上消化道出血, 如血管瘤、血管畸形、黏膜下肿瘤(淋巴瘤、间质瘤、肉瘤)、憩室炎等。患者本次入院后完善腹部增强 CT 检查提示十二指肠水平段多发软组织密度团块, 明显强化; 小肠镜提示十二指肠乳头下方黏膜充血、肿胀, 部分表面浅溃疡形成、血管丰富。结合影像学和小肠镜检查结果, 考虑十二指肠水平段存在富血供的占位性病变。结合患者 NF1 病史, 考虑为 NF1 累及十二指肠合并上消化道出血。

皮肤科潘敏主治医师: NF1 累及皮肤、骨骼、眼、消化系统、神经系统等多个器官和系统, 引起多发性、渐进性损害, 其特征性表现为异常皮肤色素沉着(牛奶咖啡斑)、多发皮肤结节、虹膜错构瘤, 以及腋窝和腹股沟雀斑等。目前 NF1 的诊断标准: ① ≥ 6 个皮肤牛奶咖啡斑(青春期前最大径 $> 5.0\text{ mm}$ 或青春期后最大径 $> 15.0\text{ mm}$); ② ≥ 2 个任何类型的 NF 灶或 1 个丛状 NF 灶; ③腋窝或腹股沟区雀斑; ④视神经胶质瘤; ⑤ ≥ 2 个虹膜错构瘤; ⑥特征性的骨性病变, 包括蝶骨发育不良或长骨骨皮质变薄等; ⑦患者的一级亲属根据上述标准被诊断为 NF1^[3]。符合上述 ≥ 2 项者, 即可诊断为 NF1。本例患者符合上述①和②标准, 因此诊断 NF1 明确。患者有 NF1 既往史 30 余年, 无家族史, 考虑为散发型。当 NF1 不影响患者的容貌和运动功能时, 不建议手术; 当出现压迫症状或影响容貌时, 可行手术切除, 但彻底切除瘤体有一定难度。



图 4 皮肤结节活组织病理和免疫组织化学染色检查结果 高倍放大 A 皮肤结节活体组织检查病理结果示皮下梭形细胞肿瘤 苏木精-伊红色 B 免疫组织化学染色检查结果示 S100 表达阳性 C 免疫组织化学染色检查结果示 SOX10 表达阳性

病理科周璇主治医师: NF1 是常染色体显性遗传病, 发病率为 1:3 000 ~ 1:2 600, 其致病基因定位于染色体 17q11.2。NF1 的致病基因为抑癌基因, 其产物为神经纤维瘤蛋白, 该蛋白缺失后可激活 MAPK 和 PI3K-AKT-mTOR 信号通路, 刺激细胞生长和增殖, 在肿瘤发生、发展中均有作用^[4]。NF1 患者的平均寿命比普通人短 10 ~ 15 岁^[5]。NF1 在病理上由施万细胞、成纤维细胞、脱颗粒的肥大细胞和血管细胞组成, 免疫组织化学检查显示 S100 和 SOX10 均为阳性。本例患者皮肤结节活检病理示皮下梭形细胞肿瘤, 免疫组织化学结果符合 NF1 诊断。患者十二指肠病理结果示黏膜呈中度慢性炎症, 灶状嗜酸性粒细胞增多。嗜酸性粒细胞浸润是几乎所有炎症过程中的重要表现, 如同时有其他炎症细胞明显增加, 则不支持嗜酸性细胞性胃肠炎的诊断。故该患者十二指肠黏膜活检病理结果并无特异性。

消化内科武军副主任医师: NF1 累及消化道和腹腔 (腹膜后) 且有症状者中仅 2.5% 需要手术治疗^[2]。这些患者多为中年起病, 消化道受累表现常在皮肤表现之后。NF1 累及胃肠道可表现为神经源性肿瘤 (NF、神经节瘤病、恶性周围神经鞘瘤)、神经内分泌肿瘤 (嗜铬细胞瘤和类癌)、胃肠道间质瘤 (gastrointestinal stromal tumor, GIST)、胚胎肿瘤和其他胃肠道腺瘤类型^[6]。神经源性肿瘤起源于黏膜下和肌间神经丛, 可发生在从食管到肛门的任何消化道部位、腹膜和肠系膜软组织, 恶性肿瘤少见, 其临床表现为腹痛、消化道出血和与肿块相关的症状 (梗阻、黄疸等)。既往报道中, 神经纤维瘤是 NF1 相关神经源性肿瘤中最常见的, 主要累及小肠、腹膜, 很少累及结肠^[1]。神经纤维瘤的 CT 检查表现为圆形或管状低密度肿块, 边界清晰, MRI 检查表现为囊性或黏液性区域在 T1 加权像呈低信号, 在 T2 加权像呈高信号, 胶原和纤维组织均呈低信号^[7]。GIST 是 NF1 累及消化道最常见的肿瘤类型, 其发生率为 3.9% ~ 25.0%。其中十二指肠、空回肠和胃 GIST 分别占 6.00%、4.00% 和 0.06%, 中位诊断年龄为 50 岁^[8]。大多数 NF1 相关 GIST 的表现为无症状小病变且多为良性, 组织学上表现为梭形细胞, 存在嗜伊红色丝团样纤维小结^[9]。NF1 累及十二指肠合并上消化道出血的较少见。Im 等^[10]报道了 1 例 NF1 合并十二指肠出血但诊断为胃十二指肠动脉瘤破裂出血的患者, 经内镜下止血和动脉栓塞治疗后, 消化道出血停止。NF1 患者中血管受累者约占 3.6%^[10], 多为动脉及其主要分支, 其表现包括动脉瘤样扩张、动静脉瘘、动静脉发育异常、血管狭窄和破裂等, 其中动脉瘤最为常见, 涉及肾动脉、肋间动脉、颅外动脉和消化道供血动脉等。Katsinelos 等^[11]报道了 1 例 NF1 合并十二指肠出血的患者, 经十二指肠镜和活检病理结果诊断为壶腹部良性肿瘤, 行惠普尔手术后治愈。Hanley 等^[12]报道了 1 例 NF1 合并上消化道出血的患者, 经腹腔镜探查考虑为空肠中上段神经纤维瘤, 行手术切除后好转。本例患者诊断 NF1 明确, 临床表现为上消化道出血, 辅助检查结果提示十二指肠水平段存在富血供的占位性病变, 血管造影示胃左动脉增粗、迂曲, 可除外动脉瘤样病变; 而经口小肠镜检查未见壶腹部肿瘤。根据 NF1 累及肠道的常见肿瘤类型分析, 该患者病程 1 年余, 恶性可能性小; 该患者无高血压史, 无腹泻、面色潮红

等表现, 神经内分泌肿瘤可能性小; 该患者 CT 表现符合 NF1 表现, 推测 NF1 可能性大。综上所述, 考虑该患者为 NF1 累及十二指肠并导致上消化道出血, 可能为十二指肠 NF1。

肝胆胰外科胡晓副主任医师: 多数 NF1 无明显临床症状, 无需治疗; 但因其有沿神经、神经丛长轴扩展, 病变范围扩大和恶变的可能, 对于侵犯重要结构, 导致功能障碍、顽固性疼痛和毁容的 NF1, 外科手术是其首要治疗方法。NF1 是一种神经源性疾病, 病变通常较难完全切除而导致残留病变再生, 建议进行多学科计划性手术治疗。对局限型病变尽量全部切除, 巨大型病变若不能全部切除, 则以改善功能障碍和畸形为主^[13]。本例患者为 NF1 累及十二指肠合并上消化道出血, 可行胰十二指肠切除术, 但仍需考虑以下 2 点。①患者腹部 CT 检查结果提示腹腔内多发异常强化软组织肿物, 很有可能为 NF1 累及, 手术无法达到肿瘤根治性切除; ②影像学检查结果示十二指肠水平段存在富血供肿瘤, 考虑神经纤维瘤, 术中可能出血较多, 容易损伤重要组织结构, 风险较大。

介入医学中心王彦华副主任医师: 数字减影血管造影 (digital subtraction angiography, DSA) 具有较高的分辨率, 可进一步明确肿瘤的部位、范围和毗邻血管的关系, 清晰显示病变区的血供来源、数量、走向和回流情况。在造影成功、诊断基本明确的前提下进行栓塞, 阻断供血动脉, 使瘤体缺血、萎缩和变性坏死、控制肿瘤增长。本例患者影像学和小肠镜检查均提示十二指肠水平段存在富血供肿瘤, 与血管关系密切, 可采用 DSA 技术, 在明确诊断及其病变范围后采用血管栓塞技术进行治疗, 进而达到止血目的。目前常用的栓塞剂有明胶海绵微粒、聚乙烯醇微粒、弹簧圈、氰基丙烯酸酯等^[14]。血管栓塞治疗常见的并发症有血管痉挛、出血、血肿、感染、疼痛、局部肿胀、发热、误栓, 甚至引起脑栓塞、肺栓塞, 以及肝、肾损害等^[15]。为减少并发症发生, 血管栓塞前需行 DSA 检查以确定病变范围和供血特点, 栓塞时要选择适当的栓塞剂, 正确掌握剂量和注射速度, 保证注射部位准确、无误, 以及警惕术后相关并发症。

消化内科田宇彬主任医师: NF1 累及血管病变以血管栓塞介入治疗为主, 表现为消化道肿瘤者多以手术切除治疗为主, 血管栓塞介入治疗消化道肿瘤尚未见报道。本例患者为散发型 NF1, 其临床表现为反复上消化道出血, 辅助检查提示十二指肠存在富血供肿瘤, 腹腔多发软组织肿物, 考虑诊断为 NF1 累及十二指肠合并上消化道出血。因外科手术切除风险较大, 行血管造影联合血管栓塞治疗。患者经血管栓塞介入治疗后, 未再便血。治疗效果良好, 仍应继续随访观察。

三、结语

NF1 患者中累及消化道少见, 占 10% ~ 25%, 其中多数患者无症状, 有症状者约占 5%, 其主要临床表现为腹痛、消化道出血、肠梗阻、黄疸等。截止目前, NF1 累及十二指肠合并上消化道出血少见报道。本例患者为老年男性, 其临床表现为上消化道出血, 结合患者 NF1 病史和多项检查结果, 诊断考虑 NF1 累及十二指肠合并上消化道出血, 因外科手术风险较大, 故选择血管栓塞介入治疗, 经治疗后随访 3 个月未

再出血。本例患者的诊治经过提示医师对于 NF1 患者出现上消化道出血,需要考虑原发病累及消化道;应结合患者临床表现和辅助检查如超声、CT、MRI、胃肠镜检查等,并建议通过多学科协作尽早诊断,以免漏诊、误诊;治疗上可选择手术切除或血管栓塞介入治疗,对于血供丰富的肿瘤,血管栓塞介入治疗或可作为一种有效的治疗方案。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

作者贡献说明 刘爱玲、荆雪:论文撰写和修改、病例诊治和随访;武军、刘华、王彦华、周璇、胡晓:病例诊治和随访;赵清喜:选题确定、论文审校;丁雪丽:论文撰写和修改、病例诊治和随访;田字彬:选题确定、论文审校

参 考 文 献

[1] Agaimy A, Vassos N, Croner RS. Gastrointestinal manifestations of neurofibromatosis type 1 (Recklinghausen's disease): clinicopathological spectrum with pathogenetic considerations[J]. Int J Clin Exp Pathol, 2012,5(9) :852-862.

[2] Cavallaro G, Basile U, Polistena A, et al. Surgical management of abdominal manifestations of type 1 neurofibromatosis: experience of a single center[J]. Am Surg, 2010,76(4) :389-396.

[3] Gutmann DH, Aylsworth A, Carey JC, et al. The diagnostic evaluation and multidisciplinary management of neurofibromatosis 1 and neurofibromatosis 2[J]. JAMA, 1997,278(1) :51-57.

[4] Takeshima Y, Kaku Y, Nishi T, et al. Multiple cerebral aneurysms associated with neurofibromatosis type 1[J]. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2019, 28 (7) : e83-e91. DOI: 10. 1016/j. jstrokecerebrovasdis. 2019. 04. 019.

[5] Rasmussen SA, Yang Q, Friedman JM. Mortality in neurofibromatosis 1: an analysis using U. S. death certificates[J]. Am J Hum Genet, 2001, 68 (5) : 1110-1118. DOI: 10. 1086/320121.

[6] Basile U, Cavallaro G, Polistena A, et al. Gastrointestinal and retroperitoneal manifestations of type 1 neurofibromatosis [J]. J Gastrointest Surg, 2010,14(1) :186-194. DOI:10. 1007/s11605-

009-0940-5.

[7] Ros PR, Eshaghi N. Plexiform neurofibroma of the pelvis: CT and MRI findings[J]. Magn Reson Imaging, 1991,9(3) :463-465. DOI:10. 1016/0730-725x(91)90436-p.

[8] Teramoto S, Ota T, Maniwa A, et al. Two von Recklinghausen's disease cases with pheochromocytomas and gastrointestinal stromal tumors (GIST) in combination[J]. Int J Urol, 2007,14(1) :73-74. DOI:10. 1111/j. 1442-2042. 2006. 01601. x.

[9] Miettinen M, Fetsch JF, Sobin LH, et al. Gastrointestinal stromal tumors in patients with neurofibromatosis 1: a clinicopathologic and molecular genetic study of 45 cases[J]. Am J Surg Pathol, 2006, 30(1) :90-96. DOI:10. 1097/01. pas. 0000176433. 81079. bd.

[10] Im KS, Kim S, Lim JU, et al. Life-threatening duodenal ulcer bleeding from a ruptured gastroduodenal artery aneurysm in a patient with neurofibromatosis type 1[J]. Korean J Gastroenterol, 2015, 66(3) : 164-167. DOI:10. 4166/kjg. 2015. 66. 3. 164.

[11] Katsinelos P, Lazaraki G, Chatzimavroudis G. An unusual case of obscure gastrointestinal bleeding in a patient with neurofibromatosis type 1[J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2015, 13(3) :A24-A25. DOI:10. 1016/j. cgh. 2014. 10. 021.

[12] Hanley BP, Walsh S, O'Leary DP, et al. Reply letter to the editor [J]. Breast J, 2018,24(6) :1141. DOI:10. 1111/tbj. 13107.

[13] 沈毅,孙坚,李军,等. I 型神经纤维瘤病的多学科计划性手术治疗[J]. 组织工程与重建外科杂志,2010,6(5) :265-268. DOI:10. 3969/j. issn. 1673-0364. 2010. 05. 007.

[14] 张思迅,郭京,袁越. 头颈部及颅底肿瘤的术前栓塞[J]. 中日友好医院学报, 2003, 17 (1) : 13-14. DOI: 10. 3969/j. issn. 1001- 0025. 2003. 01. 004.

[15] 彭丽霞,李勤,程飏,等. 颌面部软组织肿物的介入栓塞与手术治疗[J]. 中国美容整形外科杂志,2009,20(1) :10-13. DOI: 10. 3969/j. issn. 1673-7040. 2009. 01. 003.

(收稿日期:2020- 03-28)
(本文编辑:夏菁)

· 书 讯 ·

《循证临床实践手册:医学文献使用者指南》出版发行



本书原著为国际上颇具影响的循证医学和临床研究方法学工具书,以发表在 JAMA 的系列专栏文章和综述整理成书出版并两次更新。本书为第 3 版,由加拿大麦克马斯特大学(McMaster University) Gordon Guyatt 教授领衔,近 120 位作者参与编撰,涵盖了临床研究方法学和循证医学几乎所有领域,坚持从临床问题出发,结合具体病例阐述了如何通过检索、评价和应用证据,做出适合患者的、利大于弊的临床决策。该写作方法契合临床工作需要,避免了脱离临床空谈理论,体现了以患者为中心,源于临床实践又指导临床实践的科学思想。希望学习临床研究方法学和提高临床决策质量的临床医师和医学生,从本书中获益。

本书由北京协和医院刘晓清、吴东,北京中医药大学费宇彤主译,由中国协和医科大学出版社于 2019 年 10 月出版。ISBN 978-7-5679-1309 - 7,定价 288 元,在国内各大电商平台均有售,位列“京东书城热卖榜—医学书榜”第 28 名。