



[DOI] 10.3969/j.issn.1001-9057.2022.09.018

http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2022.09.018

# · 病例报告 ·

## Von Hippel-Lindau 综合征一例

许慧莹 李月红 王冲 蔡士铭

[关键词] Von Hippel-Lindau 综合征; 肾透明细胞癌; 血管母细胞瘤

[中图分类号] R737.11

[文献标识码] B

患者,男,48岁,因“发现多囊肾20年、腹部胀痛不适1月余”于2021年5月11日入院。20年前患者体检发现双侧多囊肾,11年前发现左肾占位,行左肾部分切除术,术后病理诊断为透明细胞癌。1年前发现血肌酐 $300\mu\text{mol/L}$ ( $57\sim 97\mu\text{mol/L}$ ,括号内为正常参考值范围,以下相同),未诊治。4个月前出现恶心,查血肌酐 $809\mu\text{mol/L}$ ,开始于外院行血液透析治疗。1个月前无明显诱因出现右侧腹痛、腹胀,呈进行性加重,遂来我院就诊,门诊以“多囊肾、慢性肾衰竭、血液透析”收入我院肾内科。既往史:高血压病史14年,2010年行左肾部分切除术,病理诊断为透明细胞癌。2011年因胰头占位行胰头、十二指肠及胆囊切除术,病理诊断为胰腺神经内分泌瘤。否认家族遗传病史。入院体格检查:神志清楚,双肺呼吸音清,心律齐,腹软,右腹部隆起,可触及质软肿物,大小约 $25\text{cm}\times 13\text{cm}$ ,与周围组织界限不清,有触痛,双肾区叩痛,右侧为著,双侧输尿管走行区无压痛,未触及肿物。膀胱区无隆起及压痛。双侧腹股沟淋巴结未及肿大。双下肢无水肿。入院实验室检查:ALT $58.1\text{U/L}$ ( $9.0\sim 50.0\text{U/L}$ ),血白蛋白 $27\text{g/L}$ ( $35\sim 52\text{g/L}$ ),Hb $104\text{g/L}$ ( $130\sim 175\text{g/L}$ ),血尿素氮 $11.9\text{mmol/L}$ ( $3.2\sim 8.2\text{mmol/L}$ ),血肌酐 $610.6\mu\text{mol/L}$ 。WBC及PLT计数均正常。腹部MRI检查:多囊肾,双肾体积明显增大(图1A)。头颅MRI检查:双侧小脑半球囊实性占位,考虑血管母细胞瘤(图1B、C)。入院后行双肾切除术,术中见右侧肾脏体积增大,越过对侧中线,下极达盆腔,

腔,表面多个囊性肿物;左侧肾体积增大,约 $20\text{cm}$ 。肾脏与结肠、小肠、肝脏及肋骨、肌肉筋膜及下腔静脉和腹主动脉严重粘连。术后病理结果:双肾多发肾透明细胞癌,WHO/国际泌尿病理协会(ISUP)分级:I~II级,直径 $0.3\sim 6.5\text{cm}$ ,肿瘤细胞胞浆透明,呈腺泡状生长,伴广泛囊性变及出血,癌组织未累及肾被膜,肾门血管断端及输尿管断端未见癌浸润。双肾背景为复杂性肾囊肿,囊壁大部分被覆单层扁平及立方细胞,囊壁间见少许萎缩肾组织,部分肾小球萎缩硬化,部分肾小管内见蛋白管型,间质见少许慢性炎细胞浸润。淋巴结未见癌转移:左肾门周淋巴结(0/5)、左肾门淋巴结(0/3)。免疫组化结果:RCC(+),Vimentin(+),CD10(+),P504S(-),CK8+18(+),CK20(-),EMA(部分+),CK7(-),CD117(-),Ki67(热点10%+)。结合临床表现、影像学及病理检查结果,Von Hippel-Lindau(VHL)综合征诊断基本明确。好转后患者回当地医院继续规律血液透析治疗,于院外机构行基因检测结果证实为VHL综合征。拟择期行颅内手术治疗。

### 讨 论

VHL综合征是一种家族性肿瘤疾病,由位于3号染色体短臂上的抑癌基因VHL突变引起,约每36000例活产婴儿中有1例患病<sup>[1]</sup>。大多数VHL综合征患者有阳性家族史,20%个体是由新发基因突变导致<sup>[2]</sup>。VHL最常见的肿瘤是累及脑、脊髓和视网膜的血管母细胞瘤、肾透明细胞癌、嗜铬细胞瘤、副神经

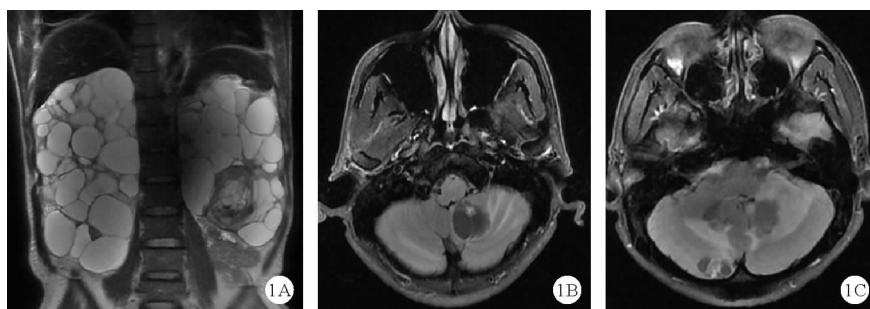


图1 2021年5月17日患者检查结果(A:腹部MRI检查结果:双肾体积增大,肾实质减少,双肾可见多发类圆形T1W低信号,T2W高信号及T1W高信号,T2W低信号影,部分病灶突出肾轮廓外;B、C:头颅MRI检查结果:双侧小脑半球可见囊实性结节,边界清晰,大者约 $24\text{mm}\times 23\text{mm}$ ,邻近脑实质水肿、延髓左侧略受压)

基金项目:清华大学研究生教育教学改革项目(202104J057)

作者单位:102218 北京,清华大学附属北京清华长庚医院肾内科

通讯作者:李月红,E-mail:liyuehong0616@163.com

节瘤和胰腺神经内分泌肿瘤。VHL 综合征可在 10~20 岁时出现早期症状,50% 的患者就诊时可出现相关临床症状<sup>[3]</sup>。研究发现 VHL 综合征患者寿命一般为 40~52 岁,女性平均年龄为 48.4 岁,男性平均年龄为 59.4 岁,死亡原因多数为肾透明细胞癌和中枢神经系统的相关并发症<sup>[4]</sup>。

VHL 基因是一种抑癌基因,位于 3 号染色体短臂,编码参与细胞信号通路的抑癌蛋白 pVHL。pVHL 有 2 种同工型: pVHL30 和 pVHL19。VHL 基因产物 pVHL 通过缺氧诱导因子(HIF)发挥重要作用<sup>[5]</sup>。pVHL 丧失功能会稳定 HIF- $\alpha$  分子,引起促肿瘤发生分子高表达,包括血管内皮生长因子(VEGF)、血小板衍生长因子(PDGF)、促红细胞生成素(EPO)和转化生长因子 $\alpha$ (TGF- $\alpha$ )<sup>[6]</sup>。除 HIF 因子外,VHL 相关的肿瘤发生机制还包括对细胞外基质和细胞凋亡等的调节<sup>[7]</sup>。

VHL 综合征的临床诊断标准包括以下几项:有阳性家族史且有一种 VHL 相关肿瘤即可诊断;没有明确家族史者,需合并存在多个 VHL 相关肿瘤。根据是否存在嗜铬细胞瘤,VHL 综合征分为两型:1 型患嗜铬细胞瘤的风险很低,2 型又进一步分为 2a 型(肾透明细胞癌低风险)、2b 型(肾透明细胞癌高风险)和 2c 型(仅嗜铬细胞瘤)<sup>[8]</sup>。VHL 综合征需要多学科共同管理,基因检测可早期诊断 VHL 综合征。本文患者存在双侧小脑血管母细胞瘤、肾透明细胞癌、胰腺神经内分泌肿瘤,根据临床诊断标准确诊为 VHL 综合征,后续于院外机构进行基因检测证实。

60%~80% 的患者会出现中枢神经系统的血管母细胞瘤<sup>[9]</sup>,平均发病年龄 33 岁。虽是良性肿瘤,但因其对周围脑组织的占位效应,中枢神经系统血管母细胞瘤是 VHL 综合征患者死亡的主要原因。常见发生部位有小脑(16%~69%)、脑干(5%~22%)、脊髓(13%~53%)、马尾(11%)或幕上区域(1%~7%),50% 的患者 5 年内出现肿瘤体积增大<sup>[10]</sup>,男性和生殖系统基因突变患者肿瘤负荷明显升高。治疗上可通过手术切除,无症状的病变可每年复查影像学监测<sup>[11]</sup>。本例患者为 48 岁男性,头颅 MRI 检查发现血管母细胞瘤,位于双侧小脑,无明显临床症状,目前尚未进行手术治疗,后续需密切观察症状变化,定期复查头颅 MRI 监测肿瘤体积变化。

60% 的患者可发生视网膜血管母细胞瘤,常是 VHL 综合征的首发表现,中位发病年龄 21 岁<sup>[9]</sup>。发病年龄早、双侧受累及 VHL 错义突变与视力受损严重程度相关,5%~8% 的患者会出现失明或严重视力障碍<sup>[11]</sup>。治疗方式包括激光光凝、冷冻和热疗法。内淋巴囊肿瘤发生于 6%~15% 的 VHL 综合征患者,发病年龄 31 岁左右<sup>[5]</sup>,患者通常会出现耳部充盈、不平衡和听力下降,直径>3 cm 的病变会累及面神经引起面瘫<sup>[10]</sup>。本例患者并无视力下降、听力下降、面瘫等临床症状,目前尚未发现视网膜和内淋巴囊肿瘤。

VHL 综合征的肾脏病变包括良性肾囊肿和肾透明细胞癌。50%~70% 的患者出现双侧多发肾囊肿<sup>[9]</sup>,30% 的患者发生肾透明细胞癌。单纯性肾囊肿通常无症状,慢性肾衰竭的发生率较低。复杂性肾囊肿可能发展为肾实质性肿瘤。双侧肾透明细胞癌和肾囊肿多发生于 30~40 岁<sup>[12]</sup>,高达 70% 的 VHL 综合征患者在 60 岁之前发生肾透明细胞癌。直径<3 cm 的肿瘤

通常不需要干预,直径>3 cm 的肿瘤首选部分肾切除术。本例患者 11 年前曾行肾部分切除术,此次因腰痛复查双肾体积明显增大,已进入规律血液透析治疗,此次入院后行双肾切除。

35%~70% 的 VHL 综合征患者出现胰腺囊肿、浆液性囊腺瘤或胰腺神经内分泌肿瘤<sup>[13]</sup>,12% 以胰腺囊肿为唯一的临床表现<sup>[14]</sup>,8% 神经内分泌肿瘤会变成恶性、转移性肿瘤。肿瘤体积>3 cm,500 天内肿瘤体积增长超过 1 倍提示高肿瘤负荷。胰腺囊肿不需要手术干预,有梗阻症状者需手术治疗。手术切除标准包括肿瘤直径>3 cm、外显子 3 存在致病性变异及肿瘤在 500 天内生长速度加倍<sup>[15]</sup>。本例患者 10 年前曾行胰头切除术,病理检查结果提示为神经内分泌肿瘤。

VHL 综合征是一种罕见的遗传性疾病,特征是肿瘤累及多个器官和系统,需密切监测。通过分子检测对高危人群进行早期诊断,监测疾病进展,可降低早期死亡率。积极的多学科随访、影像学检查和正确的治疗策略可能一定程度延缓 VHL 综合征相关肿瘤的进展,维持器官功能,防止远处转移。

## 参 考 文 献

- [1] Albinana V, Villar K, Mota-Perez M, et al. Propranolol Decreases the Viability and Triggers Apoptosis in Hemangioblastoma Cells from Von Hippel-Lindau Patients[J]. J Mult Scler, 2016, 3(166): 2376-0389.
- [2] Aufforth RD, Ramakant P, Sadowski SM, et al. Pheochromocytoma screening initiation and frequency in von Hippel-Lindau syndrome[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2015, 100(12): 4498-504.
- [3] Poulsen ML, Budtz-Jørgensen E, Bisgaard ML. Surveillance in von Hippel-Lindau disease (VHL) [J]. Clin Genet, 2010, 77(1): 49-59.
- [4] Wilding A, Ingham SL, Lalloo F, et al. Life expectancy in hereditary cancer predisposing diseases: An observational study[J]. J Med Genet, 2012, 49(4): 264-269.
- [5] Maher ER, Neumann HP, Richard S. Von Hippel-Lindau disease: A clinical and scientific review[J]. Eur J Hum Genet, 2011, 19(6): 617-623.
- [6] Richard S, Graff J, Lindau J, et al. Von Hippel-Lindau disease[J]. Lancet, 2004, 363(9416): 1231-1234.
- [7] Kaelin WG Jr. The Von Hippel-Lindau tumour suppressor protein: O2 sensing and cancer[J]. Nat Rev Cancer, 2008, 8(11): 865-873.
- [8] O'Brien FJ, Danapal M, Jairam S, et al. Manifestations of Von Hippel Lindau syndrome: A retrospective national review[J]. QJM, 2014, 107(4): 291-296.
- [9] Chittiboina P, Lonser RR. Von Hippel-Lindau disease[J]. Handb Clin Neurol, 2015, 132: 139-156.
- [10] Shanbhogue KP, Hoch M, Fatterpaker G, et al. Von Hippel-Lindau Disease: Review of genetics and imaging[J]. Radiol Clin North Am, 2016, 54(3): 409-422.
- [11] Lonser RR, Butman JA, Huntuon K, et al. Prospective natural history study of central nervous system hemangioblastomas in von Hippel-Lindau disease: Clinical article [J]. J Neurosurg, 2014, 120(5): 1055-1062.
- [12] Ashouri K, Mohseni S, Tourtelot J, et al. Implications of Von Hippel-Lindau syndrome and renal cell carcinoma[J]. J Kidney Cancer VHL, 2015, 2(4): 163-173.
- [13] Lonser RR, Glenn GM, Walther M, et al. Von Hippel-Lindau disease [J]. Lancet, 2003, 361(9374): 2059-2067.
- [14] Cassol C, Mete O. Endocrine manifestations of von Hippel-Lindau disease[J]. Arch Pathol Lab Med, 2015, 139(2): 263-268.
- [15] Blansfield JA, Choyke L, Morita SY, et al. Clinical, genetic and radiographic analysis of 108 patients with von Hippel-Lindau disease (VHL) manifested by pancreatic neuroendocrine tumors (PNETs) [J]. Surgery, 2007, 142(6): 814-818.

(收稿日期:2021-09-17)

(本文编辑:余晓曼)