

# I型神经纤维瘤病六例磁共振成像特点分析

朱华倩 李蕾 金枫 欧阳巍

**【摘要】** 目的 总结 I 型神经纤维瘤病患者 T<sub>2</sub>WI 不明原因亮点的特点、分布和年龄相关性, 以为疾病早期诊断提供依据。方法与结果 对 2014 年 6 月至 2017 年 12 月就诊的 3 个 I 型神经纤维瘤病家系中 3 例患者和 3 例散发患者临床资料的分析提示, 广泛分布于全身皮肤的咖啡牛奶斑为其首发症状; T<sub>2</sub>WI 存在不明原因亮点(2 例)的患者年龄 < 18 岁(14 和 16 岁), 病灶呈多发性, 以丘脑受累为主, 临床表现为智力发育迟缓、癫痫发作、头痛。结论 T<sub>2</sub>WI 不明原因亮点是年龄 < 18 岁的 I 型神经纤维瘤病患者的特征性影像学改变, 对青少年患者的早期诊断具有提示意义。

**【关键词】** 神经纤维瘤病 1 型; 丘脑; 磁共振成像

## Brain MRI analysis of six patients with neurofibromatosis type 1

ZHU Hua-qian<sup>1</sup>, LI Lei<sup>2</sup>, JIN Feng<sup>2</sup>, OUYANG Yi<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Department of Clinical Nutrition, <sup>2</sup>Department of Neurology, the First Hospital of China Medical University, Shenyang 110001, Liaoning, China

Corresponding author: ZHU Hua-qian (Email: tina.zhq@163.com)

**【Abstract】 Objective** To provide the basis for early diagnosis of neurofibromatosis type 1 (NF1) through summarizing the characteristics and location of unidentified bright objects (UBOs) on T<sub>2</sub>WI in NF1 patients and their correlation with age. **Methods and Results** Clinical data of 6 patients with NF1 (3 had family history and the others were sporadic cases) from June 2014 to December 2017 were collected and analyzed. All patients were initially presented with café-au-lait spots over the body, among whom 2 patients under 18 years old (14 and 16 years old) both showed multiple abnormal T<sub>2</sub>WI UBOs on brain MRI mainly involving thalamus, and presented mental retardation, epileptic seizures and headache. **Conclusions** T<sub>2</sub>WI UBOs were common imaging manifestations in NF1 patients under the age of 18 years, which had implications for the diagnosis of NF1 in young patients.

**【Key words】** Neurofibromatosis 1; Thalamus; Magnetic resonance imaging

**Conflicts of interest:** none declared

I 型神经纤维瘤病(NF1)是一种可累及多个组织和器官的常染色体显性遗传性疾病,致病基因为定位于染色体 17q11.2 的 *NF1* 基因<sup>[1]</sup>,该基因长度为 350 × 10<sup>3</sup> bp, 包含 59 个外显子, 编码 2818 个氨基酸; *NF1* 基因突变导致其编码产物神经纤维瘤蛋白转录合成障碍而引起神经纤维瘤病, 其中有 30% ~ 50% 为散发病例<sup>[2]</sup>。目前, 该病明确诊断主要参照 1987 年美国国立卫生研究院(NIH)制定的标准<sup>[3]</sup>, 但其特征性临床表现具有一定的年龄相关性, 例如

咖啡牛奶斑出生时即可见<sup>[4]</sup>, 而雀斑一般于 4 ~ 5 岁才出现<sup>[5-6]</sup>, 此后随着年龄的增长, 神经纤维瘤、神经胶质瘤、Lisch 结节等特征性症状逐渐显现<sup>[7]</sup>。因此, 疾病早期由于缺乏特征性症状, 较难明确诊断。有研究显示, 儿童 I 型神经纤维瘤病患者头部 MRI 常可见长 T<sub>2</sub> 信号, 即不明原因亮点(UBOs)<sup>[8-9]</sup>, 此特点是否可以作为临床症状不典型的 I 型神经纤维瘤病的早期诊断依据, 目前尚存争议。据文献报道, 60% ~ 70% 的 I 型神经纤维瘤病患儿存在 T<sub>2</sub>WI 不明原因亮点, 通常见于 2 岁以后<sup>[10]</sup>, 至 12 岁后随着年龄的增长病灶明显增多, 青春后期(15 ~ 18 岁)随着年龄的增长逐渐减少甚至消失, 至 20 岁后较少出现<sup>[7, 11-12]</sup>。本研究共采集 3 个 I 型神经纤维瘤病家系 3 例患者和 3 例散发患者的头部 MRI 资

doi: 10.3969/j.issn.1672-6731.2019.03.011

作者单位: 110001 沈阳, 中国医科大学附属第一医院临床营养科(朱华倩), 神经内科(李蕾、金枫、欧阳巍)

通讯作者: 朱华倩, Email: tina.zhq@163.com

料,对其T<sub>2</sub>WI不明原因亮点的特点、分布和年龄相关性等资料进行分析,以为T<sub>2</sub>WI不明原因亮点早期诊断I型神经纤维瘤病提供一些参考依据。

### 临床资料

#### 一、纳入与排除标准

1. 诊断标准 参照1987年美国国立卫生研究院制定的诊断标准<sup>[3]</sup>,符合以下2项及以上即可明确诊断:(1)存在≥6个咖啡牛奶斑,且青春期前最大直径>5 mm、青春期后最大直径>15 mm。(2)存在≥2个神经纤维瘤或丛状神经纤维瘤。(3)腋窝或腹股沟可见雀斑。(4)存在视神经胶质瘤。(5)存在≥2个Lisch结节。(6)具有特征性骨质损害如蝶骨发育异常或长骨皮质变薄,伴或不伴假关节等。(7)一级亲属中有I型神经纤维瘤病患者。

2. 纳入标准 (1)符合上述I型神经纤维瘤病的诊断标准。(2)年龄2~80岁。(3)头部影像学资料完善。(4)本研究经中国医科大学附属第一医院道德伦理委员会审核批准,所有患者及其家属均知情同意并签署知情同意书。

3. 排除标准 (1)合并严重心脏、肝脏或肾脏等重要脏器功能衰竭。(2)合并其他系统恶性肿瘤。(3)合并免疫系统疾病。(4)存在严重认知功能障碍而无法配合检查。

#### 二、临床特点

1. 一般资料 选择2014年6月至2017年12月在中国医科大学附属第一医院神经内科治疗的6例I型神经纤维瘤病患者,有3例分别来自3个I型神经纤维瘤病家系,3例为散发病例;男性4例,女性2例;发病年龄0~20岁,平均5.50岁;明确诊断年龄14~35岁,平均25.67岁。6例患者的一般资料

详见表1。

2. 症状与体征 本组6例患者均以广泛分布于全身皮肤的咖啡牛奶斑为首发症状,同时合并皮肤纤维瘤(4例,躯干和面部1例、躯干和四肢3例),腋窝雀斑(4例),Lisch结节(2例),其他症状还包括学习成绩较差(2例)、身材矮小(2例)、头痛(1例)、癫痫发作(1例)、色素脱失(1例)、色素沉着(1例)、硬膜下神经纤维瘤(1例)。

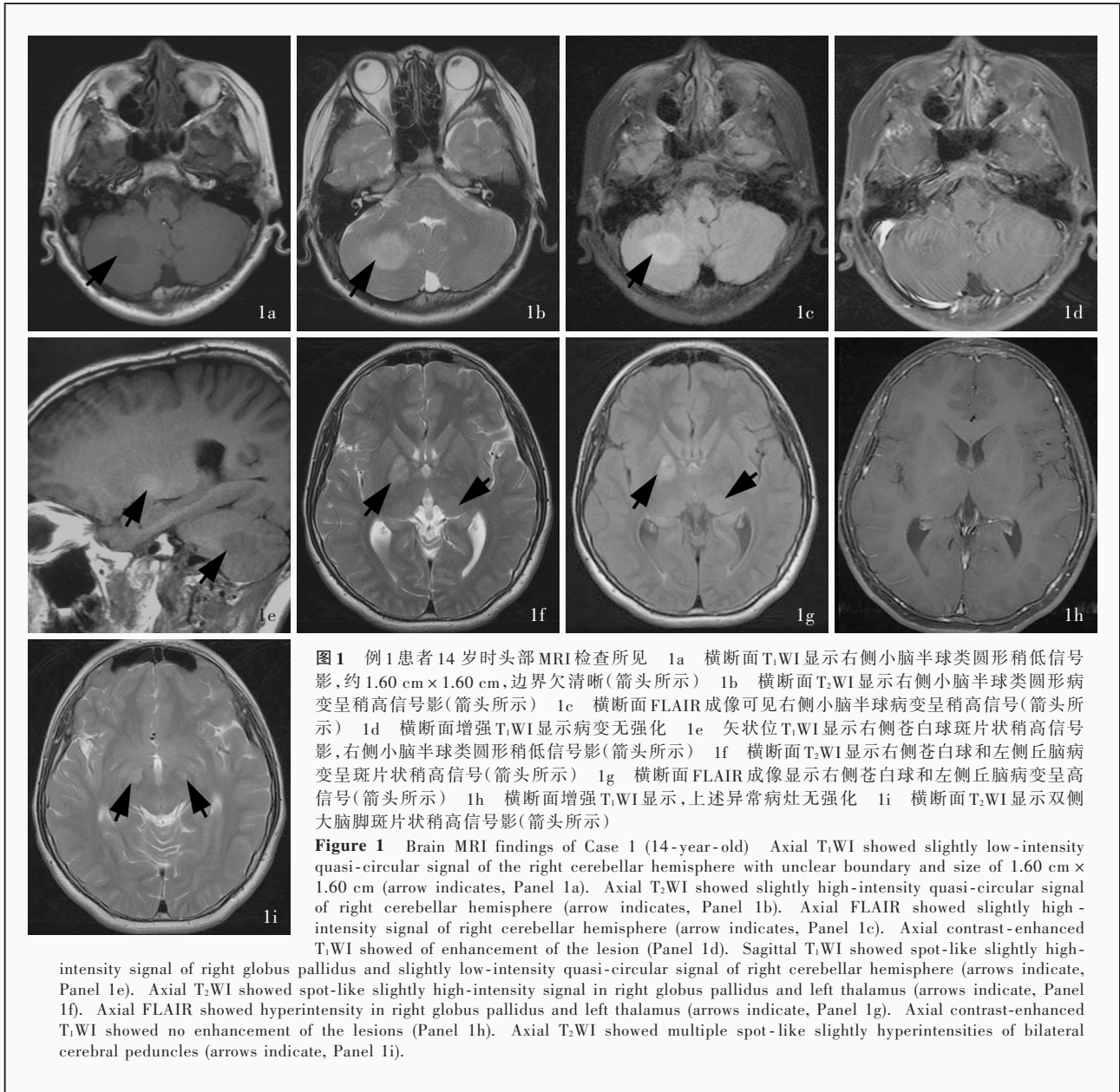
3. 头部MRI特点 (1)头部MRI平扫和增强扫描:本组有2例患者可见T<sub>2</sub>WI不明原因亮点,年龄均<18岁(例1为14岁、例2为16岁);4例无T<sub>2</sub>WI不明原因亮点的患者年龄均>18岁。在2例表现为T<sub>2</sub>WI不明原因亮点的患者中,1例(例1)右侧小脑半球呈类圆形稍长T<sub>1</sub>、稍长T<sub>2</sub>信号,大小约1.60 cm×1.60 cm,边界不清,FLAIR成像呈稍高信号,周围脑组织可见环形水肿,增强后病灶无明显强化;右侧苍白球呈斑片状稍短T<sub>1</sub>、稍长T<sub>2</sub>信号,FLAIR成像呈高信号,增强后未见强化;左侧丘脑和双侧大脑脚多发斑片状略长T<sub>2</sub>信号,增强后未见强化(图1)。随访至16岁时,右侧小脑半球病灶略增大,大小约2.06 cm×1.91 cm,边界不清;右侧苍白球和左侧丘脑病灶缩小,左侧丘脑病灶信号强度减弱接近消失(图2)。至17岁时,右侧小脑半球病灶缩小,大小约1.91 cm×1.87 cm,边界较清晰,右侧苍白球病灶减小,左侧丘脑病灶已消失,且无新发病灶,大脑脚病灶消失(图3)。另1例(例2)双侧丘脑呈斑片状稍长T<sub>2</sub>信号,FLAIR成像呈高信号,增强后病灶无强化征象(图4)。其余4例无T<sub>2</sub>WI不明原因亮点患者中2例(例3、例4)未见明显异常;2例(例5、例6)表现为增龄性改变,脑白质疏松明显。(2)T<sub>2</sub>WI不明原因亮点与临床表现的关系:本组2例存在T<sub>2</sub>WI不明

表1 6例I型神经纤维瘤病患者的临床资料

Table 1. Clinical data of 6 patients with NF1

| 序号 | 性别 | 年龄(岁) | 发病年龄(岁) | 家族史 | 临床症状   | MRI平扫+增强                      |
|----|----|-------|---------|-----|--|-------------------------------|
| 1  | 男  | 14    | 0       | +   | 咖啡牛奶斑(最大直径30 mm),腋窝雀斑,学习成绩较差,头痛                | 多发T <sub>2</sub> WI不明原因亮点     |
| 2  | 男  | 16    | 0       | +   | 咖啡牛奶斑,皮肤纤维瘤(位于躯干和四肢),学习成绩较差,身材矮小,癫痫发作,色素脱失(躯干) | 双侧丘脑多发T <sub>2</sub> WI不明原因亮点 |
| 3  | 男  | 29    | 3       | -   | 咖啡牛奶斑,巨大皮肤纤维瘤(约5 cm×5 cm,位于左侧肩胛下),腋窝雀斑,身材矮小    | 无异常                           |
| 4  | 女  | 46    | 7       | +   | 咖啡牛奶斑(最大直径20 mm),皮肤纤维瘤(位于躯干和四肢),腋窝雀斑,硬膜下神经纤维瘤  | 无异常                           |
| 5  | 女  | 58    | 3       | -   | 咖啡牛奶斑,腋窝雀斑,双眼Lisch结节,色素沉着(面部)                  | 增龄性改变,脑白质疏松                   |
| 6  | 男  | 78    | 20      | -   | 咖啡牛奶斑(最大直径20 mm,位于背部),皮肤纤维瘤(位于躯干和面部),双眼Lisch结节 | 增龄性改变,脑白质疏松                   |

+, positive, 阳性; -, negative, 阴性



**图 1** 例 1 患者 14 岁时头部 MRI 检查所见 1a 横断面 T<sub>1</sub>WI 显示右侧小脑半球类圆形稍低信号影,约 1.60 cm × 1.60 cm,边界欠清晰(箭头所示) 1b 横断面 T<sub>2</sub>WI 显示右侧小脑半球类圆形病变呈稍高信号影(箭头所示) 1c 横断面 FLAIR 成像可见右侧小脑半球病变呈稍高信号(箭头所示) 1d 横断面增强 T<sub>1</sub>WI 显示病变无强化 1e 矢状位 T<sub>1</sub>WI 显示右侧苍白球斑片状稍高信号影,右侧小脑半球类圆形稍低信号影(箭头所示) 1f 横断面 T<sub>2</sub>WI 显示右侧苍白球和左侧丘脑病变呈斑片状稍高信号(箭头所示) 1g 横断面 FLAIR 成像显示右侧苍白球和左侧丘脑病变呈高信号(箭头所示) 1h 横断面增强 T<sub>1</sub>WI 显示,上述异常病灶无强化 1i 横断面 T<sub>2</sub>WI 显示双侧大脑脚斑片状稍高信号影(箭头所示)

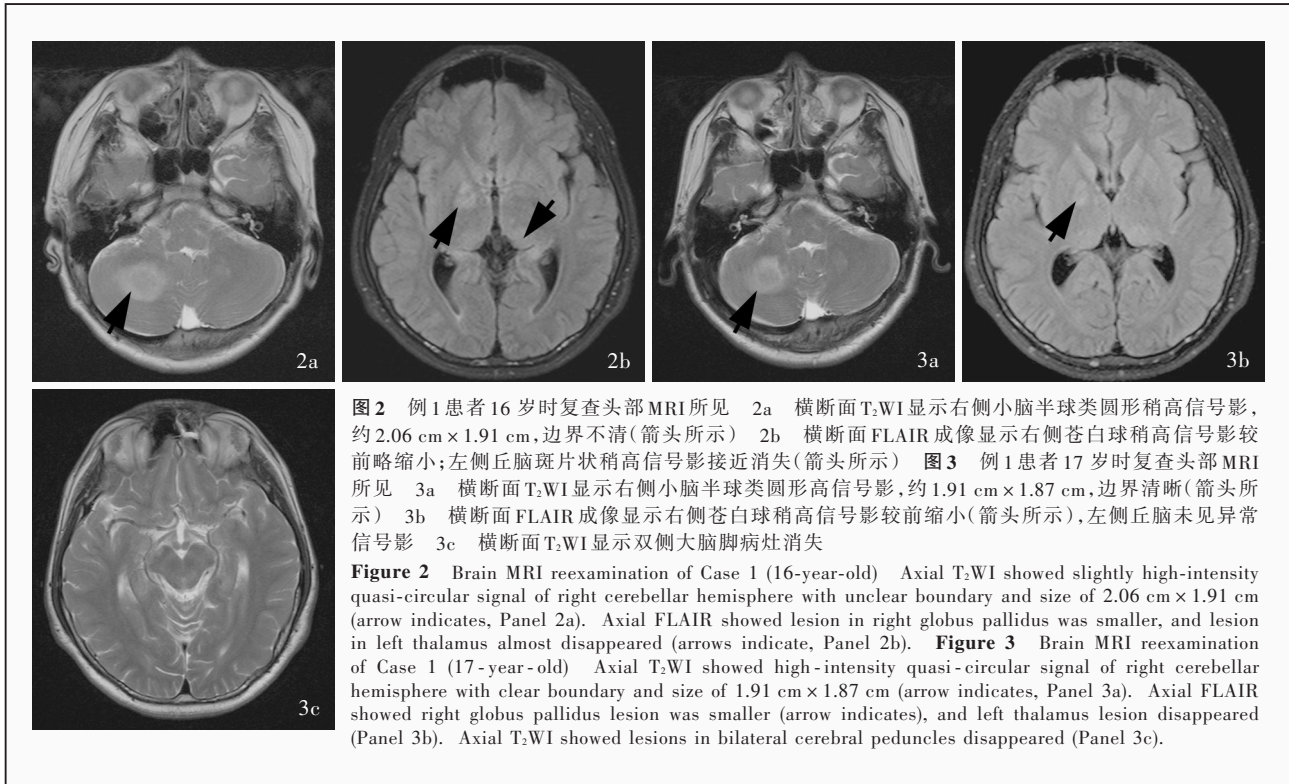
**Figure 1** Brain MRI findings of Case 1 (14-year-old) Axial T<sub>1</sub>WI showed slightly low-intensity quasi-circular signal of the right cerebellar hemisphere with unclear boundary and size of 1.60 cm × 1.60 cm (arrow indicates, Panel 1a). Axial T<sub>2</sub>WI showed slightly high-intensity quasi-circular signal of right cerebellar hemisphere (arrow indicates, Panel 1b). Axial FLAIR showed slightly high-intensity signal of right cerebellar hemisphere (arrow indicates, Panel 1c). Axial contrast-enhanced T<sub>1</sub>WI showed of enhancement of the lesion (Panel 1d). Sagittal T<sub>1</sub>WI showed spot-like slightly high-intensity signal of right globus pallidus and slightly low-intensity quasi-circular signal of right cerebellar hemisphere (arrows indicate, Panel 1e). Axial T<sub>2</sub>WI showed spot-like slightly high-intensity signal in right globus pallidus and left thalamus (arrows indicate, Panel 1f). Axial FLAIR showed hyperintensity in right globus pallidus and left thalamus (arrows indicate, Panel 1g). Axial contrast-enhanced T<sub>1</sub>WI showed no enhancement of the lesions (Panel 1h). Axial T<sub>2</sub>WI showed multiple spot-like slightly hyperintensities of bilateral cerebral peduncles (arrows indicate, Panel 1i).

原因亮点的患者,以学习成绩较差(例 1、例 2),合并头痛(例 1)或癫痫发作(例 2)为特征性临床表现, MRI 检查均可见丘脑斑片状 T<sub>2</sub>WI 不明原因亮点,考虑学习成绩较差和癫痫发作即与丘脑病变有关,而头痛症状则可能与小脑半球病变引起的颅内压升高有关。

### 讨 论

I 型神经纤维瘤病是一种可同时累及 3 个胚层的常染色体显性遗传性疾病,临床表现为皮肤、中枢神经系统和周围神经系统等多组织、多器官受累症状<sup>[1]</sup>。近年对于 I 型神经纤维瘤病患者的头部

MRI 研究表明,脑实质 T<sub>2</sub>WI 不明原因亮点是其最具特征性的改变,尤其是儿童患者,发生率为 43% ~ 93%<sup>[8]</sup>,发生率差异较大的原因推测与研究对象年龄有关。T<sub>2</sub>WI 不明原因亮点表现为多发性和多变性,多发性指病变可累及颅内多个部位<sup>[13]</sup>;多变性一方面指病变信号的多变性,既可表现为明显高信号又可表现为弥漫性略高信号,FLAIR 成像更清晰、更敏感<sup>[14]</sup>,另一方面指病变形态的多变性,既可呈边缘规整的圆形或椭圆形,又可呈边界不清的斑片状。T<sub>1</sub>WI 呈等、低或高信号,无特异性,增强扫描无强化征象。既往研究显示,T<sub>2</sub>WI 不明原因亮点主要发生于基底节区,呈边界清晰的明显高信号;其次



**图 2** 例 1 患者 16 岁时复查头部 MRI 所见 2a 横断面 T<sub>2</sub>WI 显示右侧小脑半球类圆形稍高信号影, 约 2.06 cm × 1.91 cm, 边界不清(箭头所示) 2b 横断面 FLAIR 成像显示右侧苍白球稍高信号影较前略缩小; 左侧丘脑斑片状稍高信号影接近消失(箭头所示) **图 3** 例 1 患者 17 岁时复查头部 MRI 所见 3a 横断面 T<sub>2</sub>WI 显示右侧小脑半球类圆形高信号影, 约 1.91 cm × 1.87 cm, 边界清晰(箭头所示) 3b 横断面 FLAIR 成像显示右侧苍白球稍高信号影较前缩小(箭头所示), 左侧丘脑未见异常信号影 3c 横断面 T<sub>2</sub>WI 显示双侧大脑脚病灶消失

**Figure 2** Brain MRI reexamination of Case 1 (16-year-old) Axial T<sub>2</sub>WI showed slightly high-intensity quasi-circular signal of right cerebellar hemisphere with unclear boundary and size of 2.06 cm × 1.91 cm (arrow indicates, Panel 2a). Axial FLAIR showed lesion in right globus pallidus was smaller, and lesion in left thalamus almost disappeared (arrows indicate, Panel 2b). **Figure 3** Brain MRI reexamination of Case 1 (17-year-old) Axial T<sub>2</sub>WI showed high-intensity quasi-circular signal of right cerebellar hemisphere with clear boundary and size of 1.91 cm × 1.87 cm (arrow indicates, Panel 3a). Axial FLAIR showed right globus pallidus lesion was smaller (arrow indicates), and left thalamus lesion disappeared (Panel 3b). Axial T<sub>2</sub>WI showed lesions in bilateral cerebral peduncles disappeared (Panel 3c).

是丘脑、小脑、脑干和海马<sup>[15-16]</sup>, 多表现为边界不清的斑片状略高信号, 其中海马为双侧同时受累<sup>[17]</sup>。

本组 6 例患者中 2 例有 T<sub>2</sub>WI 不明原因亮点, 4 例无此特征性改变。存在 T<sub>2</sub>WI 不明原因亮点的 2 例患者中, 1 例(例 1)可见双侧大脑脚斑片状长 T<sub>2</sub>信号, 但临床表现无双侧锥体束征, 表明该例患者无神经元和轴突损害, 推测其原因仅为髓鞘病变, 即髓鞘内出现多发性液体空泡<sup>[18]</sup>, 使 T<sub>2</sub>WI 呈高信号, 进而引起脑组织海绵样变性。目前, T<sub>2</sub>WI 不明原因亮点的病理改变尚不明确, 晚近研究显示, 髓鞘异常是其病理学基础<sup>[15, 19]</sup>。随着患儿年龄的增长, 正常成熟髓鞘逐渐替代异常髓鞘, 病灶亦逐渐减少甚至消失。脑组织海绵样变性的病理改变主要是异常胶质细胞增生<sup>[20]</sup>, 尤以星形胶质细胞和小胶质细胞增生明显<sup>[21]</sup>, 因此仅表现为 T<sub>2</sub>WI 不明原因亮点而无占位效应和增强效应。例 1 可见 T<sub>2</sub>WI 不明原因亮点呈多发性, 分布于右侧小脑半球、右侧苍白球、左侧丘脑和双侧大脑脚。有研究显示, 并非所有部位的 T<sub>2</sub>WI 不明原因亮点均随年龄的增长而减少甚至消失, 也可能是由于其病理学基础不同所致<sup>[22]</sup>。因此, I 型神经纤维瘤病患者 T<sub>2</sub>WI 不明原因亮点的病理学基础尚待进一步研究。

本组 2 例存在 T<sub>2</sub>WI 不明原因亮点的患者年龄

均 < 18 岁(14 和 16 岁), 4 例未见 T<sub>2</sub>WI 不明原因亮点的患者年龄均 > 18 岁。有文献报道, T<sub>2</sub>WI 不明原因亮点与年龄相关, 通常于 2 岁后出现, 且儿童期病灶随年龄的增长而明显增多, 青春期后随年龄的增长而逐渐减少甚至消失, 至 20 岁后较少出现<sup>[6]</sup>。本组例 1 于 14 岁时确诊为 I 型神经纤维瘤病, MRI 可见多发 T<sub>2</sub>WI 不明原因亮点; 至 16 岁时 MRI 显示小脑病灶略增大, 右侧苍白球和左侧丘脑病灶缩小; 至 17 岁时 MRI 显示右侧苍白球病灶缩小, 且无新发病灶, 左侧丘脑和大脑脚病灶消失。Hyman 等<sup>[23]</sup>对 17 例存在 T<sub>2</sub>WI 不明原因亮点的 I 型神经纤维瘤病患者进行为期 8 年的随访, 其中 15 例 T<sub>2</sub>WI 不明原因亮点随年龄的增长而逐渐减少甚至消失, 主要表现为病灶数目减少、体积缩小、信号强度减弱。亦有研究显示, 并非所有 T<sub>2</sub>WI 不明原因亮点均随年龄的增长而减少或消失, 与其分布有关, 基底节区、脑干病灶可随年龄增长而变化<sup>[9, 24]</sup>, 而小脑、海马和大脑半球病灶并不随年龄的增长而变化<sup>[22, 25]</sup>, 这种持续存在的 T<sub>2</sub>WI 不明原因亮点可能即是患者认知功能障碍的责任病变。鉴于 T<sub>2</sub>WI 不明原因亮点的年龄相关性, 成人 I 型神经纤维瘤病应注意与胶质瘤等颅内肿瘤相鉴别, 进行长期随访观察以确保诊断准确并及时发现恶变倾向; 若随访过程中发现原病灶

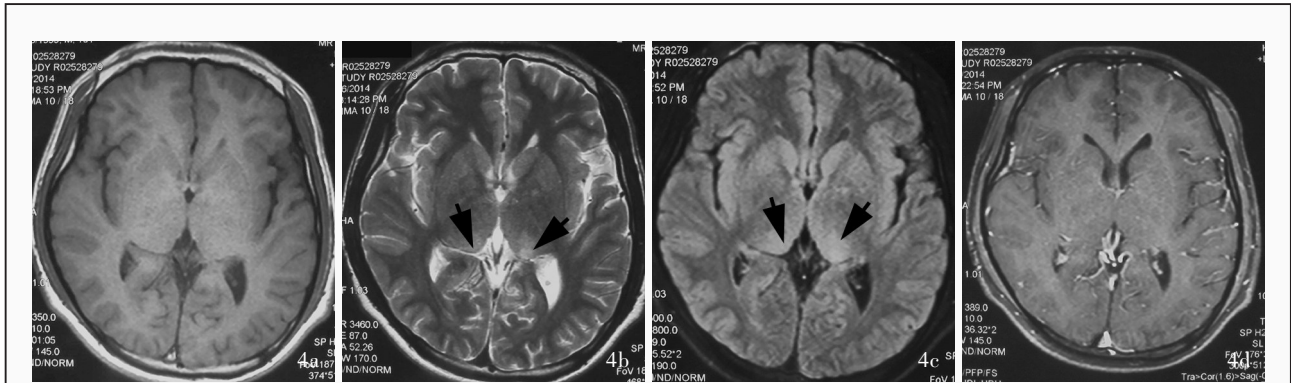


图 4 例 2 患者头部 MRI 检查所见 4a 横断面 T<sub>1</sub>WI 显示双侧丘脑等信号影 4b 横断面 T<sub>2</sub>WI 显示双侧丘脑斑片状稍高信号影 (箭头所示) 4c 横断面 FLAIR 成像显示双侧丘脑高信号影(箭头所示) 4d 横断面增强 T<sub>1</sub>WI 显示双侧丘脑病灶无强化

**Figure 4** Brain MRI findings of Case 2 Axial T<sub>1</sub>WI showed isointense signals of bilateral thalami (Panel 4a). Axial T<sub>2</sub>WI showed patchy slightly high-intensity signals of bilateral thalami (arrows indicate, Panel 4b). Axial FLAIR showed high-intensity signals of bilateral thalami (arrows indicate, Panel 4c). Axial contrast-enhanced T<sub>1</sub>WI showed no enhancement of the lesions in bilateral thalami (Panel 4d).

发生以下变化则高度提示恶变:病变体积增大、周围出现水肿带或增强效应,应及时完善病理学检查以明确病变性质,予以进一步治疗<sup>[26-27]</sup>。

本组 2 例患者的 T<sub>2</sub>WI 不明原因亮点均呈多发性,病变主要位于丘脑,表现为边界不清的斑片状 T<sub>2</sub>WI 高信号,FLAIR 成像呈高信号;除丘脑外,1 例(例 1)右侧苍白球、右侧小脑半球和双侧大脑脚亦可见 T<sub>2</sub>WI 不明原因亮点,边界不清。2 例患者均累及丘脑,且临床均表现为学习成绩较差、注意力不集中,推测丘脑出现 T<sub>2</sub>WI 不明原因亮点时临床表现为智力发育迟缓。目前认为,T<sub>2</sub>WI 不明原因亮点位于丘脑时,患儿多表现为精神心理异常、认知功能障碍和癫痫发作<sup>[28-30]</sup>;而位于苍白球时,则以注意力缺陷为主<sup>[31-32]</sup>。亦有研究显示,部分小脑受累患者也可以出现学习障碍或发育迟缓,但小脑病灶较少单独出现,常伴随其他部位病变,故认为小脑 T<sub>2</sub>WI 不明原因亮点并非引起学习障碍的直接原因<sup>[33]</sup>。尽管 T<sub>2</sub>WI 不明原因亮点可随着年龄的增长而减少甚至消失,但丘脑受累患者的认知功能障碍持续存在<sup>[34]</sup>,提示 T<sub>2</sub>WI 不明原因亮点发生于儿童生长发育的关键时期,其损伤是不可逆的。本组例 1 还表现为与右侧小脑半球 T<sub>2</sub>WI 不明原因亮点相对应的右侧共济失调,应长期随访以观察共济失调是持续存在还是随年龄增长而减轻,从而推断 T<sub>2</sub>WI 不明原因亮点引起的症状是否持续存在还是随病灶的消退而逐渐减轻。

DeBella 等<sup>[8]</sup>发现, I 型神经纤维瘤病患者 T<sub>2</sub>WI 不明原因亮点发生率逾 90%,明显高于诊断标准中

的部分临床表现。Lopes Ferraz Filho 等<sup>[35]</sup>认为, T<sub>2</sub>WI 不明原因亮点作为 I 型神经纤维瘤病诊断标准的灵敏度为 70%、特异度为 100%。相信随着影像学技术的不断进步, I 型神经纤维瘤病患者 T<sub>2</sub>WI 不明原因亮点发生率有可能进一步升高。T<sub>2</sub>WI 不明原因亮点是年龄 < 18 岁的 I 型神经纤维瘤病患者的特征性影像学改变,对临床早期诊断 I 型神经纤维瘤病具有重要提示意义。

利益冲突 无

#### 参 考 文 献

- [1] Rasmussen SA, Friedman JM. NF1 gene and neurofibromatosis 1 [J]. Am J Epidemiol, 2000, 151:33-40.
- [2] Castle B, Baser ME, Huson SM, Cooper DN, Upadhyaya M. Evaluation of genotype - phenotype correlations in neurofibromatosis type 1 [J]. J Med Genet, 2003, 40:E109.
- [3] National Institutes of Health Consensus Development Conference. Neurofibromatosis: conference statement [J]. Arch Neurol, 1988, 45:575-578.
- [4] Yao R, Wang L, Yu Y, Wang J, Shen Y. Diagnostic value of multiple café-au-lait macules for neurofibromatosis 1 in Chinese children [J]. J Dermatol, 2016, 43:537-542.
- [5] Fox CJ, Tomajian S, Kaye AJ, Russo S, Abadie JV, Kaye AD. Perioperative management of neurofibromatosis type 1 [J]. Ochsner J, 2012, 12:111-121.
- [6] Tadini G, Milani D, Menni F, Pezzani L, Sabatini C, Esposito S. Is it time to change the neurofibromatosis 1 diagnostic criteria [J]? Eur J Intern Med, 2014, 25:506-510.
- [7] Shilyansky C, Karlsgodt KH, Cummings DM, Sidiropoulou K, Hardt M, James AS, Ehninger D, Bearden CE, Poirazi P, Jentsch JD, Cannon TD, Levine MS, Silva AJ. Neurofibromin regulates corticostriatal inhibitory networks during working memory performance [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2010, 107: 13141-13146.
- [8] DeBella K, Poskitt K, Szudek J, Friedman JM. Use of "unidentified bright objects" on MRI for diagnosis of

- neurofibromatosis 1 in children[J]. *Neurology*, 2000, 54:1646-1651.
- [9] Ruegger AD, Coleman L, Hansford JR, Mclean N, Dabscheck G. Spinal cord hyperintensities in neurofibromatosis type 1: are they the cord equivalent of unidentified bright objects in the brain[J]? *Pediatr Neurol*, 2018, 86:63-65.
- [10] Tognini G, Ferrozzi F, Garlaschi G, Piazza P, Patti A, Viridis R, Bertolino C, Bertolino G, Manfredini D, Zompatori M, Crisi G. Brain apparent diffusion coefficient evaluation in pediatric patients with neurofibromatosis type 1 [J]. *J Comput Assist Tomogr*, 2005, 29:298-304.
- [11] Gill DS, Hyman SL, Steinberg A, North KN. Age - related findings on MRI in neurofibromatosis type 1[J]. *Pediatr Radiol*, 2006, 36:1048-1056.
- [12] Sabol Z, Resic B, Juraski GR, Sabol F, Sizgoric MK, Orsolc K, Ozretic D, Grahovac DS. Clinical sensitivity and specificity of multiple T<sub>2</sub> - hyperintensities on brain magnetic resonance imaging in diagnosis of neurofibromatosis type 1 in children: diagnostic accuracy study[J]. *Croat Med J*, 2011, 52:488-496.
- [13] Billiet T, Madler B, D'Arco F, Peeters R, Deprez S, Plasschaert E, Leemans A, Zhang H, Bergh BV, Vandembulcke M, Legius E, Sunaert S, Emsell L. Characterizing the microstructural basis of "unidentified bright objects" in neurofibromatosis type 1: a combined in vivo multicomponent T<sub>2</sub> relaxation and multi-shell diffusion MRI analysis[J]. *Neuroimage Clin*, 2014, 4:649-658.
- [14] Tritt S, Hillenbrand N, Liesirova K, Moein G, Kieslich M, Porto L. Comparison of the detectability of UBOs in neurofibromatosis type I patients with proton density - weighted and FLAIR sequences in 3T MRI[J]. *Eur J Paediatr Neurol*, 2018, 22:615-619.
- [15] Nicita F, Di Biasi C, Sollaku S, Cecchini S, Salpietro V, Pittalis A, Papetti L, Ursitti F, Ulgiati F, Zicari AM, Gualdi GF, Properzi E, Duse M, Ruggieri M, Spalice A. Evaluation of the basal ganglia in neurofibromatosis type 1[J]. *Childs Nerv Syst*, 2014, 30:319-325.
- [16] Toh T, Magnaldi S, White RM, Denckla MB, Hofman K, Naidu S, Bryan RN. Neurofibromatosis type 1: the evolution of deep gray and white matter MR abnormalities [J]. *AJNR Am J Neuroradiol*, 1994, 15:1513-1519.
- [17] Kim BS, Illes J, Kaplan RT, Reiss A, Atlas SW. Incidental findings on pediatric MR images of the brain[J]. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2002, 23:1674-1677.
- [18] Rodrigues AC Jr, Ferraz-Filho JR, Torres US, da Rocha AJ, Muniz MP, Souza AS, Goloni-Bertollo EM, Pavarino EC. Is magnetic resonance spectroscopy capable of detecting metabolic abnormalities in neurofibromatosis type 1 that are not revealed in brain parenchyma of normal appearance[J]? *Pediatr Neurol*, 2015, 52:314-319.
- [19] Hervey-Jumper SL, Singla N, Gebarski SS, Robertson P, Maher CO. Diffuse pontine lesions in children with neurofibromatosis type 1: making a case for unidentified bright objects[J]. *Pediatr Neurosurg*, 2013, 49:55-59.
- [20] Rerat K, Parker F, Nasser G, Vidaud D, Riant F, Tournier-Lasserre E, Denier C. Occurrence of multiple cerebral cavernous malformations in a patient with neurofibromatosis type 1[J]. *J Neurol Sci*, 2015, 350(1/2):98-100.
- [21] Barbier C, Chabernaud C, Barantin L, Bertrand P, Sembely C, Sirinelli D, Castelnaud P, Cottier JP. Proton MR spectroscopic imaging of basal ganglia and thalamus in neurofibromatosis type 1: correlation with T<sub>2</sub> hyperintensities[J]. *Neuroradiology*, 2011, 53:141-148.
- [22] Kraut MA, Gerring JP, Cooper KL, Thompson RE, Denckla MB, Kaufmann WE. Longitudinal evolution of unidentified bright objects in children with neurofibromatosis - 1 [J]. *Am J Med Genet A*, 2004, 129A:113-119.
- [23] Hyman SL, Gill DS, Shores EA, Steinberg A, Joy P, Gibikote SV, North KN. Natural history of cognitive deficits and their relationship to MRI T<sub>2</sub>-hyperintensities in NF1[J]. *Neurology*, 2003, 60:1139-1145.
- [24] Salman MS, Hossain S, Gorun S, Alqublan L, Bunge M, Rozovsky K. Cerebellar radiological abnormalities in children with neurofibromatosis type 1: part 2. A neuroimaging natural history study with clinical correlations[J]. *Cerebellum Ataxias*, 2018, 5:13.
- [25] Payne JM, Pickering T, Porter M, Oates EC, Walia N, Prelog K, North KN. Longitudinal assessment of cognition and T<sub>2</sub> - hyperintensities in NF1: an 18-year study[J]. *Am J Med Genet A*, 2014, 164A:661-665.
- [26] Griffith JL, Morris SM, Mahdi J, Goyal MS, Hershey T, Gutmann DH. Increased prevalence of brain tumors classified as T<sub>2</sub> hyperintensities in neurofibromatosis 1 [J]. *Neurol Clin Pract*, 2018, 8:283-291.
- [27] Kim JE, Cheon JE, Kim IO, Choi YH, Kim WS. Growing cyst-like white matter lesions in children with neurofibromatosis type 1[J]. *Pediatr Neurol*, 2017, 77:84-88.
- [28] Ferner RE, Gutmann DH. Neurofibromatosis type 1 (NF1): diagnosis and management[J]. *Handb Clin Neurol*, 2013, 115: 939-955.
- [29] Rby NS, Griffith JL, Gutmann DH, Morris SM. Adaptive functioning in children with neurofibromatosis type 1: relationship to cognition, behavior, and magnetic resonance imaging[J]. *Dev Med Child Neurol*, 2019.[Epub ahead of print]
- [30] Santoro C, Bernardo P, Coppola A, Pugliese U, Cirillo M, Giugliano T, Piluso G, Cinalli G, Striano S, Bravaccio C, Perrotta S. Seizures in children with neurofibromatosis type 1: is neurofibromatosis type 1 enough[J]? *Ital J Pediatr*, 2018, 44: 41.
- [31] Parmeggiani A, Boiani F, Capponi S, Duca M, Angotti M, Pignataro V, Sacrato L, Spinardi L, Vara G, Maltoni L, Ceconi I, Pastore Trossello M, Franzoni E. Neuropsychological profile in Italian children with neurofibromatosis type 1 (NF1) and their relationships with neuroradiological data: preliminary results[J]. *Eur J Paediatr Neurol*, 2018, 22:822-830.
- [32] Goh WH, Khong PL, Leung CS, Wong VC. T<sub>2</sub> - weighted hyperintensities (unidentified bright objects) in children with neurofibromatosis 1: their impact on cognitive function [J]. *J Child Neurol*, 2004, 19:853-858.
- [33] Salman MS, Hossain S, Alqublan L, Bunge M, Rozovsk K. Cerebellar radiological abnormalities in children with neurofibromatosis type 1. Part 1: Clinical and neuroimaging findings[J]. *Cerebellum Ataxias*, 2018, 5:14.
- [34] Cohen R, Steinberg T, Kornreich L, Aharoni S, Halevy A, Shuper A. Brain imaging findings and social/emotional problems in Israeli children with neurofibromatosis type 1[J]. *Eur J Pediatr*, 2015, 174:199-203.
- [35] Lopes Ferraz Filho JR, Muniz MP, Soares Souza A, Sanches RA, Goloni-Bertollo EM, Pavarion-Betelli EC. Unidentified bright objects on brain MRI in children as a diagnostic criterion for neurofibromatosis type 1[J]. *Pediatr Radiol*, 2008, 38:305-310.

(收稿日期:2019-03-04)