

I 型神经纤维瘤病多学科诊治指南 (2023 版)

中国罕见病联盟 I 型神经纤维瘤病多学科诊疗协作组

通信作者: 朱以诚, E-mail: zhuych910@163.com
中国医学科学院北京协和医院神经内科, 北京 100730

【摘要】 I 型神经纤维瘤病 (NF1) 是由于 *NF1* 基因突变引起的常染色体显性遗传性肿瘤性疾病。患者多幼年起病, 临床表现复杂, 以神经纤维瘤为特征性表型, 可伴多系统受累, 且存在肿瘤恶变风险。NF1 诊断难度大, 其治疗、随访、管理等多方面存在挑战, 多学科协同诊治及流程的制定势在必行。因此中国罕见病联盟 I 型神经纤维瘤病多学科诊疗协作组联合国内相关专业人士, 共同制定本指南, 旨在提高 NF1 诊疗水平, 为患者提供同质化医疗服务。

【关键词】 I 型神经纤维瘤病; 多学科; 指南

【中图分类号】 R739.4 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 2097-0501(2023)02-0210-21

DOI: 10.12376/j. issn. 2097-0501. 2023. 02. 009

Guidelines for the Multidisciplinary Diagnosis and Treatment of Neurofibromatosis Type 1 (2023 Version)

Multidisciplinary Diagnosis and Treatment Collaboration Group for Neurofibromatosis Type 1 of China
Alliance for Rare Diseases

Corresponding author: ZHU Yicheng, E-mail: zhuych910@163.com
Department of Neurology, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences &
Peking Union Medical College, Beijing 100730, China

【Abstract】 Neurofibromatosis type 1 (NF1) is an autosomal dominant hereditary neoplastic disease caused by mutations in the *NF1* gene. Features of disorder typically appear in early childhood. The clinical phenotypes of the patients are diverse but neurofibromas is the main feature. Patients with NF1 also suffer from multi-system involvement and have high risk of malignant tumor. NF1 poses significant challenges for diagnosis, treatment, follow-up and patients management. Therefore, it is imperative to develop a multidisciplinary collaborative diagnosis and treatment protocol. Under the leadership of China Alliance for Rare Diseases, a multidisciplinary diagnosis and treatment collaborative team for NF1 has been formed and worked out the guideline. This guideline intends to lift the diagnosis and treatment level for NF1 and to provide the guideline for standardized treatment for NF1 patients in China.

【Key words】 neurofibromatosis type 1; multi-discipline; guideline

J Rare Dis, 2023,2(2):210-230

I 型神经纤维瘤病 (neurofibromatosis type 1, NF1) 是由 *NF1* 基因突变引起的常染色体显性遗传性肿瘤性疾病, 其患病率估测为 1/4000 ~ 1/2000 不

等^[1]。患者多幼年起病, 临床表现多样, 以咖啡牛奶斑 (café au lait macules, CALMs) 和多发性神经纤维瘤为特征。神经纤维瘤是一类良性的施万细胞肿瘤,

引用本文: 中国罕见病联盟 I 型神经纤维瘤病多学科诊疗协作组. I 型神经纤维瘤病多学科诊治指南 (2023 版) [J]. 罕见病研究, 2023, 2 (2): 210-230. doi: 10.12376/j. issn. 2097-0501. 2023. 02. 009.

按照其分布特征，可分为皮肤型、结节型和丛状神经纤维瘤（plexiform neurofibroma, pNF）^[2]。皮肤型神经纤维瘤（cutaneous neurofibroma, cNF）最常见，为皮肤表面质软、无蒂或有蒂的肿瘤，活动性好，无压痛，多呈紫色，数量从几个到几千个不等；结节型神经纤维瘤为皮下或体内深部组织的离散型肿块，质硬、有弹性，一般不侵犯周围组织，可能因压迫而出现疼痛或功能缺损；pNF 沿神经丛生长，并可涉及多个神经束和分支，多为先天性，随年龄增长而逐渐增大，可累及头颈部、眶内、四肢、胸腹盆腔、脊椎椎管内及神经根、周围神经等部位；后两者存在转化为恶性神经鞘瘤的风险。除神经纤维瘤外，NF1 患者往往存在多系统受累，包括并发多种良、恶性肿瘤，骨骼发育异常，心脑血管疾病，认知和心理异常等。作为一种罕见病，NF1 患者的诊断、治疗、随访、管理等多方面均存在很大挑战，多学科协同诊治指南及流程尚未建立，因此中国罕见病联盟 I 型神经纤维瘤病多学科诊疗协作组联合国内相关专业人士，共同制定本指南，旨在提高 NF1 诊疗水平，为患者提供同质化医疗服务。

本指南由中国罕见病联盟发起，启动时间为 2022 年 7 月 20 日，定稿时间为 2023 年 2 月 26 日。本指南成立了多学科诊疗协作组，协作组成员通过专家推荐方式选出，涵盖皮肤科、整形外科、肿瘤科、神经外科、放射科、眼科、骨科、神经内科、心内科、儿科、内分泌科、遗传学共 12 个专业方向。指南启动会讨论确认了 NF1 多学科诊疗需解决的关键临床问题，由各专业撰写组分别进行证据检索和形成推荐意见。2023 年 1 月 30 日完稿后送全体协作组成员审阅进行书面意见调查，于 2023 年 2 月 6 日组织指南意见讨论会行进一步修改，2023 年 2 月 22 日对指南中 18 条推荐意见进行投票，共收回问卷

70 份，推荐意见通过率为 98.57%~100.00%。

1 NF1 诊断

1.1 NF1 的临床诊断标准

NF1 临床诊断标准主要根据美国卫生研究院（National Institutes of Health, NIH）于 1987 年发表的共识^[3]，如患者情况符合以下 2 种或以上临床特征，则可诊断为 NF1：① 6 个或以上 CALMs，在青春期前直径>5 mm 或在青春期后直径>15 mm；② 2 个或以上任何类型的神经纤维瘤或 1 个 pNF；③ 腋窝或腹股沟区雀斑；④ 视路胶质瘤（optic pathway glioma, OPG）；⑤ 2 个或以上 Lisch 结节（虹膜错构瘤）；⑥ 特征性骨病变，如蝶骨发育不良或长骨皮质增厚伴或不伴假关节；⑦ 有一级亲属（父母、同胞或子女）根据上述标准诊断为 NF1。

2021 年国际神经纤维瘤病诊断标准共识组对 1987 年制定的 NF1 诊断标准提出了修正建议^[2]，在保留 1987 版 1~4 条基础上，修改第 5 条为“裂隙灯检查到 2 个或以上 Lisch 结节，或光学相干层析成像（optical coherence tomography, OCT）/近红外影像检查到 2 个或以上的脉络膜异常”，第 6 条为“特征性骨病变，如蝶骨发育不良、胫骨前外侧弯曲，或长骨假关节生成”，并新增第 7 条“在正常组织（如白细胞）中具有等位基因突变分数达 50% 的致病杂合子 NF1 变异体”。对于无父母患病史者，满足上述 7 条中的 2 条或以上临床特征可诊断为 NF1；有父母患病史者，满足 1 条或以上临床特征可诊断为 NF1。

NF1 患者诊断时需与其他类似综合征鉴别，包括 Legius 综合征、McCune-Albright 综合征、II 型神经纤维瘤病、Noonan 综合征和结构性错配修复缺陷综合征等（表 1）^[4]。基因检测有助于明确诊断。

表 1 I 型神经纤维瘤病（NF1）的鉴别诊断

Tab. 1 Differential diagnosis of neurofibromatosis type 1 (NF1)

诊断	临床特征	发病机制
Legius 综合征	有 CALMs 和双侧腋窝/腹股沟雀斑，无神经纤维瘤和 OPG 等其他 NF1 临床表现	15 号染色体 <i>SPRED1</i> 双等位基因失活，导致 Ras-MAPK 信号通路上调 ^[3]
McCune-Albright 综合征	锯齿状 CALMs，多发性骨纤维性发育不良，性早熟；无神经纤维瘤	<i>GNAS</i> 基因体细胞突变，尤其 cAMP 调节蛋白 Gas 突变 ^[6]
II 型神经纤维瘤病	CALMs 偶见，无 Lisch 结节；双侧前庭神经鞘瘤、脑膜瘤、室管膜瘤	22 号染色体 <i>NF2</i> 双等位基因失活 ^[7]
Noonan 综合征	典型 CALMs，数量少；先天性心脏病；凝血功能障碍；矮小，性发育延迟；特殊面容；认知障碍	Ras 信号通路若干基因胚系突变，尤其 <i>PTPN11</i> 基因 ^[8]
结构性错配修复缺陷综合征	典型或非典型 CALMs；高恶性风险	罕见的儿童肿瘤易感综合征，4 个错配修复基因（ <i>MLH1</i> 、 <i>MSH2</i> 、 <i>MSH6</i> 、 <i>PMS2</i> ）之一的双等位基因缺失突变所致 ^[9]

CALMs：咖啡牛奶斑；OPG：视路胶质瘤

节段型 NF1 是 NF1 的镶嵌形式, 又称镶嵌型 NF1, 病理基础为神经嵴来源细胞的 NF1 基因合子后突变体细胞和正常体细胞镶嵌所致^[5]。节段型 NF1 患者相关临床表现局限于身体某一区域, 其特征皮肤表现是节段分布的 CALMs、雀斑和/或神经纤维瘤, 总体严重程度取决于突变累及的组织 and 突变时间, 通常较典型 NF1 温和。

1.2 基因诊断的价值、流程和解读

1.2.1 基因检测的价值

基因检测可用于明确 NF1 诊断。对于儿童患者, 目前的临床诊断标准对儿童的敏感性较低, 而体征会随年龄增加而逐渐出现^[10]。因此, 对于小于 7 岁的儿童和只有咖啡牛奶斑、皮褶雀斑却无其他临床标准的患者, 可进行基因检测来确认 NF1 的诊断^[3,11]。

明确基因变异可以为日后的疾病管理提供指导作用。例如, p. Met1149 阳性患者表型较轻; 具有 p. Arg1276 和 p. Lys1423 致病性错义变异的患者, 更易出现心血管异常; 而 NF1 全基因缺失导致更高的肿瘤负荷和更高的生长率, 应密切监测这些患者以评估肿瘤生长和恶性转化的风险^[12-13]。

1.2.2 基因检测类型选择

目前主流的测序方案为候选基因 (NF1) 的基因芯片检测和全外显子组测序 (whole exome sequencing, WES), 如果条件允许, 优先推荐先证者和/或父母行三人全外显子组测序 (Trio-WES)。随着全基因组测序 (whole genome sequencing, WGS) 技术的成熟及费用的降低, 条件允许可行 WGS。如为阴性, 临床仍怀疑 NF1, 可通过分析包含 NF1 基因的拷贝数变异或 RNA 测序来进一步明确分子诊断。

全身性 NF1 患者可通过血液或唾液完成基因检测, 若结果阴性, 或能够获得病变部位组织情况下可优先对病变部位进行检测。节段型 (或嵌合型) NF1 患者需要对病变部位的神经嵴衍生细胞进行全面分析, 例如, 来源于 CALMs 的黑色素细胞或者手术切除的神经瘤等。

1.2.3 基因检测结果的解读

在基因报告中, 检测出 NF1 患者基因的致病性 (pathogenic, P) 和可能致病性 (likely pathogenic, LP) 变异, 可明确 NF1 诊断。对意义未明的变异 (variants of uncertain significance, VUS), 可结合患者的基因型-表型关联、RNA 测序等多组学数据进行遗传分析。当 NF1 患者基因检测结果为阴性时, 可重点关注剪切变异、非编码区变异和同义变异进行

定期重分析。

推荐意见: 应对临床诊断不明确、又需做出进一步诊疗或遗传咨询的疑似 NF1 患者进行合适类型的基因检测以明确分子诊断、辅助制订疾病管理方案。首选方案为 WES, 根据 NF1 的不同类型选择不同的送检样本。若检测结果仍为阴性, 可考虑采用 WGS, 并且每两年对原始数据进行重分析, 以纳入与新发现的 NF1 相关基因或新突变等。

1.3 如何对 NF1 患者进行遗传咨询

1.3.1 NF1 患者亲属 (父母、同胞及后代) 的患病风险

对于生殖细胞系变异致病的患者, 其后代的患病率为 50%。若先证者的致病性变异为新发变异, 其父母、同胞可能未受到 NF1 的影响。但因可能存在生殖腺嵌合现象, 虽然先证者父母无明显临床表现, 先证者同胞仍具有较高的患病风险。对于体细胞嵌合致病的患者, 其后代的患病率小于 50%。但若该变异传递给后代, 后代的临床表现通常更严重^[3]。

1.3.2 NF1 女性患者是否影响生育及如何进行产前咨询

NF1 患者的可能妊娠并发症包括妊娠高血压、先兆子痫、宫内发育迟缓、早产等, 而患者在妊娠期间可能出现皮肤神经纤维瘤和丛状病变的数量、大小增加等情况^[14]。存在 NF1 致病性变异的家族应进行产前或植入前遗传学咨询。产前诊断可使用绒毛或羊水样本进行分析, 也可进行超声、MRI 等检查; 植入前遗传学诊断可在胚胎转移至子宫前检测是否存在特定变异; 植入前基因筛查可检测染色体非整倍体^[14]。

推荐意见: 应参考 NF1 诊断标准及常见临床表现对先证者及其父母、同胞进行多系统评估, 并根据具体情况评估亲属患病风险。NF1 患者若有生育意愿应进行产前遗传学咨询。对于孕期的女性患者, 应进行密切监测与评估。

2 疾病评估及多学科诊治方案

2.1 NF1 相关皮肤临床表现、诊断和治疗

2.1.1 NF1 咖啡牛奶斑临床表现和随访治疗

CALMs 表现为卵圆形或者不规则形状、大小不一、边缘平滑、色素均一的浅褐色斑或斑片, 部分皮损也可呈深咖啡色。一般出生时即有, 偶出生后数月或 1 年内发生, 常为多发, 散在分布于除掌跖外的任何部位皮肤, 常随年龄增长而增大、增多^[15]。发生

于腋窝的雀斑 (Crowe 征), 可向上延伸至颈部, 也可累及腹股沟处, 有助于诊断 NF1。组织病理表现为表皮内角质形成细胞和黑素细胞中色素增加, 黑素细胞和基底层角质形成细胞内可见散在巨大球形黑素颗粒, 多巴反应示黑素细胞密度和活性增加。CALMs 通常需与雀斑、斑痣、炎症后色素沉着、色素性荨麻疹等鉴别。

目前尚无针对 NF1 患者的 CALMs 系统治疗研究。CALMs 主要采用对症处理, 如皮损严重影响美观, 可采用激光治疗^[16-17], 如调 Q 激光, 其治疗原理是选择性光热作用, 如调 Q532 nm 激光、调 Q 红宝石激光 (694 nm)、翠绿宝石激光 (755 nm) 及低能量调 Q1064 nm 激光。调 Q 激光通常不引起瘢痕, 但疗效反应个体差异较大。此外, 强脉冲光、点阵激光、皮秒及超皮秒激光也可用于 CALMs 的治疗。

推荐意见: NF1 患者的 CALMs 一般不必处理, 对严重影响美观的皮损, 可尝试激光治疗。

2.1.2 NF1 的其他皮肤表现

除了 CALMs 和腹股沟雀斑这两种典型的皮肤表现, 接近 50% 的患儿可在出生不久出现多发贫血痣。贫血痣是一种先天性血管功能异常, 患处皮肤血管对于儿茶酚胺的敏感性增强, 因此血管长期处于收缩状态导致皮肤变白, 特别在皮肤揉搓和摩擦之后更加明显^[18]。此外, 接近 30% 的幼儿可以在儿童期出现多发性幼年性黄色肉芽肿多发生于头面部^[19]。尽管正常儿童可出现单发幼年性黄色肉芽肿或者偶可见多发性幼年性黄色肉芽肿, 但多发性幼年性黄色肉芽肿伴 CALMs 并不常见, 一旦两者同时出现, 对早期诊断 NF1 有提示意义。

推荐意见: 多发贫血痣或者多发性幼年性黄色肉芽肿合并 CALMs 或 cNF, 要警惕 NF1 可能。

2.1.3 皮肤型神经纤维瘤的临床表现和治疗

cNF 为最常见的神经纤维瘤类型。cNF 起源于周围神经的神经鞘, 由含有两个 *NF1* 等位基因突变的施万细胞增生而来。cNF 的瘤体由施万细胞、成纤维细胞、肥大细胞、内皮细胞和大量细胞外基质构成。

cNF 一般自儿童期出现, 持续缓慢变大和增多, 青春期和妊娠期数量增多明显^[9]。cNF 直径从几毫米到几厘米不等, 大者可导致畸形和压迫症状; 数量可从数个到数千个不等。

cNF 常表现为橡胶状、外生软性丘疹和肿物, 呈皮色或肉色, 可分布在身体的任何部位^[9]。位于真皮层者, 表面皮肤多为紫罗兰色变, 边缘清楚, 触之质

软。较少见肿瘤呈软性皮下小肿块, 略突出皮表, 呈穹顶状外观, 边界可触及, 按压可平复 (纽扣孔神经纤维瘤)。部分 cNF 会出现瘙痒或疼痛症状, 与大量肥大细胞浸润相关。根据形态学特征及发展阶段, cNF 可分为初生/潜在型、扁平型、无蒂型、球状型及有蒂型^[9]。随着 cNF 的缓慢生长, 这种持续且进行性的影响给患者的社会心理带来了巨大负担。对于儿童患者来说, 还存在着学习障碍和适应不良的问题^[20-21]。

手术切除是 cNF 治疗的主要手段, CO₂ 激光消融、激光烧灼、电干燥术等也可应用, 药物治疗尚待进一步研究^[16-17]。由于 cNF 患者皮肤受累范围广泛且瘤体数量较多, 手术切除所有肿瘤并不实际, 故目前仅针对少量、较大且有症状的 cNF。建议手术适应证包括: ①瘤体体积较大, 对周围组织造成明显压迫和/或使其功能障碍; ②侵犯其他系统; ③近期瘤体明显增大, 怀疑有恶变可能或组织学检查证明瘤体存在恶变; ④瘤体破裂伴有急性大量出血; ⑤瘤体影响外观或疼痛等, 影响患者生存质量。部分患者由于皮肤受累范围广泛且瘤体数量较多, 手术无法切除所有肿瘤, 针对该类患者可开展一次性去除大量瘤体的破坏性治疗, 治疗方式包括激光消融、电干燥术等。这些治疗手段可在一次手术中治疗大量瘤体, 具有较显著的外观改善效果。然而, 存在术后并发症包括局部感染、瘢痕及复发等。CO₂ 激光一次可消融上百个 cNF, 同时可封闭小的神经末梢, 减少疼痛^[22]。在一项针对 106 例 cNF 患者的研究中, CO₂ 激光消融用于 <1 cm 的 cNF 治疗, 患者满意度为 90%, 疼痛有所改善, 愈合良好, 94% 的患者希望接受进一步治疗。但 15% 发生局部感染, 22% 出现增生性瘢痕^[23]。

目前针对 cNF 的治疗药物包括靶向 Ras-MEK 通路 (司美替尼)、Ras-mTOR 通路、受体酪氨酸激酶 (雷珠单抗、伊马替尼) 等, 外用 Ras-MEK 通路抑制剂也在研发中。

推荐意见: cNF 为良性肿瘤, 治疗需结合患者意愿, 对较大或对躯体功能造成影响的瘤体采取手术为主的治疗。同时, 可采取 CO₂ 激光消融、电干燥术、激光光凝术及射频消融术, 用于治疗瘤体数量较多、严重影响外观的 cNF 患者。

2.2 结节型和丛状神经纤维瘤的诊断、评估和治疗

2.2.1 神经纤维瘤的分类及其临床相关性

2.2.1.1 基于 MRI 的浸润深度分类方法 神经纤维瘤在 MRI T₁WI 上无明显特征, T₂WI 上呈高信号、信号多不均匀, 可呈中央低信号, 周围高信号, 称之为

“靶征”，增强扫描明显强化，多不均匀。Friedrich 于 2003 年首次提出基于 MRI 的神经纤维瘤分类方式：浅表型、移位型、侵袭型^[24]。①浅表型定义为仅限于皮肤和皮下组织、不侵犯筋膜和肌肉的非侵袭性肿块；②移位型通常为位于皮肤深层或体内的多结节肿块，可因体积巨大压迫邻近结构，但不会侵入相邻的肌肉或皮肤；③侵袭型的特征为不可分割的团块状肿瘤，侵犯肌肉、筋膜、关节及周围组织，与周围正常组织边界不清。

一项回顾性研究显示^[25]，82%的移位型和 73%的侵袭型神经纤维瘤皆为直径超过 10 cm 的巨大肿瘤，而这一比例在浅表型中仅为 41%。此外，研究显示，95%的浅表型、51%的移位型和 81%的侵袭型神经纤维瘤可导致毁容；17%的浅表型、38%的移位型和 64%的侵袭型神经纤维瘤可导致功能障碍；8%的浅表型、41%的移位型和 26%的侵袭型神经纤维瘤可出现疼痛。

2.2.1.2 基于肿瘤部位的分类方法 位于不同部位的神经纤维瘤可产生相对应的临床症状。头面部神经纤维瘤可导致毁容，以及由于肿瘤侵犯感觉器官而导致相关残疾，例如，肿瘤侵入眼眶可导致患者眼球移位及视力丧失。椎旁神经纤维瘤可导致脊髓受压，从而引起麻痹或瘫痪。并且该类肿瘤可导致椎体的破坏，从而引起脊柱不稳定和继发性脊柱侧凸。而纵隔神经纤维瘤可通过压迫气管或大血管，导致危及生命的心肺功能损害。此外，位于四肢的神经纤维瘤可能由于侵犯周围组织及静脉淤滞而导致严重的功能障碍^[26]。

2.2.1.3 基于病理学的分类方法 如表 2 所示，神经纤维瘤可分为局限/结节型神经纤维瘤、弥漫型神经纤维瘤和 pNF 3 种病理类型^[27-28]。其中 pNF 为 NF1 相关 (NF1 的特征表现之一)，而局限/结节型神经纤维瘤通常为散发，与 NF1 相关性较低。局限/结节型神经纤维瘤和弥漫型神经纤维瘤恶变为恶性外周神经鞘瘤 (malignant peripheral nerve sheath tumors, MPNST) 的风险非常低^[29-30]。而 pNF 是一种几乎仅在 NF1 患者中出现的神经纤维瘤，其恶变为 MPNST 的风险在所有病理学类型的神经纤维瘤中是最高的^[18]。

为了区分恶性潜能不确定的神经纤维瘤，具有不确定生物潜力的非典型神经纤维瘤 (atypical neurofibromatous neoplasms of uncertain biologic potential, ANNBP) 的概念被提出，其定义为具有以下 4 项特征中至少 2 项的施万细胞肿瘤：细胞学异型性、神经纤维瘤结构缺失、细胞增多、有丝分裂指数>1/50 HPF 且<3/10 HPF。ANNBP 大多与低复发风险相关，且基本无转移风险^[31]。因此，需注意将该类肿瘤与低度 MPNST 相鉴别，以避免过度激进的治疗。如果手术可行且不会导致重大并发症，应考虑切除 ANNBP 以防止恶性转化。不推荐术中采用广泛的阴性切缘，因既往研究提示不具备广泛切缘的、完整手术切除可以预防肿瘤复发，以及阻止 ANNBP 向 MPNST 发展，而次全切除的 ANNBP 复发风险较高^[32-34]。尽管多处或深部病变可能难以切除，在此情况下仍推荐手术治疗。未切除的 ANNBP 需要终

表 2 良性神经纤维瘤的病理学分类及特征

Tab. 2 Histopathological classification and characteristics of benign neurofibroma

分类	大体病理特征	组织病理特征	免疫组化特征
局限/结节型神经纤维瘤	界限分明的真皮/皮下结节； 切面发亮，呈棕褐色； 累及主要神经时表现为有包膜的梭形肿块。	低至中等的细胞密度； 细胞为梭形，核呈波浪状或逗号状，细胞质界限不清； 细胞排列混乱； 纤维-黏液样基质。	弥漫性表达 S-100 和 SOX-10； 上皮膜抗原和 CD34 表达水平多变。
弥漫型神经纤维瘤	边界不清的真皮/皮下结节； 切面呈棕褐色。	低至中等的细胞密度； 细胞为梭形，核呈深染波浪状或逗号状； 细胞排列混乱； 间质细纤维样或黏液样； 假 meissner 小体状结构； 伴皮下脂肪组织浸润，局灶呈蜂窝状。	弥漫性表达 S-100 和 SOX-10； 上皮膜抗原和 CD34 表达水平多变。
丛状神经纤维瘤	伴有多发结节的肿块； 宛如“一袋蠕虫”样的外观。	低至中等的细胞密度； 细胞为圆形或梭形，核呈深染波浪状或逗号状； 多发结节和迂曲神经样结构； 丰富的黏液水肿基质，胶原纤维粗大、排列随意； 偶尔延伸至周围组织。	弥漫性表达 S-100 和 SOX-10； 上皮膜抗原和 CD34 表达水平多变。

生密切监测,所有患者也需要监测是否有额外 ANNUPB 的发展。

2.2.2 神经纤维瘤的手术治疗

2.2.2.1 手术指征与干预时机 推荐对产生临床症状的神经纤维瘤、具有恶变影像学证据的病灶,以及体积过大的肿块(直径>6 cm)进行手术^[35]。手术干预的时机目前仍有争议。有学者主张尽早手术,从而避免眼眶等部位并发症的发生及恶化,例如,失明或脑膜脑膨出^[36-38]。此外,在病灶体积较小时进行干预,完全切除的机会更大,复发率也会降低。而另一些学者建议等到青春期后,待病变稳定后再进行干预^[39]。此外,也有学者主张干预时间应尽量推迟,因手术越早,需进行重复手术的次数越多^[26,40-41]。

2.2.2.2 手术目的与手术方式选择 手术治疗的目的包括预防恶变、外观改善、功能恢复等,从而延长生存时间、提高生活质量及改善患者的精神心理状态。

手术方式根据切除瘤体的比例可分为全切除/近全切除:>80%/90%,次全切除:50%~80%/90%,以及部分切除:<50%。如果可行,推荐全切除/近全切除^[42]。对于体积巨大和/或浸润性肿瘤,考虑到其良性性质,手术策略应是切除肿瘤以缓解症状,同时保留神经功能。推荐对该类型肿瘤进行成形手术,通过缩小肿瘤以恢复社会接受度更高的外观。所使用的手术技术取决于肿瘤的特征、部位和患者的一般状况。应根据手术需要与包括眼科医生、神经外科医生在内的多学科团队一起制订手术方案。

2.2.2.3 手术治疗技术 手术治疗是目前临床中最常使用的丛状神经纤维瘤的治疗方式。但是由于瘤体起源于神经,同时血供丰富,手术风险高,手术难度大,系统的术前准备和评估,手术策略的选择,手术后的支持等都需要进行综合的评估,进行个性化的治疗策略选择。

(1) 结节型和丛状神经纤维瘤手术概述。部分神经纤维瘤,尤其是巨大、侵袭型瘤体,具有广泛累及正常组织、术中易出血、累及重要神经等特点,增加了术中出血、术后神经功能障碍等并发症的发生率,给手术操作带来巨大难度。

(2) 术前准备和技术。建议术前通过 MRI、CT 及 PET 等影像学检查充分评估瘤体的生长模式、累及范围、良恶性及全身脏器受累情况。术前进行血管造影和/或经皮血管栓塞术可能减少术中出血及相关并发症的发生率,特别是术前 MRI 显示“流空征”

的瘤体^[43]。此外,术前进行神经传导检测和肌电图有助于明确相关神经的功能情况,为手术方式的选择提供依据。

(3) 术中手术技术。在肿瘤充分暴露后,通过显微外科技术及术中持续神经电刺激,可以更好地识别和保留功能性神经纤维,同时尝试完整切除肿瘤。此外,荧光素引导结合术中神经生理监测可提高安全切除率,减少术后神经功能缺损的发生^[44]。计算机辅助手术导航技术有助于头面部肿瘤手术中准确定位肿瘤边缘,以及标准化切除^[45]。

(4) 术中止血技术。术中应尽量减少出血以防止失血相关并发症及死亡的发生。止血带辅助有助于减少位于四肢远端病变的术中出血。此外,术中应注意进行血管结扎及多层止血缝合。切缘保留粗尼龙缝合线及运用线性切割缝合器系统等技术,有助于临时控制术中出血。

2.2.2.4 术后肿瘤复发的影响因素 pNF 术后复发较为常见,各项回顾性研究报道复发率在 25%~66% 不等^[46-49]。复发或再次进展与多种因素相关(表 3),包括切除范围、患者年龄、肿瘤位置和生长类型^[24,26]。手术切除范围越小、患者手术年龄越小,术后复发进展的风险越高^[26,50]。此外,不同部位的 pNF 表现出不同的术后复发率,头部、颈部、面部肿瘤进展率最高,躯干部次之,四肢部位复发率最高^[26,51]。在不同的生长类型中,移位型较浅表型或侵袭型出现更多的复发案例^[44]。此外,研究显示 pNF 的术后进展类似于自然病程^[52-53],提示术后生长可能与是否手术无关^[54]。

表 3 丛状神经纤维瘤(pNF)患者术后复发风险评估

Tab. 3 Risk of postoperative recurrence in patients with plexiform neurofibroma (pNF)

危险因素		完全切除/近全切除 (切除范围 ≥90%)	次全切除 (50%≤切除范围<90%)	部分切除 (切除范围 <50%)
患者年龄	部位			
21 岁以上	四肢	低危	低危	中危
10~21 岁	四肢	低危	低危	中危
10 岁以下	四肢	低危	中危	中危
21 岁以上	躯干	中危	中危	高危
10~21 岁	躯干	中危	中危	高危
10 岁以下	躯干	中危	高危	高危
所有年龄段	面部	高危	高危	高危

推荐术后对 pNF 患者进行长期、规律的随访。然而,目前暂无研究对随访患者进行精细化分类。有

学者提出,应依据年龄、肿瘤部位及手术范围将患者进行危险分层,有助于指导手术开展及复发风险评估。然而该复发风险评估策略的准确性及临床意义仍有待进一步临床研究的验证。

推荐意见:对于有明显症状、恶变风险高、生长迅速及体积过大(直径>6 cm)的神经纤维瘤应完善评估后,限期进行手术治疗。对于 pNF 的患者应进行长期、规律随访,并依据年龄、肿瘤部位、手术范围等对患者进行分级管理、肿瘤监测,指导手术的开展及复发风险的评估。

2.2.3 结节型和丛状神经纤维瘤的其他治疗

2.2.3.1 靶向治疗 司美替尼是一种可诱导肿瘤缩小的口服选择性丝裂原活化蛋白激酶(MEK)抑制剂,于2020年4月获得美国FDA批准,用于治疗2~18岁,有症状和/或进行性、不可手术的NF1相关pNF,推荐剂量为25 mg/m²,每日2次。一项II期多中心临床试验显示,70%的用药患者观察到部分缓解(定义为肿瘤体积相比基线减少≥20%,维持至少4周),并且80%的患者是疗效持续≥1年^[55]。司美替尼在NF1患者中最常见的不良反应是肌酸磷酸激酶升高、痤疮样皮疹等^[56]。司美替尼不太常见但严重的毒性包括左心室射血分数降低、心肌病和眼部毒性。

除MEK抑制剂之外,另有几类靶向疗法在临床试验中表现为对pNF有效,如多酪氨酸激酶抑制剂^[57]。此外,一些靶向疗法治疗pNF的临床试验正在进行中,临床医生可以使用ClinicalTrials.gov网站查询针对NF1患者的公开临床试验。

2.2.3.2 其他治疗方案 一些潜在的治疗方法,包括基因治疗、免疫疗法等,目前仍处于研究阶段,可能在不久的将来在临床用于pNF的治疗^[58-59]。

推荐意见:初诊患者应进行全身系统性的影像学检查以评估瘤体负荷,针对无恶变征象的瘤体进行每年规律随访。根据患者瘤体情况及个人意愿选择手术治疗及MEK抑制剂靶向治疗。

2.2.4 丛状神经纤维瘤恶变(恶性外周神经鞘瘤)及其治疗

NF1患者发生MPNST的终生风险在8%~13%之间,通常出现在已存在的丛状或结节型神经纤维瘤内。恶性转化的第一个表现通常是出现明显且持续的疼痛,瘤体质地从软变硬,或现有pNF内结节的快速生长^[52-53]。MRI出现瘤体体积较大、瘤体累及筋膜层深部及坏死,提示恶变可能^[54]。¹⁸F-FDG PET

成像可能有助于区分MPNST与良性丛状或结节型神经纤维瘤^[60-62]。

2.2.4.1 MPNST手术治疗 外科手术应选择与患者外科分期系统(surgical staging system, SSS)或骨与软组织肿瘤外科分期系统(musculoskeletal tumor society, MSTs分期)所对应的合适切缘(表4~5)。对于神经血管无受累的I、II期肿瘤,推荐局部广泛切除或局部根治切除。对于主要血管受累的I、II期肿瘤,1级推荐为截肢手术,2级推荐为局部广泛切除+血管置换,III级推荐为局部边缘切除+血管外膜剥离+放疗或新辅助放疗+局部边缘切除。对于主要神经受累的I、II期肿瘤,1级推荐为局部广泛切除或局部根治切除,II级推荐为截肢手术,III级推荐为局部边缘切除+神经外膜切除+放疗或新辅助放疗+局部边缘切除。理想情况下,应达到病理阴性切缘。然而,选择近距离边缘或显微镜下阳性边缘可能适合保留关键结构(主要包括血管、神经、骨骼、关节)。对于III期肿瘤主要在于全身系统治疗,治疗方案经多学科诊疗讨论后决策^[63-64]。

表4 外科分期系统(surgical staging system, SSS)或骨与软组织肿瘤外科分期系统(musculoskeletal tumor society, MSTs分期)

Tab. 4 Surgical staging system (SSS) or the musculoskeletal tumor society (MSTS)

分期	病理分级	部位	转移
I A 期	低恶 (G1)	间室内 (T1)	无转移 (M0)
I B 期	低恶 (G1)	间室外 (T2)	无转移 (M0)
II A 期	高恶 (G2)	间室内 (T1)	无转移 (M0)
II B 期	高恶 (G2)	间室外 (T2)	无转移 (M0)
III 期	任何 G	任何 T	区域或远处转移 (M1)

表5 外科边界的定义

Tab. 5 Definition of surgical margin

分层	切除平面	切缘显微镜下表现
囊内切除	经病灶切除	切缘阳性
边缘切除	包膜外反应区内切除	切缘为反应区组织(内可含卫星灶)
广泛切除	反应区外正常组织内切除	切缘为正常组织(可含跳跃灶)
根治切除	间室外正常组织内切除	正常组织

理想情况下,活检部位应与最终手术标本一起切除。术中切除路径应通过未受肿瘤污染的正常组织平面。如果肿瘤靠近或侵犯主要血管或神经,在

切除外膜或神经束膜,且相关的神经血管结构在肉眼眼下未被肿瘤累及的情况下,不需要对血管或神经进行切除。根治性切除/整个解剖隔室切除不是常规必要的。

外科医生和接收手术标本的病理科医生都应记录手术切缘。当最终病理学检测提示切缘阳性时(骨、神经或重要血管除外),如果不会对功能产生显著影响,则应强烈考虑再次手术切除以获得阴性切缘。对于近距离边缘或显微镜下骨、重要血管及神经的切缘阳性,应考虑辅助放疗。

建议进行多学科团队管理,包括整形外科医生、重建外科医生和血管外科医生。

2.2.4.2 其他治疗 MPNST 的其他治疗手段包括放疗、化疗及靶向治疗。

推荐意见:对于生长加速、疼痛、质地变硬等表现的神经纤维瘤应高度警惕 MPNST 可能,可通过 PET 或活检以进行鉴别。同时应进行全身评估,对于无远处转移征象的患者尽可能行早期手术治疗,远处转移的患者可选择放疗、化疗及靶向治疗。

2.2.5 治疗的监测

对于手术切除或药物治疗后疗效的评价,建议沿用实体瘤评价(RECIST)的方法,病灶在 CT 和/或 MRI 上 ≥ 10 mm 为可测量病灶(采集层厚要 ≤ 5 mm),目标病灶消失为完全缓解(complete response, CR),基线病灶长径总和缩小 30% 以上为部分缓解(partial response, PR),基线病灶长径总和增加 20% 或出现新病灶为疾病进展(progressive disease, PD),基线病灶长径总和缩小但未达 PR,或者有增加未达 PD 为疾病稳定(stable disease, SD)。此外,可用 PET/CT 评价肿瘤代谢活性。

2.3 NF1 易并发的其他良恶性肿瘤种类、监测和基本处理原则

2.3.1 NF1 患者常见的良恶性肿瘤

NF1 患者较正常人群更易并发多种良、恶性肿瘤。最常见是良性 cNF,常见于成人 NF1 患者。幼年性黄色肉芽肿是一组罕见的属于非朗格汉斯细胞组织细胞增生症的增生性皮肤病,在儿童 NF1 患者中很常见,尤其是在 2 岁以下且诊断标准少于 2 项的 NF1 儿童中。需要警惕的是,伴有黄色肉芽肿的 NF1 患者发生幼年型粒-单核细胞白血病(juvenile myelomonocytic leukemia, JMML)的风险比不伴者高 20~30 倍^[19]。pNF 是一种几乎仅在 NF1 患者中出现的神经纤维瘤,具有较高的恶变风险。头颈部弥漫性

pNF 多出现在 1 岁以前,pNF 可损害脏器功能,或造成毁容,并可成为恶性神经鞘肿瘤的发生部位。NF1 患者通常在 6 岁之前出现有症状的 OPG,可伴随视力丧失或眼球突出,也可多年保持稳定或生长非常缓慢,部分肿瘤甚至可自发消退^[65-66]。中青年 NF1 患者发生嗜铬细胞瘤的风险增加,当出现血压升高、头痛、心悸和出汗症状,且单侧(80%以上)或双侧(10%以上)肾上腺发现边界清楚且明显强化的肿块时,需考虑嗜铬细胞瘤。

MPNST 好发于 20~50 岁成人,其中约半数病例与 NF1 相关,尤其是伴有 pNF 的 NF1 患者向 MPNST 恶性转化的风险更大。MPNST 好发于颈部或四肢的大神经干上,尤其是周围神经干,如臂丛神经、骶丛神经、坐骨神经等。JMML 是一种罕见的侵袭性骨髓增生异常性疾病,0~14 岁儿童的年发生率约为 1.2/100 万。NF1 患儿发生 JMML 的风险大约是非 NF1 儿童的 350 倍,研究显示 NF1 是 JMML 发病的驱动因子^[67],约 11% 的 JMML 患儿同时患有 NF1。部分儿童在出现典型的 NF1 临床特征之前诊断为 JMML,可能系 NF1 嵌合体,或造血细胞受到 NF1 的双重打击所致。

横纹肌肉瘤(rhabdomyosarcoma, RMS)是儿童期最常见的软组织肿瘤,20 岁以下的年发病率为 4.3/100 万。0.5%~6.0% NF1 患者可发生 RMS,其风险约为一般人群的 20 倍,NF1 相关的 RMS 发病年龄往往更小,且多见于泌尿生殖系统,病理学亚型通常为胚胎型 RMS^[68]。一项对 3456 篇文献的荟萃分析和系统评价结果显示,<50 岁的 NF1 女性罹患乳腺癌的风险较普通人群增加 5 倍,常表现为更晚期的疾病,并可能增加乳腺癌相关的死亡率^[69]。

NF1 常见肿瘤特征及监测识别方法见表 6。

2.3.2 NF1 患者并发恶性肿瘤(非颅内、非恶性神经鞘瘤)的治疗原则

伴 NF1 基因突变的 JMML 患儿应尽快接受异基因造血干细胞移植,如果不进行移植治疗,JMML 患儿的中位生存期短至 10~12 个月。RMS 的治疗包括手术、化疗和局部放疗等多学科联合治疗,目前超过 70% 的局限性 RMS 患儿可被治愈。具体的治疗方案取决于患者的危险度分层,基于风险分层的多学科治疗方案的应用是 RMS 患者结局改善的直接原因。乳腺癌的治疗方案依赖病理类型、分期、分级、肿块大小,以及是否对激素敏感等因素,包括手术、放疗、化疗、激素治疗、靶向治疗和免疫疗法。

表 6 NF1 患者肿瘤的监测及早期识别

Tab. 6 Surveillance and early identification of tumors in NF1 patients

病种	良恶性	发病年龄	早期征象	监测手段
皮肤型神经纤维瘤	良性	儿童期发病，可伴随终身	主要分布于躯干和面部皮肤，也见于四肢，多呈粉红色，数量可达数百乃至上千，大小不等，部分瘤体可引起疼痛、压痛、放射痛或感觉异常	定期体格检查
幼年性黄色肉芽肿	良性	多发生于婴儿和儿童	多见于头部、颈部、躯干上部或四肢的为无症状、界限分明的皮肤黄色丘疹。可单发也可成簇发生，并可能累及多个器官	对于 3 岁以下或存在 10 个以上皮肤病变的患者，建议定期进行腹部超声检查，特别是伴有肝肿大或黄疸的婴儿。对于全身受累较少的患者，建议每年随访 1 次，监测其病灶消退情况。如果发现内脏病变，应根据累及的器官和临床症状，制订每 1~3 个月的频繁随访和相应的治疗策略
丛状神经纤维瘤	良性肿瘤但术后容易复发	可自婴儿期发病，在儿童期和青春期中也可快速增长，成年后相对保持稳定	大多数丛状神经纤维瘤发生在机体内部，因早期多无症状，常导致诊断延迟。随着瘤体向邻近组织浸润，可引发疼痛及神经功能障碍导致的行为异常。巨大瘤体可造成严重的毁容	除 CT 作为丛状神经纤维瘤的常规监测手段外，MRI 扫描可显示丛状神经纤维瘤的大小和严重程度，可作为定期评估丛状神经纤维瘤生长状态的常规监测手段。磁共振血管造影对于评估 NF1 血管病变很有价值。在接受骨病变的手术治疗前，推荐进行 CT 成像或三维 CT 重建
嗜铬细胞瘤	多良性，恶性占 10%	发病高峰为 20~50 岁	血压升高、头痛、心悸、多汗	血、尿儿茶酚胺及其代谢物测定可作为定性诊断；B 超、CT、MRI 和 MIBG 扫描用于定位诊断
视路胶质瘤	低度恶性	通常在 6 岁以下	15%~20% NF1 儿童可发生视路胶质瘤，可终生无症状，即使出现症状也比不伴有 NF1 的患儿轻，患有脑干和小脑胶质瘤的 NF1 患者也比非 NF1 患者的病症更轻。20% 以上在儿童期被诊断患有视路胶质瘤且接受放疗的 NF1 患者可发生继发性中枢神经系统胶质瘤 ^[70]	可采用 MRI 动态随访
恶性外周神经鞘瘤	是 NF1 相关的最常见恶性肿瘤	青春期或成年早期	患病风险为：非体表的丛状神经纤维瘤且数目较多、瘤体较大、年龄较小、整个 NF1 基因缺失的 NF1 患者。当原有的肿块大小或疼痛出现明显变化，或神经功能障碍迅速进展时，应警惕发生了恶性转化，尤其是肿瘤大小的变化最能预测肿瘤的恶性程度	超声检查可清楚显示肿块部位、大小、性质、血流情况、与周围组织毗邻关系、周围淋巴结是否肿大等。MRI 对于 MPNST 的诊断、临床分期、治疗及预后评估方面具有很高价值，为其首选的影像学检查手段。筛查有无肺转移首选胸部 CT 平扫，而骨扫描有助于判断有无骨转移。确诊 MPNST 仍需要活检，推荐进行开放式、且包括多个不同的肿瘤部位活检
幼年型粒-单核细胞白血病	恶性	婴幼儿期，中位发病年龄为 2 岁	常见临床表现为皮肤损害、发热、贫血、出血、肝脾肿大和肺部浸润等症状	血常规、外周血涂片、骨髓细胞学检查结果、免疫分型、细胞遗传学特征、基因检测
横纹肌肉瘤	恶性	发病高峰年龄为 2~5 岁及 15~19 岁两个年龄段	在头颈部、躯干四肢、泌尿生殖道等部位出现肿块，或出现涕中带血伴鼻塞、外耳道脓性分泌物、吞咽困难、排便困难、血尿等	B 超、CT、MRI，肿块活检或手术切除，病理诊断为金标准
乳腺癌	恶性	25 岁后逐渐增多，50~54 岁达高峰	在乳腺上摸到无痛性肿块，或同时伴有与月经周期无关的乳腺胀痛；或乳头溢液、酒窝征，或乳头皮肤瘙痒、糜烂、破溃、结痂、脱屑等	乳腺超声、X 线钼靶、磁共振增强扫描。活检是确诊乳腺癌的唯一确切方法

MIBG：间碘苄胍；MPNST：恶性外周神经鞘瘤

推荐意见：NF1 患者较正常人群更易并发多种良、恶性肿瘤，常见的有 cNF、pNF、OPG、嗜铬细胞瘤、MPNST、JMML、RMS、乳腺癌和结直肠癌等。应重视对上述肿瘤的早期识别和监测。不同恶性肿瘤

的治疗原则和方案不尽相同。

2.3.3 NF1 患者易并发的颅内肿瘤及治疗原则

NF1 患者最易并发的颅内肿瘤为胶质瘤，可发生在视路、小脑、脑干、底节区等位置，最常见为

OPG。15%~20%的儿童 NF1 患者可出现 OPG，近 2/3 的胶质瘤位于视路（视神经、视交叉、视束和视放射），其中只有 30%~50% 会出现症状，部分患者在未干预或进行一线化疗后也可出现肿瘤消退；且视路的解剖结构复杂，手术难度及风险较大，OPG 的诊断可依据 MRI 和临床检查，活检则有视力丧失风险，因此患者通常在未确认肿瘤病理类型或未切除的情况下进行随访或治疗。因 OPG 最常见于患者儿童期，对于初诊的儿童患者应进行视力检查并监测视力变化直至 8 岁，无症状者可在儿童期间持续随访；OPG 可保持多年稳定，也可表现为快速或缓慢的增长，当出现可疑症状如视力下降、头痛、癫痫发作和内分泌异常时应行头颅 MRI 检查，MRI 上可见视神经和/或视交叉增粗，T₂WI 稍高信号，T₁WI 低信号，强化程度不一，多可见强化。治疗的重点是视力保护，一线治疗是化疗，化疗常用方案为卡铂联合长春新碱^[71]；对于伴有严重突眼影响外观，眶内段视神经肿瘤体积巨大，导致无光感，或继发暴露性角膜溃疡可考虑手术切除肿瘤，主要是对眶内段的肿瘤进行手术。放射治疗虽然有效，但会导致长期内分泌异常、认知障碍、诱发血管疾病、视力下降、继发恶性肿瘤等，因此放射治疗并不作为首选推荐，被认为是最后的治疗手段。其余较少见的颅内肿瘤包括后颅窝低级别胶质瘤、节细胞胶质瘤等，其发病风险高于正常人群^[10,72]。此外，目前有多个采用靶向药物治疗 OPG 和低级别胶质瘤的临床试验正在进行中，疗效有待进一步确定。

推荐意见：初诊及随访患者应进行详细的神经系统体格检查。对儿童患者应监测视力变化直至 8 岁，出现可疑症状时应行头颅 MRI 检查，一旦诊断为 OPG 则需每年进行头颅 MRI 检查随访。OPG 一线治疗方案为化疗。如伴有严重突眼影响外观、眶内段视神经肿瘤体积巨大，导致无光感，或继发暴露性角膜溃疡可考虑手术切除肿瘤。

2.3.4 NF1 椎管内肿瘤的识别和治疗

与 NF1 相关的椎管内肿瘤除了起源于神经鞘的神经纤维瘤和 MPNST 之外，还可合并有其他少见类型肿瘤，如室管膜瘤、星形细胞瘤、节细胞神经瘤等^[73-77]。但这些研究多是小样本或是个案报道，这些非神经鞘来源的椎管内肿瘤与 NF1 是否存在必然联系，其临床特性与非 NF1 人群有何差异需要多中心大样本研究来证实。与 NF1 相关的椎管内肿瘤早期常无特异性临床表现，甚至为累及周围神经的神

纤维瘤引发的症状所掩盖，因此定期复查脊柱 MRI 是关键。其治疗方式多参考非 NF1 相关的椎管内肿瘤。鉴于 NF1 患者全生命周期中可能需要多次接受脊柱手术，为单个病灶而行脊柱手术，则患者风险获益比较低，因此对合并椎管内肿瘤的 NF1 患者，如无相关症状且病情进展缓慢，可考虑定期随访观察。

推荐意见：NF1 患者应每年常规行脊柱 MRI 检查，NF1 患者合并椎管内肿瘤，其治疗原则同非 NF1 相关的椎管内肿瘤。如无相关症状且病情进展缓慢，可选择保守观察，严密随访。

2.3.5 NF1 的影像筛查原则

对 NF1 患者纵向管理的目的是一旦出现并发症，能及早发现并对症治疗。鉴于风险长期存在，肿瘤发生部位不定，不建议用影像学进行筛查。应根据病史和体格检查结果决定是否进行影像学检查。pNF 有可能恶变成 MPNST，出现恶变的最常见特征是病灶疼痛加重且不断扩大。若 pNF 患者出现症状，例如，进展性剧烈疼痛、肿瘤生长迅速、结节样突出，需行影像学检查。

当出现新发症状或体征时，推荐的影像学检查方法为增强 MRI、PET/CT。对于肿瘤负荷重且具有 MPNST 高风险的患者，可定期接受 MRI 和/或 PET/CT 筛查，建议每 3 个月随访 1 次，持续 3 年，之后 2 年内每 6 个月随访 1 次，然后每年随访 1 次。MRI 可观察肿瘤形态学改变。PET/CT 有助于区分 MPNST 与良性 pNF。¹⁸F-FDG PET/CT 检测肿瘤恶性转化的灵敏性为 100%，特异性为 77%~95%，并用于肿瘤分期。

2.4 NF1 相关眼科临床表现

2.4.1 NF1 患者的主要眼部表现

2.4.1.1 视路胶质瘤 在 NF1 的儿童中，OPG 是最常见的中枢神经系统相关肿瘤，主要出现在 15%~20% 的儿童 NF1 患者中^[78]。对于确诊或疑诊 NF1 的儿童，8 岁及以下应每年随诊，之后隔年随诊至 18 岁^[79]。

2.4.1.2 眼睑丛状神经瘤 表现为眼睑皮肤松弛下垂，睑裂缩窄，睑裂呈 S 样改变或眼睑外翻，眼球突出等。除上睑下垂引起弱视的儿童应尽早手术外，改善外观的手术应在青春期后进行^[80]。pNF 对放化疗不敏感，首选手术切除，手术原则主要为减瘤。靶向药物在部分患者中有效，司美替尼是美国 FDA 批准用于临床 pNF 的唯一治疗药物^[81]。

2.4.1.3 角膜神经纤维粗大及角膜神经纤维瘤 NF1 角膜病变可表现为角膜神经粗大、有髓神经纤维

等,累及6%~22%的患者^[82-83]。角膜神经受累还体现在角膜神经长度的缩短^[84],角膜知觉轻度减退和泪液破裂时间的缩短。角膜神经纤维瘤以手术切除、角膜移植为主要治疗手段。角膜神经粗大患者可按需给予人工泪液治疗。

2.4.1.4 Lisch 虹膜结节 Lisch 虹膜结节为一种色素性虹膜错构瘤,表现为虹膜表面边界清晰的多发黄色至深棕色穹窿状结节。多发 Lisch 结节(≥ 2 个)是 NF1 特征性临床表现^[85],但也偶见于 NF2^[86]和节段型 NF^[87]。NF1 患者虹膜 Lisch 结节 5 岁时阳性率约为 50%,15 岁时约为 75%,30 岁以上则达 95%~100%^[88]。

2.4.1.5 先天性葡萄膜外翻 较罕见,以虹膜基质前表面存在虹膜色素上皮、前房角内皮化为主要特征,常引起婴幼儿和儿童期发病的难治性青光眼^[89]。

2.4.1.6 青光眼 多为幼年起病,房角镜检查可见不规则斑块,明显的色素沉积,虹膜前插,以及广泛前粘连^[89-90]。超声生物显微镜检查可表现为房角关闭和睫状体增厚。NF1 合并青光眼的患者视力预后差,首选药物降眼压治疗,若病情出现进展,可选择引流阀植入术、小梁切除术、房角切开术等手术治疗。

2.4.1.7 脉络膜错构瘤 NF1 患者的脉络膜错构瘤改变可达 82%~100%^[91],近红外光下的脉络膜改变已经纳入 NF1 新的诊断标准^[3]。脉络膜病灶可表现为圆形边界清楚的明亮斑片,或不规则边界不清楚的片状外观。频域光学相干断层扫描分别表现为穹窿状高反光和板状高反光脉络膜结节^[92]。在吲哚青绿血管造影早期表现为低荧光斑片。脉络膜的 NF1 改变不需要治疗。

2.4.2 NF1 患者的眼科监测策略

患者出现视力下降、视野缺损、色觉改变时需要尽快请神经眼科医师进一步评估^[93]。随诊时的主要检查项目应包括:视力、视野、瞳孔反射、裂隙灯重点检查虹膜及眼底改变、色觉、眼球运动。出现以下改变需高度警惕:视力下降、视野缺损、瞳孔传入障碍、Lisch 结节、脉络膜异常、视盘苍白、视乳头水肿、色觉改变、斜视、眼球震颤。检查项目中最重要的是年龄校正后的最佳矫正视力^[94]。如果出现 NF1 相关眼部改变,需尽快安排光学相干断层扫描及视觉诱发电位(visual evoked potentials, VEP)检查。光学相干断层扫描可评估视乳头旁神经纤维层厚度^[95]和神经节细胞-内丛状层(ganglion cell and inner plexiform layer, GCIPL)厚度^[96]。VEP 异常多提示视觉通路的损伤。如果考虑

存在 OPG,需尽快安排视神经及视交叉 MRI。

推荐意见: NF1 患者出现视力下降、视野缺损、色觉改变时需要尽快请神经眼科医师进一步评估。确诊及疑诊 NF1 的 8 岁及以下儿童应至少每年做一次眼科检查,8~18 岁患儿可隔年一次,青春期后人群当出现可疑症状如视力下降应及时眼科就诊。年度随诊的主要项目包括:视力、视野、瞳孔反射、裂隙灯重点检查虹膜及眼底改变、色觉、眼球运动。如果出现 NF1 相关眼部改变,需尽快安排光学相干断层扫描、VEP、视神经及视交叉 MRI 检查。

2.5 NF1 相关骨骼异常的临床表现、评估及处理

NF1 合并的骨发育异常可累及中轴骨、颅骨和四肢骨,超过 1/2 的 NF1 患者会出现相关骨骼异常^[97],包括脊柱侧凸、颅骨发育缺陷、胫骨假关节、矮小、漏斗胸和鸡胸等。

2.5.1 脊柱侧凸

脊柱侧凸是 NF1 中较为常见的骨骼异常之一,患病率为 2%~69%^[98]。脊柱侧凸是指脊柱的一个或数个节段向侧方弯曲,通常伴有椎体旋转的脊柱畸形。NF1 有两种类型的脊柱侧凸,分为营养不良型和非营养不良型,后者更为常见^[99]。部分患者还可伴后凸畸形。椎体局灶性骨密度降低、脊柱旁神经纤维瘤与脊柱侧凸的发病相关^[100]。NF1 患者每年需进行 Adam 前屈试验以筛查脊柱侧凸。对于背部不平或者严重剃刀背畸形患者,需要完成全脊柱正侧位 X 线检查以明确脊柱侧凸的严重程度。如脊柱 Cobb 角为 10°~25°,可采取运动疗法;脊柱 Cobb 角为 25°~40°,可使用支具治疗和运动疗法;而 Cobb 角超过 40°,通常需要手术干预^[101]。手术的方式包括融合和非融合技术,有时需要使用截骨技术以矫正严重的脊柱畸形。NF1 合并脊柱侧凸的外科治疗非常复杂^[101],术前需要针对患者全身多系统进行多学科团队评估,选择有经验的脊柱矫形外科团队进行治疗及长期随访至关重要。

2.5.2 颅骨发育缺陷

NF1 颅骨发育障碍常表现为蝶骨翼或眼眶发育不良、颅骨缺损、头围增大或巨头畸形等,可引起头面部畸形、视力受损等症状,通常伴有肿瘤附近颅骨的浸润和脱钙^[102]。部分颅骨异常与邻近的占位性病变(包括神经纤维瘤、OPG、硬脑膜扩张等)有密切的解剖学关系^[103-104]。NF1 最常见的颅骨缺损是蝶骨翼发育不良,也是 NF1 比较特异性的骨骼异常表现^[105]。颅骨发育缺陷患者进行外科治

疗前需完善头颅 CT、MRI 检查,前者可显示颅骨异常情况,后者可排除是否存在邻近的占位性病变。而颅骨异常引起脑膜脑膨出的患者则建议早期外科治疗,以恢复大脑正常结构。针对颅骨异常进行外科修复时可采用移植骨、钛网、高密度多孔聚乙烯植入物等材料,重塑正常颅骨轮廓,并注意保护由缺损处膨出的正常组织结构;若合并有邻近的占位性病变,则需个体化考虑切除占位性病变,以缓解颅骨异常的持续进展^[106]。

2.5.3 长骨发育不良

长骨发育不良在 NF1 中通常是单侧和局部性的,胫骨是最常受累的长骨。假关节是 NF1 长骨发育不良中比较独特的骨骼异常,其临床表现为进行性胫骨和腓骨向前外侧弯屈,病理性骨折,进而发展成胫骨和/或腓骨假关节。胫骨假关节的治疗很困难,骨折后难以愈合,愈合后易发生再骨折。手术治疗目前仍是胫骨假关节的主要治疗手段,但手术治疗面临的问题多、远期效果差,往往需要多次手术。

2.5.4 胸壁异常

胸壁异常见于 NF1 患者,包括胸壁不对称、漏斗胸和鸡胸^[107]。NF1 患者漏斗胸或鸡胸很少需要手术干预,如果心肺功能可以得到代偿,往往无症状,仅因患者的美观需求而进行手术。

2.5.5 骨质减少/骨质疏松症

NF1 患者中会有骨密度降低^[108]。骨密度降低可增大骨折风险,另外,也与脊柱侧凸的发生相关。研究表明 NF1 中破骨细胞的功能增强导致骨密度降低,维生素 D 不足、身体活动减少等也是潜在的环境影响因素。如果 NF1 患者出现骨质减少/骨质疏松症,建议补充钙片、维生素 D 及适度运动。如出现骨折可进行骨折复位固定,但再发骨折风险较高,需注意预防。

推荐意见: NF1 患者应每年进行全身骨骼系统评估,接受骨科体格检查,必要时行影像学检查,以了解躯干、四肢及颅骨发育异常的进展情况。外科手术主要是对症治疗,缓解 NF1 患者由于骨骼异常带来的畸形和痛苦。若颅骨发育异常合并有邻近的占位性病变则需个体化考虑是否切除,以缓解占位性病变引起的颅骨异常的持续进展。

2.6 NF1 相关神经系统受累、评估及处理

2.6.1 如何评估 NF1 患者周围神经系统受累

pNF 可沿神经长轴弥漫生长,多累及脊旁神经根、神经干、神经丛,少数情况可累及外周神经,表

现为长度依赖的对称性感觉运动型周围神经病^[109]。如出现相关症状,应进行详细的神经系统查体及 CT、MRI、神经超声、电生理等辅助检查以协助定位。

2.6.2 除肿瘤外的 NF1 其他中枢神经系统并发症

除肿瘤外, NF1 患者还可能出现癫痫、脑血管畸形、偏头痛、认知功能障碍、睡眠障碍等其他中枢神经系统异常^[110-111]。NF1 患者癫痫患病率为 4% ~ 14%^[112-114],约半数发作被认为是由结构性病因导致,主要包括肿瘤、内侧颞叶硬化、皮层发育异常等^[114]。NF1 的癫痫发作多数容易控制,存在肿瘤等结构性病因的患者通常对外科治疗反应良好^[114]。脑血管病在 NF1 患者群体中的发病率更高,其致病机制尚不明确。NF1 相关脑血管异常包括烟雾综合征、动脉瘤形成、血管狭窄-闭塞、动静脉发育畸形、动脉延长扩张等,主要累及 Willis 环周血管,可导致脑缺血和出血事件。约半数患者在发现脑血管异常时并无临床症状^[115]。建议患者应每年进行常规神经系统体格检查。如有条件常规进行脑血管评估(经颅多普勒超声、磁共振血管成像、CT 血管成像),若有新发症状需及时咨询神经科专科医师。NF1 患者更易合并头痛,且起病年龄更早^[111]。

2.6.3 神经纤维瘤病慢性疼痛的治疗

NF1 相关慢性疼痛主要是由于肿瘤压迫及骨科并发症(如脊柱侧凸、假关节病等可引起骨骼肌肉源性疼痛)所致,可累及全身各个部位^[116]。目前尚无针对 NF 疼痛的特异性疗法^[117-118]。轻度疼痛者可给予非甾体抗炎药;中重度疼痛者可给予阿片类镇痛药,如吗啡、奥施康定等。当肿瘤压迫、侵犯神经引起神经刺激性症状时(短暂性阵发、反复发作的沿神经分布的放射性刺痛、灼痛,常在夜间发作,体位改变、用力排便等都可以诱发疼痛或使其加重),可加用普瑞巴林、加巴喷丁等治疗神经痛的药物,也可通过手术切除肿瘤获得较长期的疼痛控制。此外,由于 NF 患者通常合并严重的情绪问题,还应在专业医生指导下给予抗焦虑、抗抑郁药物治疗和生物-心理-社会学治疗^[116]。

推荐意见: 初诊及随访监测中的 NF1 患者均应接受详细神经系统体格检查。如疑诊脊旁神经根、神经干、神经丛等深部病变,应完善 MRI、CT 识别病灶范围;如疑诊周围神经受累,予神经超声和电生理检查评估。NF1 患者应预防性进行脑血管影像学筛查。NF1 患者脑血管畸形、癫痫、头痛治疗原则同非 NF1 人群。

2.7 NF1 相关心脏血管病变

2.7.1 NF1 患者心血管合并症筛查与监测原则

NF1 患者先天性心脏病发病率较一般人群有所增加,最为常见的类型是肺动脉口狭窄,此外,还有二尖瓣异常、房室间隔缺损、法洛四联症和心室壁增厚等^[119]。先天性心脏病与患者生长发育、手术风险等密切相关,随诊时需注意听诊有无心脏杂音。如可闻及心脏杂音,应进一步完善超声心动图评估;如未闻及心脏杂音,则一般无需行超声心动图^[120]。

此外,NF1 与血管病变有关,发生率尚无明确统计。全身大小血管均可受累,病变类型包括血管狭窄、闭塞、破裂、动脉瘤、动静脉瘘、血栓形成等^[121]。不同部位、不同类型的血管受累可出现相应的临床表现,血管病变是患者失能及死亡的重要原因,随诊时需警惕相关临床表现,必要时积极完善血管影像学等检查进一步明确。

2.7.2 NF1 患者合并高血压的处理

高血压是 NF1 患者最常见的心血管受累表现,多见于成人。高血压多为原发性,但也可继发于肾动脉/腹主动脉狭窄等^[122]或嗜铬细胞瘤^[123]。NF1 患者应于每年随诊时测量血压,如发现血压升高,需听诊腹部血管有无杂音;对于合并高血压的患者应积极完善肾动脉影像学检查^[122]。密切关注患者有无发作性头痛、出汗和心悸等嗜铬细胞瘤相关表现,检测血浆和尿液儿茶酚胺及其代谢产物水平,必要时行 CT 或¹³¹I-间碘苄胍定位检查^[123]。建议对计划手术或妊娠的患者筛查嗜铬细胞瘤,以降低发生心血管危象风险。应根据患者高血压原因进行个性化的降压治疗,包括针对肾动脉狭窄的药物治疗或经皮腔内血管成形术或支架,嗜铬细胞瘤的药物准备和手术切除等。

推荐意见:对初诊及随诊中的 NF1 患者应进行详细的心脏查体。如可闻及心脏杂音,予行超声心动图筛查先天性心脏病。NF1 患者至少在每年随诊时测量血压,并关注四肢血压、脉搏是否对称,听诊腹部有无血管杂音。对于合并高血压的儿童进行肾动脉和主动脉彩色多普勒超声筛查,对 30 岁以下成人进行肾动脉彩色多普勒超声筛查。对于血压难以控制者及有嗜铬细胞瘤相关表现者,完善嗜铬细胞瘤相关检查。

2.8 NF1 患儿认知、心理受累和生长发育的评估和处理

2.8.1 NF1 对患儿认知的影响、监测和干预原则

80% 的 NF1 患儿伴有多种认知障碍,涉及多个认知域,且各认知域之间相互影响。视空间功能障碍被

视为是 NF1 患儿的特征表型,包括对视觉信息的形状与空间特征的感知分析能力受损、视觉信息的记忆能力受损和视觉运动的整合能力受损等。NF1 患儿智力明显低于同龄儿童,且高级认知处理能力较差,发生语音障碍的风险是正常儿童的 5.6 倍。NF1 患儿普遍存在执行功能障碍,这是一种基于目标导向行为的高级能力,其障碍会导致学习困难,并影响日常生活。还有研究表明,NF1 患儿对他人面部表情的识别能力较差,这可能会影响患儿的社交能力并降低患儿的共情能力。此外,NF1 患儿学习障碍的发生率约为 52%,孤独症谱系障碍的发生率为 21%~40%,注意力缺陷多动障碍发生率为 40%~50%^[124],这 3 种障碍本身有不同程度的认知障碍。

NF1 认知障碍通常可以通过以下方式来检查评估:视觉综合分析、视认知运动系统检查、学业成就测验、智力测验、神经心理测验、儿童学习障碍筛查量表、威斯康辛图片分类测验、视听觉注意力持续操作测验、Stroop 测验等。

NF1 认知障碍的治疗主要以药物为主。盐酸哌甲酯被证实对部分认知障碍疗效确切,但主要针对合并注意力缺陷多动障碍的 NF1 患儿,需要进一步临床试验以拓宽其适应证^[125-126]。p21 活化激酶抑制剂等药物还处于动物实验阶段,尚需临床试验以验证其疗效。根据患者的病情特点制订的、包括认知行为治疗在内的多种治疗方法正日益得到重视。临床工作应更加重视 NF1 认知功能的评估,争取早期准确识别存在的异常,并慎重选择适合的药物、行为及心理治疗,根据患者不同临床表现,制订个体化的治疗方案,改善患者的认知障碍,优化治疗水平,提高患者的生命质量^[127]。

推荐意见:初诊及随访监测中的 NF1 患者应注意发育进展。对于有言语功能障碍及运动功能障碍导致平衡和步态异常的儿童,应提供言语治疗、功能训练和理疗。

2.8.2 NF1 对患儿精神心理的影响、监测和干预原则

NF1 也容易导致一系列的心理问题。研究发现,55% 的 NF1 患儿容易伴发抑郁症状,15% 的 NF1 患儿容易伴发焦虑症状,从而导致 NF1 患儿压力感知水平更高,心理压力更大,自尊水平更低。NF1 患儿最常见的精神障碍是焦虑障碍、抑郁障碍、睡眠障碍、语言障碍、注意力缺陷多动障碍、学习技能障碍、孤独症谱系障碍、社交障碍和遗传症。

推荐意见：当怀疑 NF1 患儿可能存在心理问题或精神障碍时，首先应该转诊到儿童心理或精神专科就诊或请会诊。然后根据具体情况制订相应的治疗方案。常用的治疗方案包括心理治疗、药物治疗、物理治疗等。

2.8.3 NF1 对患儿生长发育进程的影响和监测

身材矮小是 NF1 患者的临床特征之一^[128-130]，约有 1/3 NF1 患者的身高低于遗传靶身高^[131]。NF1 患儿可能出现青春期身高生长速度下降，男性比女性更明显^[132-133]。NF1 患者身材矮小可能与以下因素有关：①合并视神经胶质纤维瘤等中枢神经系统肿瘤导致中枢性性早熟，使骨骺过早闭合；②原发性或获得性生长激素缺乏症（growth hormone deficiency, GHD）^[134-136]；③脊柱侧凸等骨骼畸形；④对注意力缺陷多动障碍的患者使用盐酸哌甲酯治疗等。其中，GHD 为 NF1 患者身材矮小的重要原因之一，但确切发病率不详^[137]。NF1 基因 5'端至 GRD 结构域可能为 NF1 患者发生矮小的热点突变区域^[138-139]，该区域携带严重截断变异的患儿，应尽早关注身高增长情况。当 NF1 患者的生长速度偏离正常曲线时，需进行内分泌评估，包括甲状腺功能、生长激素和性激素等。NF1 有潜在的恶性肿瘤发生风险，目前有关 NF1 患者注射用重组人生长激素（recombinant human growth hormone, rhGH）治疗的研究多为个例报告和小样本的回顾性报道^[140-141]，尚需进行前瞻性、多中心、随机对照研究来进一步评估探索 NF1 患者 rhGH 治疗的有效性、安全性及最佳用药剂量。在临床工作中，需在充分知情同意的基础上，权衡治疗有效性、安全性、费用及患者治疗意愿等因素慎重给予 rhGH 治疗。

中枢性性早熟是 NF1 患者又一项内分泌异常表现^[142]。NF1 患儿患病率可达 3%，远超正常人群（0.6%）^[143-144]。OPG 累及下丘脑可促使下丘脑-垂体-性腺轴过早激活而出现性早熟^[142,144]。对于 NF1 患儿及时发现性早熟很重要，因为性早熟提示可能存在 OPG。此外，针对抑制发育的治疗可最大程度上减少因性早熟导致的身高受损、青春期心理问题等。

推荐意见：NF1 患者应每年评估生长发育指标，包括身高、体重、头围，对于大龄儿童，还需要每年评估第二性征发育情况及线性生长情况以判定是否合并身材矮小、性早熟和青春期发育延迟。对于存在生长加速和/或性早熟患者，应行颅脑 MRI 检查评估有无下丘脑-垂体病变，尤其是 OPG。对于合并 GHD 的

NF1 患者，在知情同意的基础上综合考虑获益、风险、患者治疗意愿、花费等，可试用 rhGH 治疗，治疗中应密切监测相关不良反应，尤其是肿瘤发生风险。

3 NF1 患者如何进行全周期健康监测

由于 NF1 患者起病年龄不一，临床表现多样且受累系统较多，因此 NF1 患者在各个阶段都应接受定期健康观察监测，以评估疾病进展，及早干预。

NF1 患者在诊断初期根据患者病情诊断需要可选择合适类型的基因检测，必要时随访期间间隔 2~3 年进行数据重分析。NF1 患者若有生育意愿，应至少在生育前进行一次产前遗传学咨询。

青春期前儿童应每年进行 1 次头围测量评估，从 5 岁起每年进行 1 次性早熟监测至青春性发育开始。所有儿童或青少年期起病 NF1 患者，均应在儿童期和青春期期间接受 1 次发育和心理评估。

对于所有年龄起病的 NF1 患者，建议全周期健康监测应包括以下项目。

皮肤检查：每年进行 1 次皮肤科查体，评估 CALMs、cNF 及有无 pNF。根据患者症状决策后续影像学检查或组织病理学检查。

眼科检查：确诊及疑诊 NF1 的 8 岁及以下儿童应该至少每年做 1 次眼科检查，8~18 岁患者可隔年 1 次。眼科年度随诊的主要项目包括：视力、视野、瞳孔反射、裂隙灯重点检查虹膜及眼底改变、色觉、眼球运动。青春期后人群当出现可疑症状如视力下降应及时眼科就诊。

骨科检查：NF1 患者应每年进行全身骨骼系统体格检查和常规脊柱 MRI 检查。

神经系统：所有 NF1 患者每年均应接受 1 次常规神经系统体格检查，根据患者症状或新发阳性体征决策后续影像学或电生理检查方案。

心血管系统：所有 NF1 患者在诊断时均应进行至少 1 次心脏体格检查，如闻及心脏杂音，应行超声心动图筛查；此外，患者每年均应接受四肢血压、脉搏检查。

乳腺筛查：从 30 岁开始每年进行 1 次乳腺钼靶检查，并建议在 30~50 岁期间行乳腺磁共振扫描^[130]。

4 多学科诊治流程总结

作为一种罕见疾病，且受累系统广、表现多样，

NF1 患者在普通门诊常被误诊。此外，NF1 患者在进入成年期后也常面临随访和管理的困境，因此建议在有条件的中心设立专门的 NF1 多学科诊治平台，为患者及家庭提供长期的、个体化、综合性疾病诊疗随访咨询服务（图 1）。

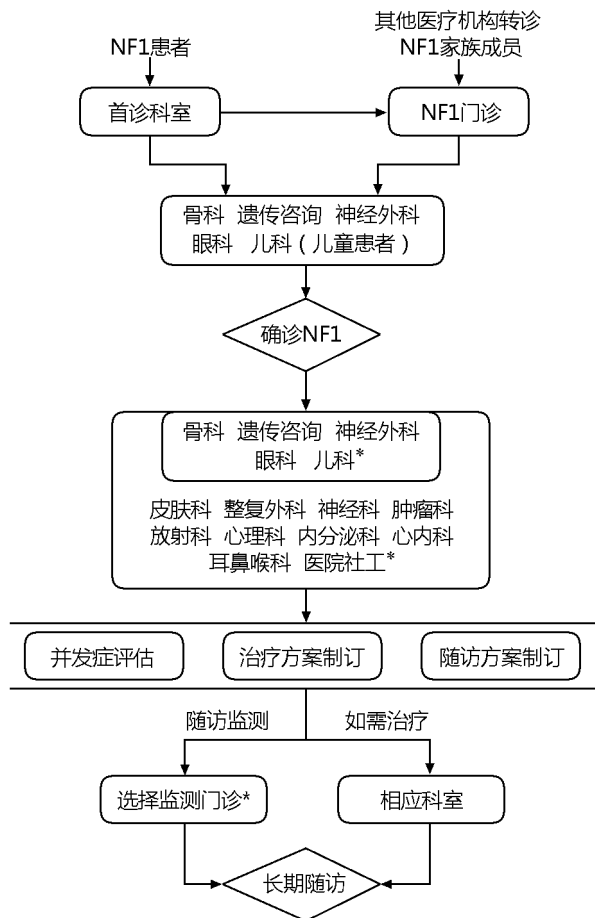


图 1 NF1 多学科诊治流程

Fig. 1 Multidisciplinary approach to care for NF1 patients

* 儿童于儿科（儿童肿瘤科）诊治、随访

利益冲突：所有参与编写共识的专家组成员声明，在撰写过程中无利益冲突。

撰写组组长（按姓氏笔画排序）：仇建国（北京协和医院），田庄（北京协和医院），冯逢（北京协和医院），巩纯秀（首都医科大学附属北京儿童医院），朱以诚（北京协和医院），刘丕楠（首都医科大学附属北京天坛医院），李青峰（上海交通大学医学院附属第九人民医院），李明（上海交通大学医学院附属新华医院），吴南（北京协和医院），吴浩（首都医科大学附属北京宣武医院），张抒扬（北京协和医院），陈忠平（中山大学肿瘤防治中心），林志森

（南方医科大学皮肤病医院），钟勇（北京协和医院），袁晓军（上海交通大学医学院附属新华医院），晋红中（北京协和医院），倪鑫（首都医科大学附属北京儿童医院），高兴华（中国医科大学附属第一医院），盛宇俊（安徽医科大学第一附属医院）

协作组成员（按姓氏笔画排序）：王生才（首都医科大学附属北京儿童医院），王兴朝（首都医科大学附属北京天坛医院），王珊（重庆医科大学附属儿童医院），王晓明（中国医科大学附属盛京医院），王萌（北京协和医院），王焕民（首都医科大学附属北京儿童医院），王博（首都医科大学附属北京天坛医院），王智超（上海交通大学医学院附属第九人民医院），王毅（北京大学第三医院），王翦（中山大学肿瘤防治中心），王燕妮（首都医科大学附属北京儿童医院），仇建国（北京协和医院），方拥军（南京市儿童医院），艾林（首都医科大学附属北京天坛医院），田庄（北京协和医院），冯逢（北京协和医院），付瀚辉（北京协和医院），吉毅（四川大学华西医院），巩纯秀（首都医科大学附属北京儿童医院），有慧（北京协和医院），朱以诚（北京协和医院），朱泽章（南京鼓楼医院），刘小伟（北京协和医院），刘丕楠（首都医科大学附属北京天坛医院），刘伟光（杭州市儿童医院），刘新宇（山东大学齐鲁医院），许学文（四川大学华西医院），孙立荣（青岛大学附属医院），苏雁（首都医科大学附属北京儿童医院），李冬梅（首都医科大学附属北京同仁医院），李青峰（上海交通大学医学院附属第九人民医院），李国壮（北京协和医院），李明（上海交通大学医学院附属新华医院），李清（首都医科大学附属北京天坛医院），李德志（首都医科大学附属北京天坛医院），杨吉龙（天津市肿瘤医院），杨杏林（北京协和医院），吴飞云（江苏人民医院），吴南（北京协和医院），吴浩（首都医科大学附属北京宣武医院），邱正庆（北京协和医院），张在强（首都医科大学附属北京天坛医院），张抒扬（北京协和医院），张纯（北京大学第三医院），张学军（首都医科大学附属北京儿童医院），张俊平（首都医科大学三博脑科医院），陆方（四川大学华西医院），陈正和（中山大学肿瘤防治中心），陈忠平（中山大学肿瘤防治中心），林志森（南方医科大学皮肤病医院），赵赋（北京市神经外科研究所），赵潺（北京协和医院），钟勇（北京协和医院），袁晓军（上海交通大学医学院附属新华医院），晋红中（北京协和

医院), 倪鑫 (首都医科大学附属北京儿童医院), 徐子刚 (首都医科大学附属北京儿童医院), 徐可欣 (北京协和医院), 徐学刚 (中国医科大学附属第一医院), 奚少彦 (中山大学肿瘤防治中心), 高兴华 (中国医科大学附属第一医院), 郭琤琤 (中山大学肿瘤防治中心), 陶晓峰 (上海交通大学医学院附属第九人民医院), 焉传祝 (山东大学齐鲁医院), 黄飏 (广东省人民医院), 菅凤增 (首都医科大学附属宣武医院), 盛宇俊 (安徽医科大学第一附属医院), 崔永华 (首都医科大学附属北京儿童医院), 笕宇威 (首都医科大学附属宣武医院), 商慧芳 (四川大学华西医院), 隋滨滨 (首都医科大学附属北京天坛医院), 彭芸 (首都医科大学附属北京儿童医院), 葛明 (首都医科大学附属北京儿童医院), 蒋宇林 (北京协和医院), 韩岩 (解放军总医院第一医学中心), 韩路军 (中山大学肿瘤防治中心), 廖明德 (广西医科大学第一附属医院)

参 考 文 献

- [1] Kallionpää RA, Uusitalo E, Leppävirta J, et al. Prevalence of neurofibromatosis type 1 in the Finnish population [J]. *Genet Med*, 2018, 20 (9): 1082-1086.
- [2] Legius E, Messiaen L, Wolkenstein P, et al. Revised diagnostic criteria for neurofibromatosis type 1 and Legius syndrome: an international consensus recommendation [J]. *Genet Med*, 2021, 23 (8): 1506-1513.
- [3] Notlisted. Neurofibromatosis [J]. *Natl Inst Health Consens Dev Conf Consens Statement*, 1987, 6 (12): 1-7.
- [4] National Multi-Center Treatment Collaboration Group For Neurofibromatosis Type, National Multi-Center Research Platform For Plastic And Reconstructive Surgery. [Expert consensus on diagnosis and management of neurofibromatosis type 1 (2021 edition)] [J]. *Zhongguo Xiu Fu Chong Jian Wai Ke Za Zhi*, 2021, 35 (11): 1384-1395.
- [5] Messiaen L, Vogt J, Bengesser K, et al. Mosaic type-1 NF1 microdeletions as a cause of both generalized and segmental neurofibromatosis type-1 (NF1) [J]. *Hum Mutat*, 2011, 32 (2): 213-219.
- [6] Boyce AM, Collins MT. Fibrous dysplasia/McCune-Albright syndrome: a rare, mosaic disease of α s activation [J]. *Endocr Rev*, 2020, 41 (2): 345-370.
- [7] Asthagiri AR, Parry DM, Butman JA, et al. Neurofibromatosis type 2 [J]. *Lancet*, 2009, 373 (9679): 1974-1986.
- [8] Roberts AE, Allanson JE, Tartaglia M, et al. Noonan syndrome [J]. *Lancet*, 2013, 381 (9863): 333-342.
- [9] Gallon R, Phelps R, Hayes C, et al. Constitutional micro-satellite instability, genotype, and phenotype correlations in constitutional mismatch repair deficiency [J]. *Gastroenterology*, 2022. doi: 10. 1053/j. gastro. 2022. 12. 017.
- [10] Gutmann DH, Ferner RE, Listernick RH, et al. Neurofibromatosis type 1 [J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2017, 3: 17004.
- [11] Zhao S, Zhang Y, Chen W, et al. Diagnostic yield and clinical impact of exome sequencing in early-onset scoliosis (EOS) [J]. *J Med Genet*, 2021, 58 (1): 41-47.
- [12] Koczkowska M, Callens T, Chen Y, et al. Clinical spectrum of individuals with pathogenic NF1 missense variants affecting p. Met1149, p. Arg1276, and p. Lys1423: genotype-phenotype study in neurofibromatosis type 1 [J]. *Hum Mutat*, 2020, 41 (1): 299-315.
- [13] Well L, Döbel K, Kluwe L, et al. Genotype-phenotype correlation in neurofibromatosis type-1: NF1 whole gene deletions lead to high tumor-burden and increased tumor-growth [J]. *PLoS Genet*, 2021, 17 (5): e1009517.
- [14] Tadini G, Legius E, Brems H. Multidisciplinary approach to neurofibromatosis type 1 [M]. Switzerland, Springer, 2020: 45-69.
- [15] Ortonne N, Wolkenstein P, Blakeley JO, et al. Cutaneous neurofibromas: current clinical and pathologic issues [J]. *Neurology*, 2018, 91 (2 Suppl 1): S5-S13.
- [16] 朱倍瑶, 魏澄江, 王薇, 等. 皮肤型神经纤维瘤的治疗方案及研究进展 [J]. *中国修复重建外科杂志*, 2022, 36 (9): 1064-1071.
- [17] Chamseddin BH, Le LQ. Management of cutaneous neurofibroma: current therapy and future directions [J]. *Neurooncol Adv*, 2019, 2 (Suppl 1): i107-i116.
- [18] Wang R, Lin Z. A child with multiple hypopigmented lesions [J]. *BMJ*, 2021, 372: m4844.
- [19] Ferrari F, Masurel A, Olivier-Faivre L, et al. Juvenile xanthogranuloma and nevus anemicus in the diagnosis of neurofibromatosis type 1 [J]. *JAMA Dermatol*, 2014, 150 (1): 42-46.
- [20] Roy A, Roulin JL, Gras-Le Guen C, et al. Executive functions and quality of life in children with neurofibromatosis type 1 [J]. *Orphanet J Rare Dis*, 2021, 16 (1): 420.
- [21] Taylor LA, Lewis VL. Neurofibromatosis type 1: review of cutaneous and subcutaneous tumor treatment on quality of life [J]. *Plast Reconstr Surg Glob Open*, 2019, 7 (1): e1982.

- [22] Gloster HM, Roenigk RK. Carbon dioxide laser for the treatment of cutaneous lesions [J]. *Clin Dermatol*, 1995, 13 (1): 25-33.
- [23] Méni C, Sbidian E, Moreno JC, et al. Treatment of neurofibromas with a carbon dioxide laser: a retrospective cross-sectional study of 106 patients [J]. *Dermatology*, 2015, 230 (3): 263-268.
- [24] Friedrich RE, Korf B, Fünsterer C, et al. Growth type of plexiform neurofibromas in NF1 determined on magnetic resonance images [J]. *Anticancer Res*, 2003, 23 (2A): 949-952.
- [25] Mautner VF, Hartmann M, Kluwe L, et al. MRI growth patterns of plexiform neurofibromas in patients with neurofibromatosis type 1 [J]. *Neuroradiology*, 2006, 48 (3): 160-165.
- [26] Needle MN, Cnaan A, Dattilo J, et al. Prognostic signs in the surgical management of plexiform neurofibroma: the Children's Hospital of Philadelphia experience, 1974-1994 [J]. *J Pediatr*, 1997, 131 (5): 678-682.
- [27] Magro G, Broggi G, Angelico G, et al. Practical approach to histological diagnosis of peripheral nerve sheath tumors: an update [J]. *Diagnostics (Basel)*, 2022, 12 (6): 1463.
- [28] Rodriguez FJ, Folpe AL, Giannini C, et al. Pathology of peripheral nerve sheath tumors: diagnostic overview and update on selected diagnostic problems [J]. *Acta Neuropathol*, 2012, 123 (3): 295-319.
- [29] Goldblum JR, Folpe AL, Weiss SW. *Enzinger & Weiss's soft tissue tumors*, Sixth edition. edn [M]. Elsevier; Philadelphia, PA, 2014: 855-879.
- [30] Schaefer IM, Fletcher CD. Malignant peripheral nerve sheath tumor (MPNST) arising in diffuse-type neurofibroma: clinicopathologic characterization in a series of 9 cases [J]. *Am J Surg Pathol*, 2015, 39 (9): 1234-1241.
- [31] Beert E, Brems H, Daniëls B, et al. Atypical neurofibromas in neurofibromatosis type 1 are premalignant tumors [J]. *Genes Chromosomes Cancer*, 2011, 50 (12): 1021-1032.
- [32] Bernthal NM, Putnam A, Jones KB, et al. The effect of surgical margins on outcomes for low grade MPNSTs and atypical neurofibroma [J]. *J Surg Oncol*, 2014, 110 (7): 813-816.
- [33] Higham CS, Dombi E, Rogiers A, et al. The characteristics of 76 atypical neurofibromas as precursors to neurofibromatosis 1 associated malignant peripheral nerve sheath tumors [J]. *Neuro Oncol*, 2018, 20 (6): 818-825.
- [34] Nelson CN, Dombi E, Rosenblum JS, et al. Safe marginal resection of atypical neurofibromas in neurofibromatosis type 1 [J]. *J Neurosurg*, 2019. doi: 10.3171/2019.7.JNS191353.
- [35] Garozzo D. Peripheral nerve tumors in neurofibromatosis 1: an overview on management and indications for surgical treatment in our experience [J]. *Neurol India*, 2019, 67 (Supplement): S38-S44.
- [36] Jackson IT. Management of craniofacial neurofibromatosis [J]. *Facial Plast Surg Clin North Am*, 2001, 9 (1): 59-75, viii.
- [37] Ransom ER, Yoon C, Manolidis S. Single stage near total resection of massive pediatric head and neck plexiform neurofibromas [J]. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*, 2006, 70 (6): 1055-1061.
- [38] Ndiaye L, Ndiaye AI, Foba ML, et al. Management of cervico-cephalic plexiform neurofibromas: about 35 cases [J]. *Ann Chir Plast Esthet*, 2020, 65 (4): 306-312.
- [39] Abouchadi A, Nassih M, Rzin A, et al. Orbito-temporal plexiform neurofibroma: 6 cases [J]. *Rev Stomatol Chir Maxillofac*, 2005, 106 (5): 272-275.
- [40] Wise JB, Patel SG, Shah JP. Management issues in massive pediatric facial plexiform neurofibroma with neurofibromatosis type 1 [J]. *Head Neck*, 2002, 24 (2): 207-211.
- [41] Lee V, Ragge NK, Collin JR. The surgical management of childhood orbito-temporal neurofibromatosis [J]. *Br J Plast Surg*, 2003, 56 (4): 380-387.
- [42] Friedrich RE, Schmelzle R, Hartmann M, et al. Subtotal and total resection of superficial plexiform neurofibromas of face and neck: four case reports [J]. *J Craniomaxillofac Surg*, 2005, 33 (1): 55-60.
- [43] Michimoto K, Ashida H, Higuchi T, et al. Hemorrhagic complication in surgical resection for massive plexiform neurofibroma in body trunk: the flow-void sign as a predictor and preoperative embolization as prevention [J]. *World J Surg*, 2021, 45 (12): 3603-3608.
- [44] Vetrano IG, Saletti V, Nazzi V. Fluorescein-guided resection of plexiform neurofibromas: how I do it [J]. *Acta Neurochir (Wien)*, 2019, 161 (10): 2141-2145.
- [45] Rana M, Essig H, Eckardt AM, et al. Advances and innovations in computer-assisted head and neck oncologic surgery [J]. *J Craniofac Surg*, 2012, 23 (1): 272-278.
- [46] Wise JB, Cryer JE, Belasco JB, et al. Management of head and neck plexiform neurofibromas in pediatric patients with neurofibromatosis type 1 [J]. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 2005, 131 (8): 712-718.
- [47] Onesti MG, Carella S, Spinelli G, et al. A study of 17 pa-

- tients affected with plexiform neurofibromas in upper and lower extremities: comparison between different surgical techniques [J]. *Acta Chir Plast*, 2009, 51 (2): 35-40.
- [48] Donner TR, Voorhies RM, Kline DG. Neural sheath tumors of major nerves [J]. *J Neurosurg*, 1994, 81 (3): 362-373.
- [49] Artico M, Cervoni L, Wierzbicki V, et al. Benign neural sheath tumours of major nerves: characteristics in 119 surgical cases [J]. *Acta Neurochir (Wien)*, 1997, 139 (12): 1108-1116.
- [50] Manolidis S, Higuera S, Boyd V, et al. Single-stage total and near-total resection of massive pediatric head and neck neurofibromas [J]. *J Craniofac Surg*, 2006, 17 (3): 506-510.
- [51] Prada CE, Rangwala FA, Martin LJ, et al. Pediatric plexiform neurofibromas: impact on morbidity and mortality in neurofibromatosis type 1 [J]. *J Pediatr*, 2012, 160 (3): 461-467.
- [52] Nguyen R, Kluwe L, Fuensterer C, et al. Plexiform neurofibromas in children with neurofibromatosis type 1: frequency and associated clinical deficits [J]. *J Pediatr*, 2011, 159 (4): 652-655, e2.
- [53] Nguyen R, Dombi E, Widemann BC, et al. Growth dynamics of plexiform neurofibromas: a retrospective cohort study of 201 patients with neurofibromatosis 1 [J]. *Orphanet J Rare Dis*, 2012, 7: 75.
- [54] Nguyen R, Ibrahim C, Friedrich RE, et al. Growth behavior of plexiform neurofibromas after surgery [J]. *Genet Med*, 2013, 15 (9): 691-697.
- [55] Gross AM, Wolters PL, Dombi E, et al. Selumetinib in children with inoperable plexiform neurofibromas [J]. *N Engl J Med*, 2020, 382 (15): 1430-1442.
- [56] Hwang J, Yoon HM, Lee BH, et al. Efficacy and safety of selumetinib in pediatric patients with neurofibromatosis type 1: a systematic review and meta-analysis [J]. *Neurology*, 2022, 98 (9): e938-e946.
- [57] Fisher MJ, Shih CS, Rhodes SD, et al. Cabozantinib for neurofibromatosis type 1-related plexiform neurofibromas: a phase 2 trial [J]. *Nat Med*, 2021, 27 (1): 165-173.
- [58] Cui XW, Ren JY, Gu YH, et al. NF1, neurofibromin and gene therapy: prospects of next-generation therapy [J]. *Curr Gene Ther*, 2020, 20 (2): 100-108.
- [59] Champiat S, Tselikas L, Farhane S, et al. Intratumoral immunotherapy: from trial design to clinical practice [J]. *Clin Cancer Res*, 2021, 27 (3): 665-679.
- [60] Warbey VS, Ferner RE, Dunn JT, et al. [¹⁸F] FDG PET/CT in the diagnosis of malignant peripheral nerve sheath tumours in neurofibromatosis type-1 [J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2009, 36 (5): 751-757.
- [61] Lovat E, Siddique M, Goh V, et al. The effect of post-injection (18) F-FDG PET scanning time on texture analysis of peripheral nerve sheath tumours in neurofibromatosis-1 [J]. *EJNMMI Res*, 2017, 7 (1): 35.
- [62] Cook GJR, Lovat E, Siddique M, et al. Characterisation of malignant peripheral nerve sheath tumours in neurofibromatosis-1 using heterogeneity analysis of (18) F-FDG PET [J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2017, 44 (11): 1845-1852.
- [63] von Mehren M, Kane JM, Agulnik M, et al. Soft tissue sarcoma, version 2. 2022, nccn clinical practice guidelines in oncology [J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2022, 20 (7): 815-833.
- [64] 中国临床肿瘤学会指南工作委员会. 中国临床肿瘤学会 (CSCO) 软组织肉瘤诊疗指南 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2022.
- [65] Listernick R, Ferner RE, Liu GT, et al. Optic pathway gliomas in neurofibromatosis-1: controversies and recommendations [J]. *Ann Neurol*, 2007, 61 (3): 189-198.
- [66] Nicolin G, Parkin P, Mabbott D, et al. Natural history and outcome of optic pathway gliomas in children [J]. *Pediatric Blood Cancer*, 2009, 53 (7): 1231-1237.
- [67] Mayerhofer C, Niemeyer CM, Flotho C. Current treatment of juvenile myelomonocytic leukemia [J]. *J Clin Med*, 2021, 10 (14): 3084.
- [68] de Leeuw CN, Prayson RA. Primary intracranial rhabdomyosarcoma in an NF1 patient [J]. *Clin Neuropathol*, 2019, 38 (2): 84-86.
- [69] Suarez-Kelly LP, Yu L, Kline D, et al. Increased breast cancer risk in women with neurofibromatosis type 1: a meta-analysis and systematic review of the literature [J]. *Hered Cancer Clin Pract*, 2019, 17: 12.
- [70] Madden JR, Rush SZ, Stence N, et al. Radiation-induced gliomas in 2 pediatric patients with neurofibromatosis type 1: case study and summary of the literature [J]. *J Pediatr Hematol Oncol*, 2014, 36 (2): e105-e108.
- [71] Evans DGR, Salvador H, Chang VY, et al. Cancer and central nervous system tumor surveillance in pediatric neurofibromatosis 1 [J]. *Clinical Cancer Res*, 2017, 23 (12): e46-e53.
- [72] Nix JS, Blakeley J, Rodriguez FJ. An update on the central nervous system manifestations of neurofibromatosis type 1 [J]. *Acta Neuropathol*, 2020, 139 (4): 625-641.
- [73] Cheng H, Shan M, Feng C, et al. Spinal cord ependymoma associated with neurofibromatosis 1: case report and re-

- view of the literature [J]. J Korean Neurosurg Soc, 2014, 55 (1): 43-47.
- [74] Hayashi Y, Nakada M, Mohri M, et al. Ganglioglioma of the thoracolumbar spinal cord in a patient with neurofibromatosis type 1: a case report and literature review [J]. Pediatr Neurosurg, 2011, 47 (3): 210-213.
- [75] Giussani C, Isimbaldi G, Massimino M, et al. Ganglioglioma of the spinal cord in neurofibromatosis type 1 [J]. Pediatr Neurosurg, 2013, 49 (1): 50-54.
- [76] Yagi T, Ohata K, Haque M, et al. Intramedullary spinal cord tumour associated with neurofibromatosis type 1 [J]. Acta Neurochir (Wien), 1997, 139 (11): 1055-1060.
- [77] Miyakoshi N, Hongo M, Kasukawa Y, et al. Bilateral and symmetric C1-C2 dumbbell ganglioneuromas associated with neurofibromatosis type 1 causing severe spinal cord compression [J]. Spine J, 2010, 10 (4): e11-e15.
- [78] Listernick R, Charrow J, Gutmann DH. Intracranial gliomas in neurofibromatosis type 1 [J]. Am J Med Genet, 1999, 89 (1): 38-44.
- [79] de Blank PMK, Fisher MJ, Liu GT, et al. Optic pathway gliomas in neurofibromatosis type 1: an update: surveillance, treatment indications, and biomarkers of vision [J]. J Neuroophthalmol, 2017, 37 (Suppl 1): S23-S32.
- [80] 崔莹, 李洋, 侯志嘉, 等. 眶颞部神经纤维瘤病的临床特征和眼睑畸形整复效果 [J]. 中华眼科杂志, 2019, 55 (11): 828-833.
- [81] Markham A, Keam S. Selumetinib: first approval [J]. Drugs, 2020, 80 (9): 931-937.
- [82] Sippel KC. Ocular findings in neurofibromatosis type 1 [J]. Int Ophthalmol Clin, 2001, 41 (1): 25-40.
- [83] Gaonker CH, Mukherjee AK, Pokle M. Involvement of the eye and orbit in neurofibromatosis type 1 [J]. Indian J Ophthalmol, 1992, 40 (1): 2-4.
- [84] Barnett C, Alon T, Abraham A, et al. Evidence of small-fiber neuropathy in neurofibromatosis type 1 [J]. Muscle Nerve, 2019, 60 (6): 673-678.
- [85] Lewis RA, Riccardi VM. Von Recklinghausen neurofibromatosis. Incidence of iris hamartomata [J]. Ophthalmology, 1981, 88 (4): 348-354.
- [86] Charles SJ, Moore AT, Yates JR, et al. Lisch nodules in neurofibromatosis type 2. Case report [J]. Arch Ophthalmol, 1989, 107 (11): 1571-1572.
- [87] Weleber RG, Zonana J. Iris hamartomas (Lisch nodules) in a case of segmental neurofibromatosis [J]. Am J Ophthalmol, 1983, 96 (6): 740-743.
- [88] Ragge NK, Falk RE, Cohen WE, et al. Images of Lisch nodules across the spectrum [J]. Eye (Lond), 1993, 7 (Pt 1): 95-101.
- [89] Edward DP, Morales J, Bouhenni RA, et al. Congenital ectropion uvea and mechanisms of glaucoma in neurofibromatosis type 1: new insights [J]. Ophthalmology, 2012, 119 (7): 1485-1494.
- [90] Quaranta L, Semeraro F, Turano R, et al. Gonioscopic findings in patients with type 1 neurofibromatosis (Von Recklinghausen disease) [J]. J Glaucoma, 2004, 13 (2): 90-95.
- [91] Viola F, Villani E, Natacci F, et al. Choroidal abnormalities detected by near-infrared reflectance imaging as a new diagnostic criterion for neurofibromatosis 1 [J]. Ophthalmology, 2012, 119 (2): 369-375.
- [92] Abdolrahimzadeh S, Felli L, Plateroti R, et al. Morphologic and vasculature features of the choroid and associated choroid-retinal thickness alterations in neurofibromatosis type 1 [J]. Br J Ophthalmol, 2015, 99 (6): 789-793.
- [93] Miller DT, Freedenberg D, Schorry E, et al. Health supervision for children with neurofibromatosis type 1 [J]. Pediatrics, 2019, 143 (5): e20190660.
- [94] Listernick R, Ferner RE, Liu GT, et al. Optic pathway gliomas in neurofibromatosis-1: controversies and recommendations [J]. Ann Neurol, 2007, 61 (3): 189-198.
- [95] Danesh-Meyer HV, Carroll SC, Foroozan R, et al. Relationship between retinal nerve fiber layer and visual field sensitivity as measured by optical coherence tomography in chiasmal compression [J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2006, 47 (11): 4827-4835.
- [96] Kardon RH. Role of the macular optical coherence tomography scan in neuro-ophthalmology [J]. J Neuroophthalmol, 2011, 31 (4): 353-361.
- [97] Patel NB, Stacy GS. Musculoskeletal manifestations of neurofibromatosis type 1 [J]. AJR Am J Roentgenol, 2012, 199 (1): W99-106.
- [98] Toro G, Santoro C, Ambrosio D, et al. Natural history of scoliosis in children with NF1: an observation study [J]. Healthcare (Basel), 2021, 9 (7): 881.
- [99] Vitale MG, Guha A, Skaggs DL. Orthopaedic manifestations of neurofibromatosis in children: an update [J]. Clin Orthop Relat Res, 2002 (401): 107-118.
- [100] Alwan S, Tredwell SJ, Friedman JM. Is osseous dysplasia a primary feature of neurofibromatosis 1 (NF1)? [J]. Clin Genet, 2005, 67 (5): 378-390.
- [101] Eleftheriou F, Kolanczyk M, Schindeler A, et al. Skeletal abnormalities in neurofibromatosis type 1: approaches to therapeutic options [J]. Am J Med Genet A, 2009, 149A (10): 2327-2338.

- [102] Jacquemin C, Bosley TM, Liu D, et al. Reassessment of sphenoid dysplasia associated with neurofibromatosis type 1 [J]. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2002, 23 (4): 644-648.
- [103] Arrington DK, Danehy AR, Peleggi A, et al. Calvarial defects and skeletal dysplasia in patients with neurofibromatosis type 1: clinical article [J]. *J Neurosurg Pediatr*, 2013, 11 (4): 410-416.
- [104] Jacquemin C, Bosley TM, Svedberg H. Orbit deformities in craniofacial neurofibromatosis type 1 [J]. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2003, 24 (8): 1678-1682.
- [105] Friedman JM, Birch PH. Type 1 neurofibromatosis: a descriptive analysis of the disorder in 1,728 patients [J]. *Am J Med Genet*, 1997, 70 (2): 138-143.
- [106] Chauvel-Picard J, Lion-Francois L, Beuriat PA, et al. Craniofacial bone alterations in patients with neurofibromatosis type 1 [J]. *Childs Nerv Syst*, 2020, 36 (10): 2391-2399.
- [107] Riccardi VM. Neurofibromatosis: phenotype, natural history and pathogenesis [J]. *Plastic and Reconstructive Surgery*, 1993, 91 (3): 561.
- [108] Poyrazoğlu HG, Baş VN, Arslan A, et al. Bone mineral density and bone metabolic markers' status in children with neurofibromatosis type 1 [J]. *J Pediatr Endocrinol Metab*, 2017, 30 (2): 175-180.
- [109] Thomas PK, King RH, Chiang TR, et al. Neurofibromatous neuropathy [J]. *Muscle Nerve*, 1990, 13: 93-101.
- [110] Stewart DR, Korf BR, Nathanson KL, et al. Care of adults with neurofibromatosis type 1: a clinical practice resource of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG) [J]. *Genet Med*, 2018, 20 (7): 671-682.
- [111] Madubata CC, Olsen MA, Stwalley DL, et al. Neurofibromatosis type 1 and chronic neurological conditions in the United States: an administrative claims analysis [J]. *Genet Med*, 2015, 17 (1): 36-42.
- [112] Pecoraro A, Arehart E, Gallentine W, et al. Epilepsy in neurofibromatosis type 1 [J]. *Epilepsy Behav*, 2017, 73: 137-141.
- [113] Sorrentino U, Bellonzi S, Mozzato C, et al. Epilepsy in NF1: epidemiologic, genetic, and clinical features. a monocentric retrospective study in a cohort of 784 patients [J]. *Cancers (Basel)*, 2021, 13 (24): 6336.
- [114] Bernardo P, Cinalli G, Santoro C. Epilepsy in NF1: a systematic review of the literature [J]. *Childs Nerv Syst*, 2020, 36 (10): 2333-2350.
- [115] Barreto-Duarte B, Andrade-Gomes FH, Arriaga MB, et al. Association between neurofibromatosis type 1 and cerebrovascular diseases in children: a systematic review [J]. *PLoS One*, 2021, 16 (1): e0241096.
- [116] Bellampalli SS, Khanna R. Towards a neurobiological understanding of pain in neurofibromatosis type 1: mechanisms and implications for treatment [J]. *Pain*, 2019, 160 (5): 1007-1018.
- [117] Créange A, Zeller J, Rostaing-Rigattieri S, et al. Neurological complications of neurofibromatosis type 1 in adulthood [J]. *Brain*, 1999, 122 (Pt 3): 473-481.
- [118] Jeong YH, Choi EJ, Nahm FS. Concurrence of malignant peripheral nerve sheath tumor at the site of complex regional pain syndrome type 1- a case report [J]. *Korean J Pain*, 2013, 26 (2): 160-163.
- [119] Pinna V, Daniele P, Calcagni G, et al. Prevalence, type, and molecular spectrum of nf1 mutations in patients with neurofibromatosis type 1 and congenital heart disease [J]. *Genes (Basel)*, 2019, 10 (9): 675.
- [120] Dunning-Davies BM, Parker AP. Annual review of children with neurofibromatosis type 1 [J]. *Arch Dis Child Educ Pract Ed*, 2016, 101 (2): 102-111.
- [121] Friedman JM, Arbiser J, Epstein JA, et al. Cardiovascular disease in neurofibromatosis 1: report of the NF1 cardiovascular task force [J]. *Genet Med*, 2002, 4 (3): 105-111.
- [122] Fossali E, Signorini E, Intermite RC, et al. Renovascular disease and hypertension in children with neurofibromatosis [J]. *Pediatr Nephrol*, 2000, 14 (8-9): 806-810.
- [123] Al-Sharefi A, Javaid U, Perros P, et al. Clinical presentation and outcomes of pheochromocytomas/paragangliomas in neurofibromatosis type 1 [J]. *Eur Endocrinol*, 2019, 15 (2): 95-100.
- [124] Glad DM, Casnar CL, Yund BD, et al. Parent-reported social skills in children with neurofibromatosis type 1: longitudinal patterns and relations with attention and cognitive functioning [J]. *J Dev Behav Pediatr*, 2021, 42 (8): 656-665.
- [125] Nupan MMT, Meerbeke AVV, Cabra CAL, et al. Cognitive and behavioral disorders in children with neurofibromatosis type 1 [J]. *Front Pediatr*, 2017, 5: 227.
- [126] Pobric G, Taylor JR, Ramalingam HM, et al. Cognitive and electrophysiological correlates of working memory impairments in neurofibromatosis type 1 [J]. *J Autism Dev Disord*, 2022, 52 (4): 1478-1494.
- [127] Miller AH, Halloran MC. Mechanistic insights from animal models of neurofibromatosis type 1 cognitive impairment [J]. *Dis Model Mech*, 2022, 15 (8): dmm049422.
- [128] Alshahrani A, Abuoliat Z, Alshahrani AS, et al. Preva-

- lence of associated endocrine diseases in patients with neurofibromatosis type 1 [J]. *Avicenna J Med*, 2022, 12 (1): 16-20.
- [129] Ferner RE, Gutmann DH. Neurofibromatosis type 1 (NF1): diagnosis and management [J]. *Handb Clin Neurol*, 2013, 115: 939-955.
- [130] Miller DT, Freedenberg D, Schorry E, et al. Health supervision for children with neurofibromatosis type 1 [J]. *Pediatrics*, 2019, 143 (5): e20190660.
- [131] Gui B, Yu C, Li X, et al. Heterozygous recurrent mutations inducing dysfunction of *ror2* gene in patients with short stature [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2021, 9: 661747.
- [132] Zessis NR, Gao F, Vadlamudi G, et al. Height growth impairment in children with neurofibromatosis type 1 is characterized by decreased pubertal growth velocity in both sexes [J]. *J Child Neurol*, 2018, 33 (12): 762-766.
- [133] Clementi M, Milani S, Mammi I, et al. Neurofibromatosis type 1 growth charts [J]. *Am J Med Genet*, 1999, 87 (4): 317-323.
- [134] Vassilopoulou-Sellin R, Klein MJ, Slopis JK. Growth hormone deficiency in children with neurofibromatosis type 1 without suprasellar lesions [J]. *Pediatr Neurol*, 2000, 22 (5): 355-358.
- [135] 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.
- [136] 龙晓丹, 熊静, 莫朝晖. 生长激素缺乏合并 1 型神经纤维瘤病 1 例及其基因分析 [J]. *中南大学学报: 医学版*, 2018, 43 (7): 811-815.
- [137] 张梅, 李艳英, 班博. 矮小症合并 1 型神经纤维瘤的诊断学特征及文献复习 [J]. *中华诊断学电子杂志*, 2014, 2 (2): 114-115.
- [138] Ben-Shachar S, Constantini S, Hallevi H, et al. Increased rate of missense/in-frame mutations in individuals with NF1-related pulmonary stenosis: a novel genotype-phenotype correlation [J]. *Eur J Hum Genet*, 2013, 21 (5): 535-539.
- [139] Yao R, Wang L, Yu Y, et al. Diagnostic value of multiple café-au-lait macules for neurofibromatosis 1 in Chinese children [J]. *J Dermatol*, 2016, 43 (5): 537-542.
- [140] Tornese G, Faleschini E, Matarazzo L, et al. Relapse and metastasis of atypical teratoid/rhabdoid tumor in a boy with neurofibromatosis type 1 treated with recombinant human growth hormone [J]. *Neuropediatrics*, 2015, 46 (2): 126-129.
- [141] Vuralli D, Gönc N, Vidaud D, et al. Growth hormone deficiency in a child with neurofibromatosis-noonan syndrome [J]. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*, 2016, 8 (1): 96-100.
- [142] Bizzarri C, Bottaro G. Endocrine implications of neurofibromatosis 1 in childhood [J]. *Horm Res Paediatr*, 2015, 83 (4): 232-241.
- [143] Habiby R, Silverman B, Listernick R, et al. Precocious puberty in children with neurofibromatosis type 1 [J]. *J Pediatr*, 1995, 126 (3): 364-367.
- [144] Cnossen MH, Stam EN, Cooman LC, et al. Endocrinologic disorders and optic pathway gliomas in children with neurofibromatosis type 1 [J]. *Pediatrics*, 1997, 100 (4): 667-670.

(收稿: 2023-03-08 录用: 2023-03-18)

(本文编辑: 董 雪)