

以胸脊髓受压为突出表现的神经皮肤黑变病 1 例报道

Neurocutaneous melanosis with thoracic spinal cord compression as a prominent manifestation: a case report

韩增帅,王月磊,殷楚强,沈峰,王亭
(青岛大学附属医院脊柱外科 266700 青岛市)

doi:10.3969/j.issn.1004-406X.2023.05.14

中图分类号:R739.5,R687.3 文献标识码:B 文章编号:1004-406X(2023)-05-0473-04

神经皮肤黑变病(neurocutaneous melanosis,NCM)是由波希米亚病理学家 Rokitsansky 在 1861 年首次提出的一种罕见的先天性综合征,该病由于神经外胚层的成黑色素细胞发育异常所致,以巨大黑色素细胞痣和中枢神经系统大量的黑色素细胞增殖为特征,多发生于婴幼儿。其中,皮肤表现为巨大片状浸润或多发“卫星”结节痣,以表面被覆多毛为特征。神经系统表现为黑色素广泛沉积于脑膜、软脊膜、皮层、脑干、脊髓等部位,其中杏仁核最为常见,累及脊髓者罕见,多伴有 Dandy-Walker 畸形、半巨脑畸形、皮质发育不良、蛛网膜囊肿及脊髓空洞症等病变^[1]。目前国内外报道的 NCM 以婴幼儿神经系统表现为主,多以头痛头晕、复视、颅脑 MRI 发现脑积水和颅内占位为主要临床表现,累及成人脊髓压迫的病例极少见^[2-3]。现报告 1 例罕见的成人 NCM 沉积在胸段脊髓引起患者左侧肢体麻木无力的病例。

患者男性,29 岁。2020 年 5 月 13 日因无明显诱因致左下肢麻木无力 4 个月入院。麻木范围由左下肢大腿全部、小腿全部至足踝全部,伴明显无法行走,无左下肢放射痛、间歇性跛行及大小便功能障碍,无持物不稳、躯体束带感,无明显智力障碍。体格检查发现全身散在多发黑色斑块(图 1)。胸椎稍后凸,伸屈活动及侧屈活动无受限。局部棘突无压痛,椎旁肌无压痛。左下肢皮肤痛觉减退,余肢体感觉可。左侧屈伸髋、屈伸膝、踝背伸跖屈、踝背伸肌力 1 级,双下肢膝反射、跟腱反射(+++),双侧髌阵挛(+),双侧踝阵挛(+). 双侧 Hoffman 征(-),双侧 Babinski's 征(+). 患者先天性皮肤黑变病,成长过程中病情无明显变化,2003 年因第四脑室积水于青岛市 401 医院行脑积水引流术,术后恢复可。2007 年因背部肿物于外院行肿物切除术,肿物体积大小约 5cm×4cm×4cm,术后恢复可。患者否

认放射性物质密切接触史,否认家族史。颅脑 MRI 检查符合 Dandy-Walker 综合征表现(图 2)。胸椎 MRI 检查显示,T1WI 可见多发片状与脊髓信号分辨不清的等信号或高信号,T2WI 可见弥漫性与脊髓信号分辨不清的低信号(图 3)。

该患者在全身麻醉下行显微镜下胸椎椎管内肿物切除术(图 4)。取胸背部后正中 T1~T8 棘突的纵行切口,长约 14cm,暴露后丝线悬吊硬膜后切开硬膜,探查见黑色囊实性肿物弥漫性包裹脊髓,粘连严重,范围为 T2~T8,完整切除背侧肿物后送病理和基因检测,紧密缝合硬膜。术后患者肢体活动恢复良好。病理标本包括胸椎硬膜肿物和皮下肿物,采用聚合酶链式反应(polymerase chain reaction,PCR)荧光探针法检测 NRAS、BRAF 基因突变,结果显示 NRAS 基因 61 号密码子突变阳性;组织病理诊断发现,细胞呈弥漫性上皮样巢团样及实体性增生,伴大量色素沉着,核分裂象偶见(约 1 个/10HPF),免疫组化示神经特异性蛋白 S100(+),SOX10 蛋白(+),抗原 HMB45(+),上皮膜抗原(epithelial membrane antigen,EMA)(-),胶质纤维酸性蛋白(glial fibrillary acidic protein,GFAP)(-),波形蛋白(Vimentin,Vim)(-),细胞角蛋白(cytokeratin,CK)(-),抗原 Ki-67(+)约 3%及 NRAS 基因突变(+),符合弥漫性黑色素细胞增多症。术后 2 年随访,患者已恢复下肢运动,但行走功能仍较差。

讨论 NCM 是一种罕见的非遗传性疾病,其主要特征是皮肤和脑/脊膜黑色素细胞的过度增殖产生大量的黑色素^[4-5]。1972 年 FOX 首次提出 NCM 的诊断标准,将其定义为伴有先天性色素痣的脑膜黑色素沉积症^[6]。1991 年,Kadonaga 等^[7]修改了标准如下:(1)与皮肤和脑膜黑色素沉着相关的大型或多发性先天性色素痣(大型定义为成人色素痣直径≥20cm;新生儿色素痣直径:头部≥9cm,身体≥6cm;多发定义为色素痣≥3 个);(2)没有皮肤黑色素瘤的证据;(3)没有脑膜黑色素瘤的证据。

NCM 通常在 2 岁以内的婴幼儿中多见,多以头痛、癫痫、认知能力下降、颅内压升高和其他局灶性神经系统症

基金项目:青岛市惠民科技计划项目(21-1-4-rjk-2-nsh)

第一作者简介:男(1994-),住院医师,研究方向:脊柱外科

电话:(0532)82918567 E-mail:qdfy0809@sina.com

通讯作者:王亭 E-mail:tingwang@qdu.edu.cn

状为主,容易被误诊为蛛网膜下腔出血、脑膜炎、脑膜癌病,成人发病率较低^[8-10]。研究表明,影像学 MRI 是诊断脑/脊膜黑色素沉积的首选检查方式。由于黑色素的顺磁性,MRI 可显示黑色素细胞增多区 T1WI 高信号、T2WI 低信号病变(典型黑色素瘤的 MRI 表现,具有高度的特异性),结合皮肤大片黑色素沉积,应该高度怀疑本病^[11-13]。NCM 患者中有 40%~60% 的病例可能发展为恶性黑色素瘤,恶性转化的前兆是发生实质内浸润或颅内或椎管内肿块^[14]。

本例患者的独特之处是黑色素沉积发生于胸段脊髓的硬脊膜,引起脊髓压迫。研究表明,NCM 主要以两种病理形态发生,一是黑色素肿瘤弥漫性增生包裹脊髓,二是形成局限性肿块引起神经压迫^[15]。谢馨等^[12]报道了 1 例 15 岁以胸椎脊髓压迫双下肢无力为主要病变的 NCM 患者,经手术切除了黑色素肿物,术后 2 年患者恢复良好。Salgado 等^[16]报告了 1 例 17 个月大死于先天性黑色素瘤的患者,基因测序和染色体微阵列显示该患者有一个突变的 NRAS 基因重复。这些发现为先天性黑色素细胞增殖的生物学研究提供了新的见解,黑色素细胞的异常发育与

NRAS 原癌基因的突变相关,且 HMB-45 是黑色素肿瘤的免疫特异标志物,具有较高的特异性^[17],硬脊膜黑色素细胞增生对 Vim、S-100 呈阳性反应,对 CK、GFAP 常呈阴性反应^[18],此为辅助诊断黑色素细胞异常增生的有力证据。

NCM 需要和恶性黑色素瘤鉴别诊断。引起胸椎脊髓压迫的黑色素瘤常分为原发性脑膜黑色素瘤的脊髓压迫和皮肤恶性黑色素瘤的转移压迫。脑脊膜黑色素瘤发病高峰期的平均年龄是 29 岁,男女发病率没有差异,首要表现多以颅内症状为主,组织学上呈恶性,具有显著的细胞多形性、核分裂及坏死和出血,免疫组化表达 S-100、Vim 及 HMB-45 呈强阳性(+++),黑色素细胞 Ki-67 的阳性率高达 10%^[19,20];皮肤恶性黑色素瘤发病年龄多在 30~40 岁,肿瘤可向中枢神经组织转移,以淋巴转移为主,血液扩散出现较晚。骨转移以胸椎为主,也可发生脊髓压迫,组织学上,瘤细胞丰富,成实性巢状或条索状排列,多形性和异形性明显,可有明显嗜酸性大核仁,核分裂象多见,细胞间粘附性差。免疫组化 HMB-45、S-100 表达弱阳性^[21,22],相较于原发脑膜黑色素瘤,皮肤症状为首发症状。而本例报道

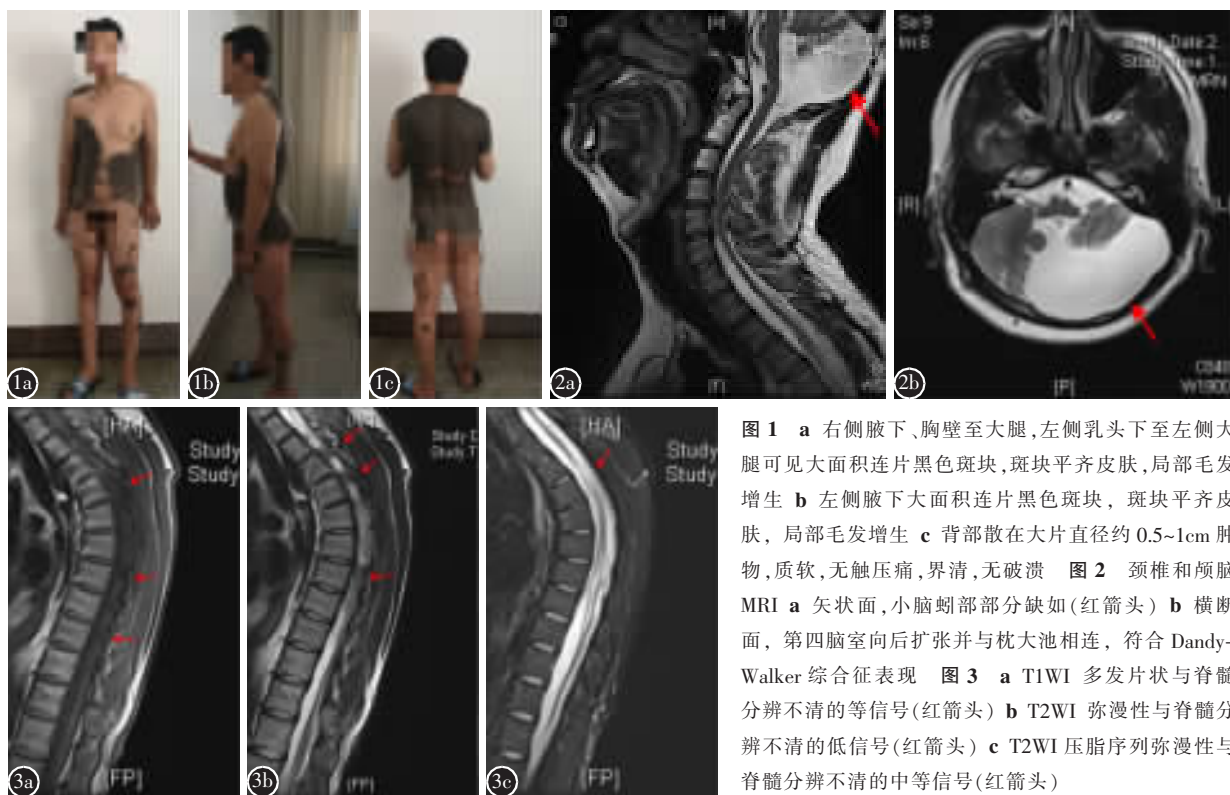


图 1 a 右侧腋下、胸壁至大腿,左侧乳头下至左侧大腿可见大面积连片黑色斑块,斑块平齐皮肤,局部毛发增生 b 左侧腋下大面积连片黑色斑块,斑块平齐皮肤,局部毛发增生 c 背部散在大片直径约 0.5~1cm 肿物,质软,无触压痛,界清,无破溃 图 2 颈椎和颅脑 MRI a 矢状面,小脑蚓部部分缺如(红箭头) b 横断面,第四脑室向后扩张并与枕大池相连,符合 Dandy-Walker 综合征表现 图 3 a T1WI 多发片状与脊髓分辨不清的等信号(红箭头) b T2WI 弥漫性与脊髓分辨不清的低信号(红箭头) c T2WI 压脂序列弥漫性与脊髓分辨不清的中等信号(红箭头)

Figure 1 a Large continuous black patches seen under the right armpit, chest wall to thigh, and from the left papilla to the left thigh. The patches were flush with the skin, with local hair hyperplasia b Large continuous black patches under the left armpit, flush with skin, local hair hyperplasia c Large masses with a diameter of approximately 0.5~1cm scattered on the back, soft, without tenderness, clear boundaries, and no rupture Figure 2 MRIs of cervical vertebra and brain a A sagittal view, partial absence of cerebellar vermis(red arrow) b A transverse view, backward expansion of the fourth ventricle and connection with the greater occipital cistern, consistent with Dandy-Walker syndrome Figure 3 a Multiple patches of isosignal on T1WI that were not clearly distinguished from the spinal cord(red arrow) b Low signal of diffuse and spinal cord indistinct on T2WI(red arrow) c Medium signal of diffuse and spinal indistinct on T2WI lipids(red arrow)

患者有先天性黑色素沉着史,皮肤症状首发,智力正常,既往 Dandy-Walker 畸形伴脑积水脑室引流手术史、皮肤黑色素肿物切除史,术前椎管内 T1WI 等高信号、T2WI 低信号的多灶信号改变,术中可见胸段脊髓硬膜下的黑色肿物,术后病理报告细胞异形性不明显,核分裂象极少,符合非侵袭性的良性黑色素细胞增生的诊断,结合相关病史、影像学检查及免疫组化分析,确诊为胸段脊髓压迫为突出表现的成人 NCM。

由于本例患者突出表现为脊髓压迫引起左下肢无力,因此手术切除肿物解除压迫为首要治疗目标,是否需要放化疗以防止病情复发有待考究。既往研究发现,放化疗的辅助治疗对 NCM 及恶化倾向的患者疗效不明显,手

术切除病灶是目前可行的治疗选择^[23]。本例患者手术成功的要点和关键在于,一是显微镜技术的辅助,有利于扩大手术视野;二是黑色素肿物的扩大切除,但术中腹侧肿物并未完全清理,减压效果足够,术后病变的复发是该患者随访过程中需要关注的问题。庆幸的是,该患者术后并未给予放化疗,术后随访 2 年内未见病情复发,分析原因可能是病变呈良性增生性质,但囊实性肿物和椎管内占位是恶性转化的先兆,我们建议患者定期进行皮肤病学检测和神经系统影像学复查。

NCM 发生于成人以脊髓压迫为主要表现的病例极其罕见,本例报道对于临床中皮肤多发黑色病变的患者,注意及时检查颅脑和颈胸腰脊髓神经具有指导意义,对于无

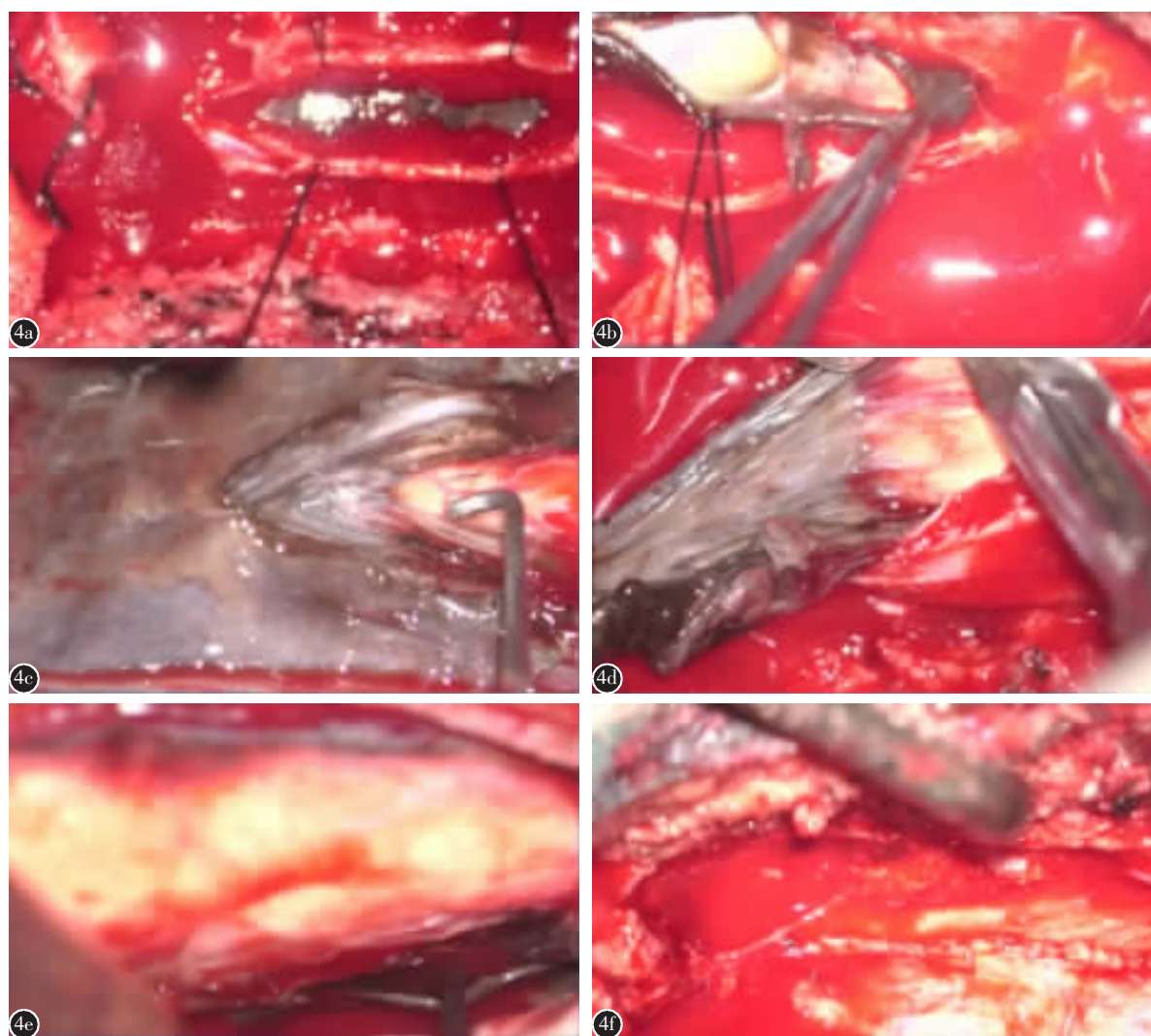


图 4 显微镜下胸椎椎管内黑色素肿物切除 a 切开硬膜可见弥漫性黑色肿物 b 黑色素肿物呈囊状全层包裹着蛛网膜及脊髓 c 黑色囊实性肿物呈多层,较厚 d 切除背侧黑色囊实性肿物,彻底减压 e 硬膜内黑色囊实性肿物腹侧仍有残留 f 严密缝合切开的硬膜

Figure 4 Removal of melanin masses in the thoracic spinal canal under microscope a Diffuse black mass was seen after incision of the dura mater b The melanin mass was cystic around the arachnoid membrane and spinal cord c The black cystic solid mass was thick and layered d The dorsal black cystic solid mass was removed and thoroughly decompressed e There was residual black cystic solid mass on the ventral side of the dura mater f The dura mater was sutured tightly

症状患者强调定期复查,而出现症状的患者早期手术可以获得良好的手术效果。

参考文献

1. Sarwar M, Tripathy L, Jain H, et al. Neurocutaneous melanosis with hydrocephalus and Dandy-Walker variant [J]. *Asian J Neurosurg*, 2021, 16(4): 876-880.
2. Monica I, Kumar LP, Uppin MS. Neurocutaneous melanocytosis presenting in a teenager: a case report and review of the literature[J]. *J Cancer Res Ther*, 2015, 11(3): 649.
3. De Cock J, Snauwaert J, Van Rompaey W, et al. A newborn with neurocutaneous melanocytosis and Dandy-Walker malformation[J]. *Pediatr Neurol*, 2014, 50(3): 276-278.
4. Barkovich AJ, Frieden IJ, Williams ML. MR of neurocutaneous melanosis[J]. *AJNR Am J Neuroradiol*, 1994, 15(5): 859-867.
5. Das K, Nair A, Jaiswal S, et al. Supratentorial intermediate grade meningeal melanocytoma with intratumoral bleed in the background of neurocutaneous melanosis: report of an unusual case and review of literature[J]. *Asian J Neurosurg*, 2017, 12(1): 98-102.
6. Goemen R, Guler E, Arslan EA. A case of neurocutaneous melanosis and neuroimaging findings [J]. *J Radiol Case Rep*, 2015, 9(3): 1-6.
7. Kadonaga JN, Frieden IJ. Neurocutaneous melanosis: definition and review of the literature[J]. *J Am Acad Dermatol*, 1991, 24(5): 747-755.
8. Lovett A, Maari C, Decarie JC, et al. Large congenital melanocytic nevi and neurocutaneous melanocytosis: one pediatric center's experience[J]. *J Am Acad Dermatol*, 2009, 61(5): 766-774.
9. Ramaswamy V, Delaney H, Haque S, et al. Spectrum of central nervous system abnormalities in neurocutaneous melanocytosis[J]. *Dev Med Child Neurol*, 2012, 54(6): 563-568.
10. Ng RY, Siu DY, Wong GK, et al. An uncommon mimic of spontaneous subarachnoid haemorrhage[J]. *Hong Kong Med J*, 2013, 19(1): 80-81.
11. Chen YA, Woodley-Cook J, Sgro M, et al. Sonographic and magnetic resonance imaging findings of neurocutaneous melanosis[J]. *Radiol Case Rep*, 2016, 11(1): 29-32.
12. 谢馨, 卢志杰, 李超. 以脊髓病变为突出表现的神经皮肤黑色素沉着症一例[J]. *华西医学*, 2022, 37(9): 1435-1437.
13. Singh G, Mathur SR, Iyer VK. Cytopathology of neoplastic meningitis: a series of 66 cases from a tertiary care center [J]. *Cytojournal*, 2013, 10: 13.
14. Faillace WJ, Okawara SH, McDonald JV. Neurocutaneous melanosis with extensive intracerebral and spinal cord involvement: report of two cases[J]. *J Neurosurg*, 1984, 61(4): 782-785.
15. Thornton C, Brennan F, Hawkins SA, et al. Primary malignant melanoma of the meninges [J]. *Clin Neuropathol*, 1988, 7(5): 244-248.
16. Salgado CM, Basu D, Nikiforova M, et al. Amplification of mutated NRAS leading to congenital melanoma in neurocutaneous melanocytosis[J]. *Melanoma Res*, 2015, 25(5): 453-460.
17. Ordóñez NG, Sneige N, Hickey RC. Use of monoclonal antibody HMB-45 in the cytologic diagnosis of melanoma[J]. *Acta Cytol*, 1988, 32(5): 684-688.
18. Greco Crasto S, Soffiotti R, Bradac GB. Primitive cerebral melanoma: case report and review of the literature[J]. *Surg Neurol*, 2001, 55(3): 163-168.
19. 赵程程, 姚坤. 神经皮肤黑色素细胞增生伴原发颅内黑色素瘤[J]. *哈尔滨商业大学学报*, 2013, 29(6): 645-648.
20. 刘学伍, 刘素琴, 苏立军, 等. 脑膜恶性黑色素瘤三例临床病理及神经影像学特点[J]. *中华神经科杂志*, 2008, 41(5): 304-308.
21. 陈智能, 张朝春, 徐皓. 头颈部恶性黑色素瘤骶椎管及椎体转移 1 例报告[J]. *中国脊柱脊髓杂志*, 2006, 16(2): 114.
22. 刘刚, 劳山, 陈前芬. 以脊柱转移灶症状为首发症状的恶性黑色素瘤 1 例报告[J]. *中国脊柱脊髓杂志*, 2011, 21(4): 349-350.
23. Pavlidou E, Hagel C, Papavasiliou A, et al. Neurocutaneous melanosis: report of three cases and up-to-date review[J]. *J Child Neurol*, 2008, 23(12): 1382-1391.

(收稿日期:2022-11-20 末次修回日期:2023-03-30)

(本文编辑 谭 啸)