

· 论著 ·

I 型神经纤维瘤病相关小肠多发间质瘤一例并文献复习

刘 爽 吴建龙 邓兴明 吕国庆 何立锐*

北京大学深圳医院胃肠外科(广东 深圳 518036)

【摘要】目的 探讨 I 型神经纤维瘤病相关胃肠道间质瘤的诊疗过程及其特殊性, 提高临床医师对此类疾病的认识及鉴别诊断能力。**方法** 回顾性分析一例 I 型神经纤维瘤相关小肠间质瘤患者的临床资料, 并结合文献进行分析。**结果** 患者女性, 53 岁, 患有先天性皮肤多发性神经纤维瘤病, 以体检发现盆腔占位就诊。术前影像学考虑左上腹、盆腔多发性神经纤维瘤病, 术中证实为小肠多发性肿瘤, 术后病理确诊小肠多发间质瘤, 基因检测示: NF1(+), KIT(-), PDGFRA(-)。**结论** I 型神经纤维瘤病相关胃肠道间质瘤临床罕见, 影像学表现不具有特征性, 最终确诊及治疗方式取决于病理诊断及基因检测。

【关键词】 I 型神经纤维瘤病; 胃肠道间质瘤; 病理学; 病例报道

【中图分类号】 R735.3+2

【文献标识码】 A

DOI:10.3969/j.issn.1009-3257.2025.3.001

Neurofibromatosis Type I Associated Multiple Small Bowel Gastrointestinal Stromal Tumors: A Case Report

LIU Shuang, WU Jian-long, DENG Xing-ming, LV Guo-qing, HE Li-rui*.

Department of Gastrointestinal Surgery, Peking University Shenzhen Hospital, Shenzhen 518036, Guangdong Province, China

Abstract: Objective This study aims to examine the diagnosis and treatment of neurofibromatosis type I associated gastrointestinal stromal tumors with a focus on their unique characteristics, in order to enhance clinicians' ability to recognize and differentially diagnose this condition. **Methods** One case was retrospectively examined to investigate the presence of neurofibromatosis type I associated gastrointestinal stromal tumors, utilizing clinical data and a review of relevant literature. **Results** A 53-year-old female patient with multiple cutaneous neurofibromatosis presented with pelvic occupation. Preoperative imaging indicated the presence of multiple neurofibromatosis in the left upper abdomen and pelvic cavity. Multiple masses of the small bowel were identified during the surgical procedure. Pathological analysis confirmed the presence of small bowel gastrointestinal stromal tumors, with genetic testing revealing NF1 positivity and KIT and PDGFRA negativity. **Conclusions** Neurofibromatosis type I associated gastrointestinal stromal tumors are infrequently encountered in clinical practice and lack distinctive imaging features. Definitive diagnosis and management hinge upon histopathological assessment and genetic testing.

Keywords: Neurofibromatosis Type I; Gastrointestinal Stromal Tumor; Pathology; Case Report

I 型神经纤维瘤病(neurofibromatosis type 1, NF1) 是一种常染色体显性遗传性肿瘤性疾病, 其在全球范围内的发病率约为 1:2500~1:3000, 与种族及性别无关^[1-2]。NF1 通常在早期以咖啡牛奶斑、神经纤维瘤和 Lisch 结节为特征, 主要累及皮肤、神经、眼、骨骼及血管等器官及系统^[3]。胃肠道间质瘤(gastrointestinal stromal tumors, GIST) 是胃肠道常见的间叶性肿瘤, 其发病率占胃肠道肿瘤的 0.1%~0.3%^[4]。GIST 主要来源于 Cajal 间质细胞(ICC), 免疫组化通常表达 CD117、CD34 和 DOG-1, 分子检测中大多数病例具有 c-Kit(60%~70%) 和血小板源性生长因子受体(platelet-derived growth factor receptor, PDGFR) 突变(10%~15%)^[5]。近年来有研究表明, NF1 患者的胃肠道肿瘤发病率增高, 主要包括神经内分泌肿瘤和胃肠道间质瘤^[6]。NF1 相关 GIST 的常见部位为小肠, 且通常起病较隐匿, 因此其临床诊断具有一定挑战性^[7]。NF1 相关 GIST 病例罕见, 国内尚少见报道。本文报道 1 例并复习文献以分析其特殊性。

1 临床资料

1.1 一般资料 患者, 女, 53 岁, 因“发现左侧附件包块 1 月余”就诊于妇科。患者 1 月余前体检行妇科彩超检查提示左侧附件区低回声团块, 大小约 60mm×38mm, 无腹痛腹胀, 无异常阴道流血及排液, 无肛门坠胀感等不适。既往史: 先天性全身皮肤多发性神经纤维瘤病。家族史: 母亲患先天性全身皮肤多发性神经纤维瘤病。体格检查: 发育正常, 系统检查未见异常。全身皮肤见散在皮丘, 以躯干为主, 界清, 表面光滑, 无破溃, 无压痛。

1.2 辅助检查 实验室检查: 血常规: 血红蛋白: 86g/L; 肿瘤标志物、血生化、凝血功能等术前检查未见明显异常。经阴道子宫附件彩超示: 左侧附件区可见一大小约 50mm×46mm×40mm

低回声团块, 类椭圆形, 周边见部分卵巢组织, 考虑为左侧卵巢内实性肿块, 性质待定, 0-RADS 5 类(性索间质瘤-间质瘤? 其他性质?)(图 1)。腹部增强 CT 检查示: 左上腹腔内见多发大小不等的结节影、肿块影, 较大者约 44mm×32mm, 增强扫描动脉期明显不均匀强化, 部分病变与空肠壁分界不清。盆腔内见多发大小不等的结节影、肿块影, 较大者位于盆腔左侧, 大小约 42mm×47mm, 增强扫描动脉期明显不均匀强化。胸腹部皮下见多发大小不等的结节影。诊断为左上腹、盆腔多发结节, 部分与肠壁分界不清, 左侧盆壁软组织密度影, 胸腹壁多发结节影, 结合病史, 符合多发性神经纤维瘤病(图 2)。

1.3 诊疗经过 完善检查后行腹腔镜探查术, 术中子宫底部见大小约 2cm×2cm×1cm 肌瘤样凸起, 绝大部分凸出浆膜下。右侧卵巢外观形态未见异常, 左侧卵巢可见大小约 1.5cm×1cm 囊肿。于子宫直肠陷凹可见血性液体。左侧盆腔见一小肠肿瘤, 肿瘤大小约 5cm×4.5cm, 呈分叶状, 已自发破裂, 色红, 质地脆弱, 伴活动性出血。台上请胃肠外科会诊, 探查肠管, 发现距屈式韧带约 5cm 处可见一大小约 6cm×5cm 肿瘤, 呈分叶状; 距屈式韧带约 50cm 处可见另一直径约 1.5cm 小肠肿瘤, 来源于肌层, 突向肠腔。取部分盆腔肿瘤行术中快速冰冻病理检测, 结果示: “肠管肿瘤”梭形细胞肿瘤, 不排除周围神经肿瘤。结合手术探查及病理结果, 最终行小肠肿瘤切除术+子宫肌层切除术+左侧卵巢囊肿剥除术。术后转入胃肠外科治疗, 术后 6 天恢复出院。术后病理: 小肠间质瘤, 肿瘤最大径: 结节①(距屈式韧带约 5cm 处)最大径约 6.3cm, 结节②(盆腔)最大径约 4.6cm, 结节③(距屈式韧带约 50cm 处)最大径约 1.7cm; 组织学类型: 梭形细胞型; 位置: 小肠固有肌层至浆膜下层, 局部紧邻黏膜下层; 核分裂象: 均约 0~1 个/5 平方毫米; 肿瘤有无破裂: 结节②已自发破裂; 危

【第一作者】 刘 爽, 女, 住院医师, 主要研究方向: 胃肠道肿瘤。E-mail: Lshuang1994@163.com

【通讯作者】 何立锐, 男, 副主任医师, 主要研究方向: 胃肠道肿瘤。E-mail: wskuuuqukq@163.com

险度分级：结节①和结节②为高危险度，结节③为极低危险度。免疫组化：CD117(+), Dog-1(+), CD34(部分细胞+), SMA(-), Desmin(-), S-100(-), SOX10(-), SDHB(+, 未见缺失), INI-1(+, 未见缺失), Ki-67(约2%+)。进一步行胃肠间质瘤相关基因突变检测报告示：NF1(+), BRAF(-), KRAS(-), NRAS(-),

HRAS(-), KIT(-), PDGFRA(-), SDHA(-), SDHB(-), SDHC(-), SDHD(-)。本例术中同时切除子宫浆膜下肿物术后病理为子宫平滑肌瘤伴玻璃样变性。切除左卵巢囊肿壁为纤维囊壁组织。术后患者于门诊随访3个月，一般状态良好。

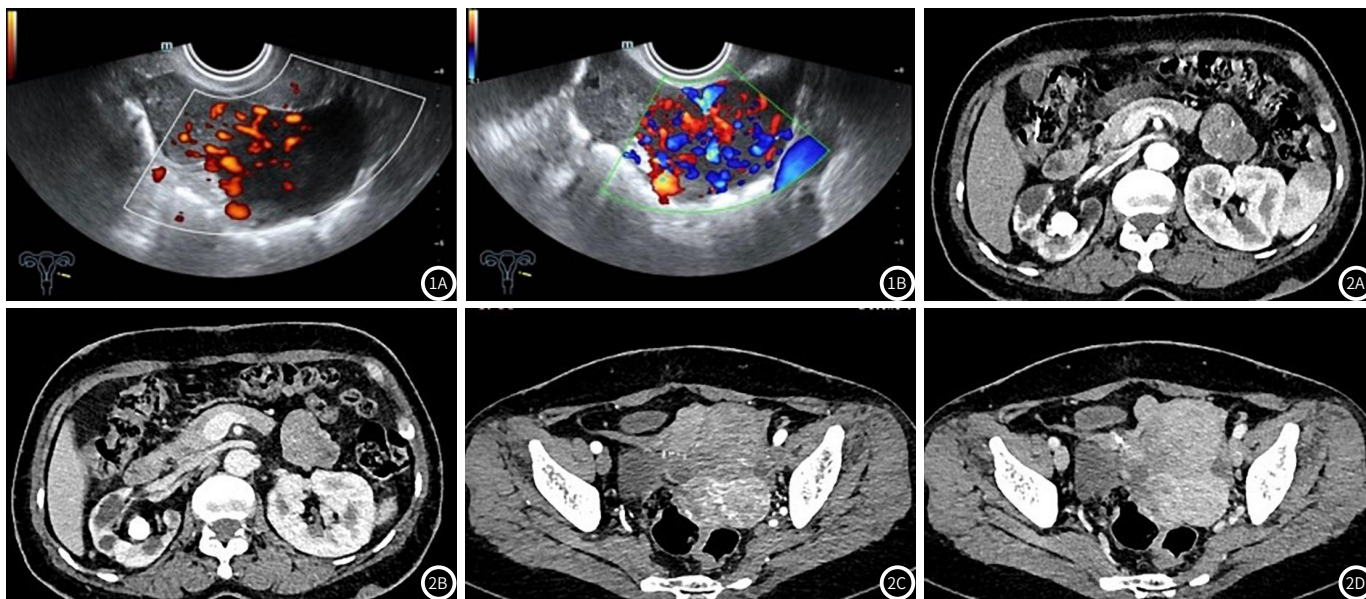


图1A-图1B：妇科彩超图像。图2：腹部CT图像。图2A：左上腹肿物动脉期图像；图2B：左上腹肿物静脉期图像；图2C：盆腔肿物动脉期图像；图2D：盆腔肿物静脉期图像。

2 讨论

NF1的致病基因是一种肿瘤抑制基因，突变后其原有功能丧失，导致调控细胞增殖的Ras通路过度活化，从而使下游通路持续激活，促进细胞增殖，因此NF1患者并发其他良性或恶性肿瘤的概率增加^[6]。研究表明，与正常人群相比，NF1基因突变的患者并发GIST的概率明显高于普通人群^[8]。即便如此，NF1相关GIST的病例仍旧非常罕见，其比例不足所有GIST的5%^[9]，因此在诊疗方面鲜有经验可循。

由于NF1相关GIST的肿瘤发生机制与散发性GIST不同，因此疾病的表现、治疗和预后也不同。有研究表明，NF1相关GIST的平均发病年龄显著低于散发性GIST^[10]。在发病部位上，散发性GIST常见于胃，且多为单发，而90%以上NF1相关GIST位于小肠，多数为多发性病灶^[11]。NF1相关GIST通常无临床表现，部分患者的临床症状为腹痛、出血、肠梗阻甚至肠穿孔^[12-13]。本例中，患者是一名53岁的女性，偶然发现盆腔病灶，进一步检查发现病灶位于左上腹及盆腔小肠，符合肿瘤多发性特点，并且在术中证实该肿瘤已有出血表现。这些临床特点基本与既往研究相符。

NF1的腹腔影像表现多样化，需要与腹腔其他肿瘤相鉴别。若NF1患者腹腔内发现软组织肿块且与消化道分界不清密度不均且强化明显，则应考虑合并GIST的可能^[14]。本例患者术前CT提示腹盆腔病灶为多发，增强期明显不均匀强化，且部分病灶与空肠分界不清，符合GIST的影像学特点，而术前诊断倾向于一元论的观点，考虑腹腔多发占位为神经纤维瘤病可能，未考虑合并GIST的可能性。此外，值得注意的是，由于本例患者盆腔病灶靠近左侧卵巢，超声表现为低回声病变，误诊为卵巢肿瘤，故收入妇科诊治，在术中证实为较为罕见的盆腔小肠间质瘤破裂出血。近年来亦有文献报道女性患者盆腔GIST易被误诊为妇科肿瘤^[15]。这也提示我们，NF1患者盆腹腔肿块的诊断思路不应局限于常见的疾病，应同时考虑来源于其他器官的肿瘤，提高术前影像学诊断的准确性。

在NF1相关GIST的诊断上，目前仍主要依靠病理学及免疫组化结果。GIST在组织学上分为梭形细胞型、上皮样细胞型和混

合型。研究表明，NF1相关GIST中最常见的细胞形态为梭形细胞型^[16]。GIST免疫组化通常表达CD117，作为GIST的诊断标准。此外，desmin呈阴性，多数S-100呈阴性。然而，伴有NF1相关GIST可有S-100阳性表达，这是肿瘤神经分化的一个指标^[17]。另外，在基因表型上，不同于成人散发性GIST，NF1相关GIST通常缺乏PDGFRA和KIT基因突变^[18]。本例中，肿瘤组织学类型为梭形细胞型GIST，免疫组化：CD117(+), Desmin(-), S-100(-)。进一步行胃肠间质瘤相关基因突变检测报告示：NF1(+), KIT(-), PDGFRA(-)。病理学结果证实该患者小肠肿瘤为NF1相关GIST，与既往研究较为相符。

在治疗方面，由于分子病理学深入研究，对于GIST患者，根据基因突变类型进行个体化分子靶向治疗已成为规范化治疗。酪氨酸激酶抑制剂伊马替尼通常被推荐用于治疗含有KIT或PDGFRA突变的GIST。然而有研究表明，NF1相关GIST通常缺乏PDGFRA和KIT基因突变，伊马替尼治疗往往无效，故不推荐使用^[19-20]。此外，在近年来的研究中，其他几种酪氨酸激酶抑制剂已被用作缺乏PDGFRA或KIT突变的GIST的二线治疗，但关于NF1相关GIST的研究很少。目前有研究表明，部分NF1相关GIST患者可能对舒尼替尼治疗有反应^[21]。

在预后方面，GIST根据肿瘤位置、肿瘤大小、核分裂象和是否破裂可分为极低、低、中、高四个危险度^[22]。据报道，相对于散发性GIST，NF1相关GIST通常肿瘤直径较小，核分裂象较低，危险程度相对较低^[23]。在本例中，肿瘤最大直径为6.3cm，核分裂象0~1个/5mm²，由于盆腔肿瘤已自发破裂，故为高危险度，需进行后续治疗并密切随访。

综上所述，NF1相关GIST较为罕见，目前对此类疾病的认识有限。同时，由于NF1患者的临床表现具有多样性，伴发其他类型肿瘤时往往不易鉴别，错过最佳诊疗时机。我们应充分利用现有技术，结合患者临床表现及影像学特征，进行多学科综合讨论，加强对此类疾病的认知，早诊断，早治疗，努力提高患者生活质量，改善预后。

(参考文献下转第16页)

组患者均采取了静脉溶栓治疗,其中A组患者采取了常规护理干预措施,而B组患者则给予了医护一体化护理模式,将两组患者溶栓前、溶栓后24h、15d、1个月神经功能缺损状况进行对比得出,相较于溶栓前,溶栓后24h、15d、1个月两组患者NIHSS评分均下降,且溶栓后24h、15d、1个月B组患者NIHSS相较于A组下降,表明超急性期脑梗死患者静脉溶栓中应用医护一体化护理模式有助于患者神经功能的改善,其原因在于医护一体化护理干预措施中,医护人员根据患者的病情确定治疗方案,在较短的时间内制定治疗计划,医护人员详细掌握患者的情况,使得患者及其家属对治疗的配合度提升,从而增进了治疗措施的落实速度;医护一体化护理措施的应用,可使整个静脉溶栓治疗过程系统化,从而促进了患者神经功能的改善^[12-13]。本研究中对比了两组患者溶栓前、溶栓后各时间点认知功能评分得出,溶栓后24h、15d、1个月B组患者MMSE相较于A组升高,提示超急性期脑梗死患者静脉溶栓中应用医护一体化护理模式可有助于患者认知功能的提升,这是由于医护一体化护理干预措施中对患者实施一对一的护理模式,可详细地指导患者及其家属,对其进行干预与指导,针对患者出现的负性情绪及时进行疏导,并根据患者的情况制定健康管理目标等,对于患者认知功能的改善大有裨益^[14-15]。同时本研究中还对比了两组患者肢体运动功能及生活质量评分,结果得出,溶栓1个月B组患者Fugl-Meyer评分相较于A组上升,且溶栓后3个月B组患者生活质量评分相较于A组上升,证实了超急性期脑梗死患者静脉溶栓中应用医护一体化护理模式可有助于肢体运动功能的恢复,并提高生活质量,这是由于医护一体化护理措施的实施过程中医护小组中的各成员均有明确的分工,且配合度较高,可充分调动患者的积极性,并缓解患者的紧张、不安情绪,且指导患者进行康复锻炼可重塑脑组织,最终起到促进患者肢体运动功能恢复,提高生活质量的作用^[16-17]。

综上所述,超急性期脑梗死患者静脉溶栓中应用医护一体化护理模式,可有助于患者神经功能、认知功能改善,肢体运动功能恢复,提高生活质量,值得临床推广。

参考文献

- [1]施斌,陈里.MRI扫描FLAIR序列HVS征对急性期脑梗死的诊断及预后评估价值探讨[J].中国CT和MRI杂志,2020,18(8):10-12.
- [2]安海霞.阿替普酶静脉溶栓治疗急性脑梗死患者对其血流动力学炎症因子水平的影响分析[J].中国药物与临床,2020,20(11):1858-1860.
- [3]范鸿飞,孙雅丽.卒中单元管理联合重组组织型纤溶酶原激活剂静脉溶栓治疗急性脑梗死的临床疗效及安全性研究[J].实用心脑血管病杂志,2021,29(1):109-113.
- [4]徐瑰铜,廖涛,万治平.超早期选择动脉内溶栓与静脉内溶栓治疗急性脑梗死患者的临床疗效和安全性观察[J].贵州医药,2021,45(6):934-935.
- [5]朱冰,吴雪,鞠丽丽,等.医护一体化护理模式在超急性期脑梗死静脉溶栓中的实施效果[J].中国地方病防治杂志,2022,37(1):83-84.
- [6]李昭霞.血清糖化血红蛋白水平与急性小动脉闭塞性脑卒中患者神经功能缺损程度及预后的相关性[D].安徽:蚌埠医学院,2022.
- [7]王军英,段毅,赵平,等.丁苯酞氯化钠注射液联合经颅磁刺激对急性脑梗死后血管性认知功能障碍的影响及机制研究[J].河北医药,2020,42(22):3459-3461.
- [8]王海丽,刘颖,李韵,等.急性脑梗死患者血清MDA,MBP水平与NIHSS评分、Fugl-Meyer评分的相关性分析[J].中国急救复苏与灾害医学杂志,2020,15(9):1064-1066.
- [9]欧茹,唐亚梅,李飞,等.扩大的血管周围间隙与急性缺血性脑卒中患者神经功能恢复及生活质量的相关性研究[J].卒中与神经疾病,2018,25(3):256-259.
- [10]周宇艺,夏桂丽.MRI联合CT灌注成像诊断超急性期脑梗死价值分析[J].中国CT和MRI杂志,2021,19(4):10-12.
- [11]黄永禄.瑞舒伐他汀在不同时间窗治疗脑梗死临床疗效及对患者神经功能缺损和炎症因子的影响[J].脑与神经疾病杂志,2018,26(9):547-551.
- [12]陶东霞,王延莉,马兰.医护一体化护理流程在超急性期脑梗死患者静脉溶栓中的应用[J].实用临床医药杂志,2017,21(6):94-96,100.
- [13]郑素蓉.急性脑梗死溶栓患者实施医护一体化结合微信平台诊疗护理的效果分析[J].中国数字医学,2019,14(9):116-118.
- [14]庞富连,张瑞玲,陈哲.医护一体化在急性缺血性脑卒中病人静脉溶栓治疗中的应用[J].护理研究,2018,32(24):136-138.
- [15]王耀辉,金雷雷,吕喆,等.基于急救医疗服务体系的急性脑梗死急诊一体化溶栓模式的构建及应用[J].中国急救复苏与灾害医学杂志,2021,16(3):311-314.
- [16]王新佳.无缝隙一体化急救模式对急性脑梗塞患者溶栓及预后的影响[J].中国急救复苏与灾害医学杂志,2020,15(1):57-60.
- [17]闫筱珊,张瑞玲.医护一体化在超早期脑梗死患者静脉溶栓中的应用效果[J].实用临床护理学电子杂志,2017,2(40):42-44.

(收稿日期:2023-12-18)

(校对编辑:江丽华)

(上接第2页)

参考文献

- [1]Hirbe C A,Gutmann H D.Neurofibromatosis type 1:a multidisciplinary approach to care [J].Lancet Neurology,2014,13(8):834-843.
- [2]Huson SM,Harper PS,Compston DA.Von Recklinghausen neurofibromatosis:a clinical and population study in south-east Wales[J].Brain,1988,111:1355-1381.
- [3]Solares I,Viñal D,Morales-Conejo M,et al.Novel molecular targeted therapies for patients with neurofibromatosis type 1 with inoperable plexiform neurofibromas:a comprehensive review[J].ESMO Open,2021,6(4):100223.
- [4]Corless CL,Barnett CM,Heinrich MC.Gastrointestinal stromal tumours:origin and molecular oncology[J].Nat Rev Cancer,2011,11(12):865-878.
- [5]Blay JY,Kang YK,Nishida T.Gastrointestinal stromal tumours[J].Nat Rev Dis Primers,2021,7(1):22.
- [6]Nada G,Amel A B,Nadia A,et al.Spectrum of gastrointestinal lesions of neurofibromatosis type 1:a pictorial review. [J].Insights into Imaging,2018,9(5):661-671.
- [7]Toshirou N,Masahiko T,Tsuyoshi T,et al.Gastrointestinal stromal tumors in Japanese patients with neurofibromatosis type I[J].Journal of Gastroenterology,2016,51(6):571-578.
- [8]Søreide K,Sandvik OM,Søreide JA,et al.Global epidemiology of gastrointestinal stromal tumors (GIST):a systematic review of population-based cohort studies[J].Cancer Epidemiol,2016,40:39-46.
- [9]Markku M,Jerzy L.Gastrointestinal stromal tumors:review on morphology,molecular pathology,prognosis,and differential diagnosis[J].Archives of Pathology & Laboratory Medicine,2006,130(10):1466-1478.
- [10]Salvatore C,Laura L,Niccolò P,et al.Gastrointestinal stromal tumors:correlation between symptoms at presentation,tumor location and prognostic factors in 47 consecutive patients[J].World Journal of Surgical Oncology,2011,9(1):13.
- [11]Makoto T,Jun I,Takahiro W,et al.Multiple gastric gastrointestinal stromal tumors in a patient with neurofibromatosis type 1[J].Case Reports in Surgery,2016,2016,1515202.

- [12]Markku M,Jerzy L.Histopathology of gastrointestinal stromal tumor[J].Journal of Surgical Oncology,2011,104(8):865-873.
- [13]Sachin P,S R C.Neoplasms associated with germline and somatic NF1 gene mutations[J].The Oncologist,2012,17(1):101-116.
- [14]许华,陈士新,杨晓晔,等.不同病理危险分级胃肠道间质瘤增强CT影像学征象研究[J].中国CT和MRI杂志,2022,20(10):123-125.
- [15]赵小瑜,周一敏,陈蕾.女性盆腔肿块型胃肠道间质瘤超声表现分析[J].中国超声医学杂志,2022,38(8):935-937.
- [16]Ryuichi W,Hiroki A,Shoko K,et al."Wild type" GIST:clinicopathological features and clinical practice. [J].Pathology international,2016,66(8):431-437.
- [17]K S S,Robinson S,Tirou A,et al.Unusual presentation of gastrointestinal stromal tumor of stomach in neurofibromatosis type 1:a case report[J].The Indian Journal of Surgery,2013,75(S1):398-400.
- [18]Ramesh V B,Ruth C,Olivier G,et al.Neurofibromatosis 1(NF1) and gastrointestinal stromal tumors (GISTs):Five-year experience from a regional center in United Kingdom[J].Journal of Clinical Oncology,2019,37(15):11035.
- [19]Casali PG,Blay JY,Abecassis N,et al.Gastrointestinal stromal tumors:ESMO-EURACAN-GENTURIS Clinical Practice Guidelines for diagnosis,treatment and follow-up[J].Annals of Oncology,2021,33(1):20-33.
- [20]Margaret M V,Heikki J.Gastrointestinal stromal tumors[J].Journal of Clinical Oncology,2018,36(2):136-143.
- [21]Lin M,Wei D,Michael I,et al.Advances and challenges on management of gastrointestinal stromal tumors[J].Frontiers in Oncology,2018,8:135.
- [22]刘亚飞,李晚阳,孙培胜,等.39例胃间质瘤MSCT影像特征及其指导危险度分级的价值[J].中国CT和MRI杂志,2024,22(12):147-149.
- [23]Federico P S,Laura L,Salvatore C,et al.Gastrointestinal stromal tumors associated with neurofibromatosis 1:a single centre experience and systematic review of the literature including 252 cases[J].International Journal of Surgical Oncology,2013,2013:398570.

(收稿日期:2024-07-25)

(校对编辑:江丽华)