

[多發性神經纖維瘤 I 型]的診斷

邱信宗 李銘仁

[多發性神經纖維瘤 I 型](英名 NEUROFIBROMATOSIS Type I，下稱[NF1])常見的症狀及診斷。

神經纖維瘤，是[NF]最常見的腫瘤。他們是良性的，大多生長在表皮或皮下，但也可能長在身體較裏面的區域。神經纖維瘤的構成組織，包括神經系統及纖維組織。雖然，神經纖維瘤可能在任一年齡開始生長，但大多約在青春期才開始長。腫瘤是不會傳染的。皮膚上如結節般的腫瘤，稱為皮膚神經纖維瘤(dermal neurofibromas)。叢狀神經纖維瘤(plexiform neurofibromas)則會在皮下或身體較裏面的區域長得大一點。

多發性的神經纖維瘤是[NF]診斷的重要症狀。不是[NF]患者的人，也可能長單一個神經纖維瘤。[NF]患者如長神經纖維瘤，有些病友只長幾個，但有些可能長很多，其區別很大。目前醫學上無法預測病友可能會長多少個神經纖維瘤。皮膚神經纖維瘤發展為癌症是非常罕見的。這種轉變，稱為惡性轉移，雖然可能會發生，但是即使是叢狀神經纖維瘤轉移為癌症，也是非常罕見的。因此，接受瞭解[NF]的專科醫師的照護，是非常重要的。如神經纖維瘤造成了疼痛、感染、影響外觀等，依其生長的部位及大小，有些可由外科手術移除。有時如果手術未完全移除該處腫瘤，也有可能於同處長出來。目前並沒有證據說明，移除腫瘤會增快新的腫瘤生成；也沒有證據說明，未完全移除該處腫瘤，會由良性變為惡性。

咖啡牛奶斑，是[NF]最常見的徵狀。它是皮膚上平坦的色素斑塊。[NF]患者大多有六個以上的咖啡牛奶斑(事實上，約 10%的人口中，也有咖啡牛奶斑，只是他們只有 1 到 2 個)。由斑的大小來確認[NF]，是孩童期大於 0.5 公分；成人則為大於 1.5 公分。通常，雖有例外，但是在咖啡牛奶斑上生成腫瘤是較不可能的。[NF]的孩童，在出生時就出現咖啡牛奶斑，或者，通常在 2 歲以前出現咖啡牛奶斑。斑的數量可能在孩童期增加，偶爾也會在其後增加。幼兒期，斑的顏色可能很淺；較大時，可能會變較深一點。一般人身上有的小色斑，可能與[NF]患者的色斑難以區別。但是，不是[NF]的人的色斑，通常是出現在陽光曬得到的皮膚區域。[NF]患者的咖啡牛奶斑及小色斑會出現在非陽光曬得到的區域，包括腋下及鼠蹊部位。並不是每個[NF]患者都會在腋下有小色斑，但如出現，則是[NF]的強烈證據。

眼睛出現虹膜的色素塊，稱為虹膜色素缺陷瘤(Lisch nodules)。虹膜色素缺陷瘤大多在青春期時出現。虹膜色素缺陷瘤可由眼科醫師，用一種簡單、無痛稱為 slit-lamp 檢查的方法來診斷。虹膜色素缺陷瘤不會造成疾病，也不會影響視力。虹膜色素缺陷瘤偶爾可用來作[NF]的診斷確認。

我如何確定是[NF1]患者

只有對[NF]症狀瞭解的醫師才能回答。以專家的用語，[NF1]暫時(tentative)的診斷基準是：如果沒有其他疾病可說明符合於以下的基準時，個

人符合 2 項如下的基準者，是為[NF1]患者。

- [NF1]家族病史。
- 皮膚有六個以上的色素斑塊（孩童期大於 0.5 公分；青春期後則為大於 1.5 公分）的咖啡牛奶斑。
- 表皮或皮下有如豆子大的腫瘤(neurofi bromas)。
- 皮膚上有較大看起來浮腫般的腫塊(plexi form neurofi bromas)。
- 腋下或鼠蹊部位有小色素斑。
- 眼睛出現虹膜色素缺陷瘤(Li sch nodules)，但其不會影響到視力。
- 骨病變，包括腿彎曲(bowling of the legs)、脊椎側彎或長骨皮質薄化(thinning of the shin bone)。
- 雙側視神經膠瘤，有可能會影響到視力。

(各症狀示意圖，請參考以下附圖)

目前利用實驗室的測試方法，大多可以確認是否為[NF1]及[NF2]患者。基因關連性的測試(gene linkage testing)，可以提供給[NF1]及[NF2]的家族測試。最近，提供了基因的直接定序測試(direct gene testing)給[NF1]及[NF2]病友。這些測試，可用來作[NF]症狀出現前及可能的產前診斷。為確定您是否合於利用基因檢測的可行性，您必須詢問專科醫師。有時，[NF]的徵狀並不容易確定。例如，咖啡牛奶斑的顏色很淺，不容易在一般的燈光下觀察。基於此，有[NF]成員的家庭，即使其他成員沒有明顯的[NF]徵狀，也會耽心他們是否有[NF]的基因。因此，由熟悉[NF]徵狀的醫師來檢測是最好的方法。利用紫外線光(Wood' s lamp)常用來檢測皮膚上極淡色的咖啡牛奶斑，也可幫助區分出色素斑是否由黴菌感染所造成。如果檢測結果並沒有[NF]的徵狀時，您就可安心應不是[NF]患者。因為有[NF]的基因者，極少沒有表現出可檢測出的徵狀的。

[NF1]的差異性

[NF]是極端差異性的疾病。[NF]病情的輕重程度可由較輕的病例，如成人只出現咖啡牛奶斑及幾個皮膚神經纖維瘤。也有一個到多個併發症的較嚴重的病例。[NF]的併發症會在下個章節討論。目前沒有辦法預測[NF]患者出現併發症的多寡及其輕重程度。大部份的[NF]病友(約佔 60%[NF]人口)，其病情是輕微的。另外的 20%可以醫治改善的；另外的 20%有較嚴重及持久的問題。以下所述的[NF]併發症，有些患者可能在出生或青少年早期便出現。這些包括有骨骼先天異常、脊椎側彎、視神經膠瘤及因神經受損而有學習障礙或智力遲鈍。[NF]病友成年後而沒有這些問題者，就不太可能會再有這些問題。

[NF1]的併發症

外貌可能變醜

[NF]會產生外貌變醜。皮膚表面的神經纖維瘤可能長在臉部及手或腳曝露在外的部位。叢狀神經纖維瘤可能會長在眼睛周邊或眼皮，而影響該側的臉部生

長。嚴重的脊椎側彎會影響外形。乳頭周邊長的神經纖維瘤可能使人苦惱。皮膚或骨骼的生長過度而造成皮膚或骨骼增大，是非常罕見的。

有些患者，在青春期或懷孕期，其神經纖維瘤的數量或大小長得比較快。這可能是因賀爾蒙的影響。

目前無法證實食物、運動、維他命能影響神經纖維瘤的生長。

[NF1]的病友外貌變醜或害怕外貌變醜，是病友們所耽心的。每個病友對各種併發症對外貌影響的反應並不一定相同。有些病友很難忍受咖啡牛奶斑或數量不多的皮膚神經纖維瘤；有些病友卻能忍受更嚴重的症狀。提供支援或諮詢的團體可能有助於憂心於外貌的病友們。如欲以外科手術改善外觀時，可與整形外科醫師討論可否移除的欲去除的腫瘤。長在眼睛周圍的叢狀神經纖維瘤，一般是由眼外科及整形外科醫師會診。

脊椎側彎

脊椎側彎是[NF1]常見的症狀。脊椎側彎大都是輕微的。脊椎側彎通常在孩童早期發現。有脊椎側彎的小孩必須作定期脊椎X光及身體檢查，來決定是否須矯正。有些病例，可能須用鐵架來預防脊椎繼續側彎。較嚴重的病例，可能須用矯正手術。

學習障礙

所謂學習障礙者是指小孩上學後，發現其對讀、寫、數字的使用有困難，但其智力正常的小孩。[NF1]孩童有學習障礙的比例較一般的孩童為高，可能是與過動有關。懷疑有學習障礙的孩童，可由心理醫師、小兒神經科醫師，或對學習障礙專門研究的專家來評估。許多學校系統提供這方面專家的推薦。

較大的頭圍

[NF1]孩童及成人通常頭圍較大，但一般並沒有治療上的問題。因腦水腫所引起頭圍較大的嚴重問題而可能須手術的病例，是極為罕見的。腦部電腦斷層掃描或核磁共振攝影，可幫助診斷頭圍擴大是否嚴重。[NF1]孩童必須定期量測頭圍。

雙側視神經膠瘤

視神經膠瘤是長在視神經的腫瘤。視神經控制視力。還好，這種腫瘤並不常見。視神經通常在孩童期，因視力減低或眼睛凸腫而被發現。[NF1]孩童必須定期由眼科、神經科或瞭解這方面知識的醫師來檢查。如須治療時，可用外科手術或雷射治療。

天生的骨骼缺陷

[NF1]的骨骼缺陷，通常在出生時就產生了。但是，天生的骨骼缺陷並不常

見。缺陷可能發生在每一處骨骼，但大都在頭顱及四肢。包括：

眼窩邊骨的天生缺陷。這會造成眼睛周遭皮膚稍微凸腫。

膝下腿骨的彎曲也就是脛骨彎曲。脛骨也許會比常人薄且彎曲。當發生骨折時，復原可能比較慢或無法完全復原。未完全復原時，稱為假性關節退化病(pseudarthrosis)，會影響骨的橈骨或尺骨(radius or ulna)等部位，但這種病例非常罕見。這問題較難，須由整形外科的醫師來處理。

高血壓

[NF1]病友如有高血壓症狀，可能與[NF1]完全無關。但是，有2種罕見病例因[NF1]而引起高血壓：腎臟動脈狹窄(流經腎臟的動脈的堵塞)及一種罕見且通常為良性的腎上腺腫瘤(pheochromocytoma)。這二種問題都可以治療的。因此，[NF1]孩童及成人的定期身體檢查，包括血壓量測，是很重要的。

罕見的併發症

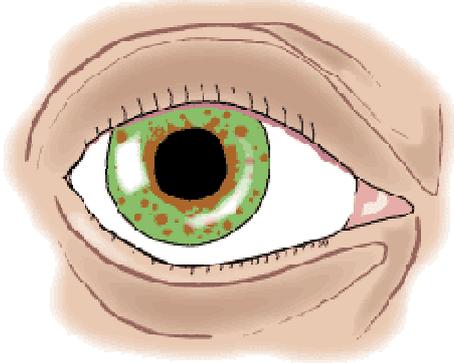
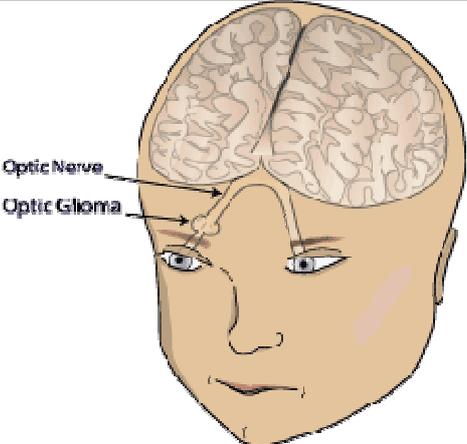
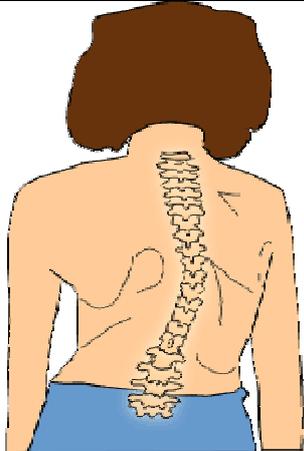
下列的併發症在[NF1]病友的發生率，是少於1%的。下列併發症只是告知病友們有關罕見的病例，但是，我們必須強調，只有非常少數的病友才有下列的症狀。

- 提早或較晚的青春期發展。
- 生長的問題(太矮或太高)。
- 智力遲緩。
- 癲癇症。
- [NF1]病友在腦部、神經、脊髓等罕見的惡性腫瘤較一般人有稍高的發生率；但較常見的癌症的發生率，如肺癌、乳癌、胃癌等，是與一般人一樣的。
- 腦部腫瘤(除了聽神經瘤及雙側視神經膠瘤外)。
- 腦血管的封閉(中風)。這是因供應腦的血管堵塞而起。
- 皮膚搔癢。可以抗組胺劑治療。
- 賀爾蒙對[NF1]的影響。很多病友詢問有關於賀爾蒙對[NF1]的影響。有些病友在因青春發育期的賀爾蒙變化時，而症狀變糟的。另外，有些病友在懷孕時期時，其神經纖維瘤的數量及大小增加。賀爾蒙變化的影響也可能在停經期時發生。病友們想瞭解避孕藥或賀爾蒙替代療法對[NF1]症狀的影響。目前沒有有系統的研究，來精確說明或量化賀爾蒙對[NF1]腫瘤及其他併發症的影響。如您處於賀爾蒙的變化期，且擔心其變化對[NF1]病情的影響，請您與專科醫師討論您所關切的事。

以下文獻節錄自由[美國猶他大學基因科學學習中心]，所附示意圖可能較誇張，只是提示讀者有個印象，不適合作實際狀況的推想。

以下所列的出現時間及統計率，只是概括的統計數字，並無提供其誤差度，因此實際精確性無法得知，數據只當參考。

示意圖	症狀的相關說明
	<p>症狀名稱：咖啡牛奶斑。</p> <p>出現時間：大都於出生後就可發現，其後數量可能會增加。</p> <p>統計率：約 95%的[NF1]病友有或多或少的咖啡牛奶斑。</p>
	<p>症狀名稱：腋下或鼠蹊部位有小色素斑。</p> <p>出現時間：大都於出生後或孩童期。</p> <p>統計率：約 90%的[NF1]病友有。</p>
	<p>症狀名稱：皮膚神經纖維瘤。</p> <p>出現時間：大都於青春期開始長。</p> <p>統計率：[NF1]病友大都有，但數量因人而異。</p>

	<p>症狀名稱：叢狀神經纖維瘤。</p> <p>出現時間：大都於孩童後期或青少年早期。</p> <p>統計率：約 15%的[NF1]病友有。</p>
	<p>症狀名稱：虹膜色素缺陷瘤。</p> <p>出現時間：大都於孩童期。</p> <p>統計率：約所有[NF1]的成年病友都有。</p>
	<p>症狀名稱：雙側視神經膠瘤。</p> <p>出現時間：大都於孩童期。</p> <p>統計率：約 20%的[NF1]病友有。</p>
	<p>症狀名稱：脊椎側彎。</p> <p>出現時間：大都於孩童期早期。</p> <p>統計率：約 15%的[NF1]病友有。</p>

 An illustration of a young boy with a dark complexion, smiling. He is wearing a red short-sleeved polo shirt, dark blue shorts, white socks, and blue shoes. He is leaning on a wooden cane with his right hand. His right leg is noticeably bent at the knee, illustrating the symptom of leg deformity.	<p>症狀名稱：腿彎曲或長骨皮質薄化。 出現時間：出生後一年變明顯。 統計率：病例較罕見。</p>
---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----------------------------------------------------------