

表现为颅内多发血管母细胞瘤的Von Hippel-Lindau综合征1例并文献分析

刘文卿¹, 王運達², 王浩聰², 辛 涛^{3*}

¹山东大学附属省立医院神经外科, 山东 济南

²山东第一医科大学, 山东 济南

³山东大学齐鲁医学院附属千佛山医院神经外科, 山东 济南

收稿日期: 2021年11月6日; 录用日期: 2021年11月25日; 发布日期: 2021年12月9日

摘 要

目的: VHL综合征是一类罕见的遗传性肿瘤综合征, 颅内表现常为多发性中枢神经系统血管母细胞瘤。本文探讨VHL的病因、临床特点、诊断与治疗。方法: 报告本院收住的1例以颅内多发血管母细胞瘤为主要表现的VHL病例, 参考国内外文献, 分析此类病例的临床表现、颅脑占位MR特点、治疗方式及预后。为鉴别VHL综合征与原发颅内血管母细胞瘤提供参考, 减少漏诊。结果: 患者因“查体发现颅内占位2月”入院, 行颅脑MR检查示双侧小脑半球及延髓后部多发异常信号结节影。术后病理示血管母细胞瘤。结论: VHL综合征临床上较为罕见, 常表现为全身多系统肿瘤, 临床上常易漏诊, 颅内占位且由明显症状者首选的治疗措施为外科切除治疗。

关键词

Von Hippel-Lindau综合征, 颅内多发血管母细胞瘤, 诊断, 治疗

Von Hippel-Lindau Syndrome Presenting as Multiple Intracranial Hemangioblastomas: A Case Report and Literature Review

Wenqing Liu¹, Yunda Wang², Haocong Wang², Tao Xin^{3*}

¹Department of Neurosurgery, Shandong Provincial Hospital, Shandong University, Jinan Shandong

²Shandong First Medical University, Jinan Shandong

³Department of Neurosurgery, Shandong Provincial Qianfoshan Hospital, Cheeloo College of Medicine, Shandong University, Jinan Shandong

*通讯作者。

文章引用: 刘文卿, 王運達, 王浩聰, 辛涛. 表现为颅内多发血管母细胞瘤的 Von Hippel-Lindau 综合征 1 例并文献分析[J]. 临床医学进展, 2021, 11(12): 5654-5658. DOI: 10.12677/acm.2021.1112837

Abstract

Objective: Von Hippel-Lindau (VHL) syndrome is a rare hereditary neoplastic syndrome that usually manifests as intracranial multiple hemangioblastomas. This article discusses its causes, clinical features, diagnosis and treatment. **Methods:** This paper reports a case of VHL with multiple intracranial hemangioblastoma as the main manifestation in our hospital. With reference to the literature at home and abroad, the clinical manifestations, MRI characteristics, treatment and prognosis of this kind of case were analyzed. To provide reference for differentiating VHL syndrome from primary intracranial hemangioblastoma and reduce missed diagnosis. **Results:** The patient was admitted to the hospital because “intracranial space occupying was found in physical examination for 2 months”. Brain MR showed multiple abnormal signal nodules in bilateral cerebellar hemispheres and posterior medulla oblongata. Postoperative pathology showed hemangioblastomas. **Conclusion:** VHL syndrome is rare clinically, often manifested as systemic multisystem tumors, which is often missed clinically. Surgical resection is the first choice for patients with intracranial space occupying and obvious symptoms.

Keywords

Von Hippel-Lindau Syndrome, Multiple Intracranial Hemangioblastomas, Diagnosis, Treatment

Copyright © 2021 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 前言

希佩尔-林道(Von Hippel - Lindau, VHL)综合征是一种家族性常染色体显性遗传病,其发病的遗传机制为位于 3p25-26 染色体上的抑癌基因突变。患有 VHL 综合征的个体有罹患各种中枢神经系统、肾脏、肾上腺、胰腺和生殖系统器官的良性和恶性肿瘤的风险[1] [2]。由于该疾病引起的各种类肿瘤的复杂性,其临床诊断、治疗、管理往往是多学科的。本文就我科近期收治的 1 例表现为颅内多发血管母细胞瘤的 VHL 综合征的患者的临床资料及影像学资料进行分析。

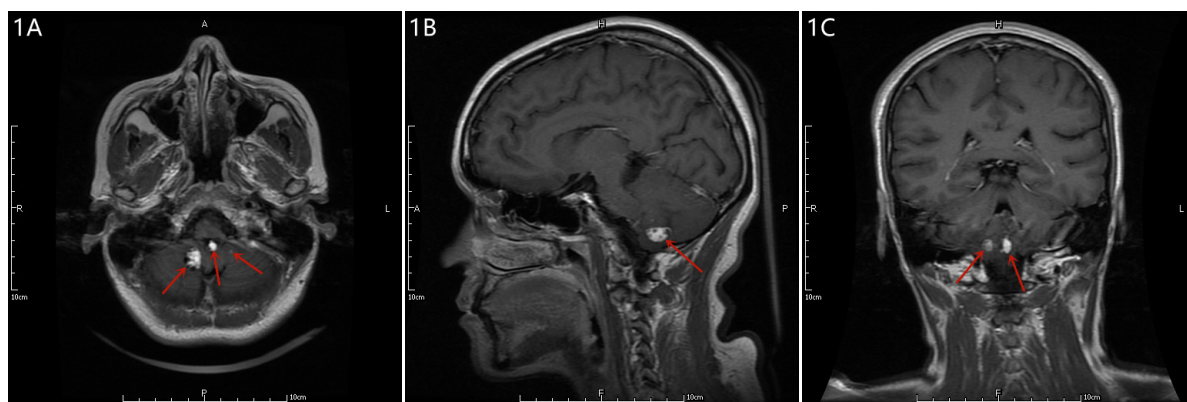
2. 病例资料

患者为 48 岁女性,农民,因“间断头晕、头痛 2 周、查体发现颅内占位 2 月”入院。出院后无明显诱因头晕、头痛,无恶心呕吐,无意识障碍,行颅脑 MR 检查,示:双侧小脑半球及延髓后部多发异常信号结节影,考虑血管母细胞瘤可能。为进一步诊治来我院就诊。患者自发病以来,饮食、睡眠、二便可,体重下降约 5 Kg。病于 2 月前因“双肾占位”于当地医院行肾部分切除术,术后病理示:透明细胞癌。既往糖尿病病史 5 年,血糖控制可。其母亲曾于当地医院诊断为希佩尔-林道(von Hippel-Lindau, VHL)综合征。入院查体: T: 36.8℃ P: 72 次/分 R: 23 次/分 BP: 92/63 mmHg,意识清,精神可,双瞳孔等大等圆,直径约 2.5 mm,对光反射灵敏,颅神经检查未见异常,四肢肌力 V 级,肌张力正常,双侧病理征阴性,双侧指鼻试验、跟膝胫试验欠准确,余无明显阳性体征。入院后于 2020-8-17 强化颅脑 MR 检查: 双侧小脑半球及小脑延髓池见多个大小不一之结节状等长 T1 等长 T2 异常信号灶,右侧小脑

半球较大者约 $1.2 \times 1.5 \times 2.3$ cm, 注入 Gd-DTPA 后呈明显强化, 病灶周边见长 T2 液性信号(图 1)。余实验室检查未见明显异常。术前讨论: 患者颅脑 MR 示双侧小脑及延髓后部占位, 影像学特点考虑血管母细胞瘤, 现有明显头晕、头痛、共济失调症状, 相关术前检查已完善, 建议行颅内占位探查切除术。术中所见: 术中枕鳞部钻孔 1 个, 铣刀铣骨, 骨瓣开颅, 翻开骨瓣后悬吊硬膜, 引入显微镜, 切开硬膜, 稍抬小脑扁桃体可见肿瘤, 呈肉红色, 沿肿瘤边界完整切除肿瘤, 继续查见一枚肿瘤起源于延髓, 切除风险较大, 未予处理。术后病例回示: (小脑)血管母细胞瘤, 核增指数较高。免疫组化: EMA (-), NSE (灶+), CD56 (+), S-100 (+), CD34 (+), GFAP (-), Ki-67 (热点 10%) (图 2)。出院后随访, 头晕、头痛较前减轻, 无其他明显不适, 出院后于 2020-11-2 复查颅脑 MR: 双侧小脑半球肿瘤术后 MR 表现, 第四脑室旁结节较前略减小(图 3)。

3. 讨论

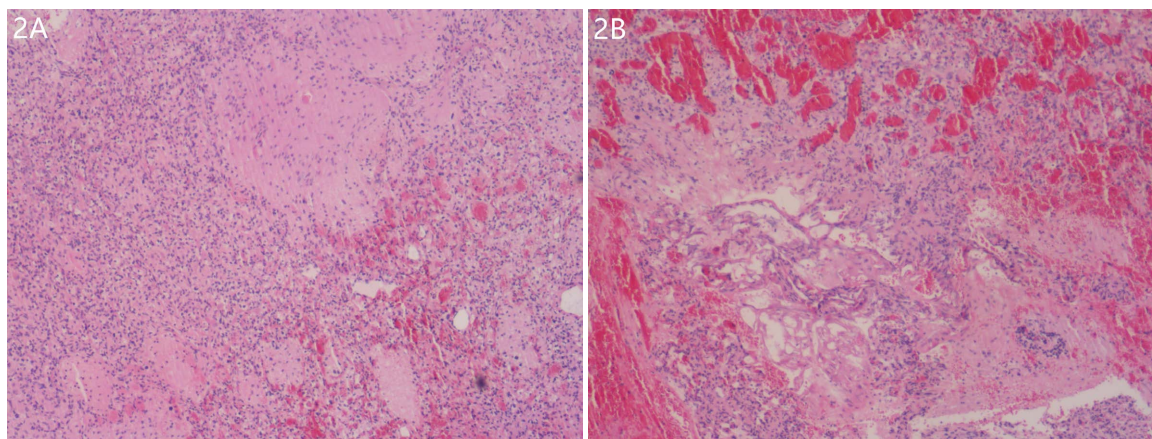
VHL 综合征是一种遗传性多系统癌症综合征, 与 3 号染色体短臂上 3p25-p26 的 VHL 基因的突变有关[1]。该病的发病率约为 1/36,000, 患有 VHL 综合征的患者有罹患各种中枢神经系统、肾脏、肾上腺、



(1A、1B、1C)颅脑 MRT1WI-CE, 双侧小脑半球及小脑延髓池见多个大小不一之结节状等长 T1 等长 T2 异常信号灶, 注入 Gd-DTPA 后呈明显强化(箭头)。

Figure 1. Preoperative magnetic resonance imaging (MRI)

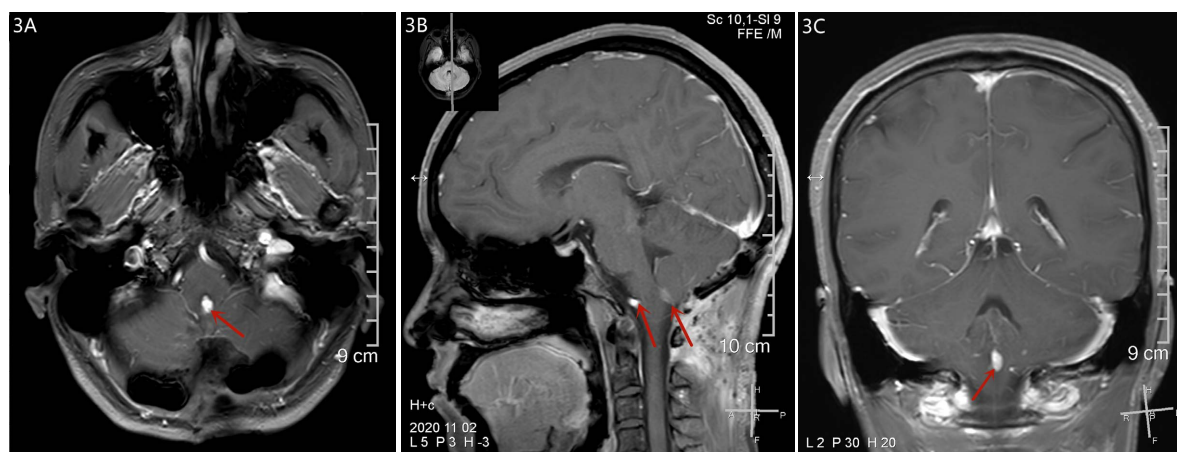
图 1. 术前颅脑 MRI



(2A、2B)血管母细胞瘤, 核增指数较高(5)。

Figure 2. Pathology (Magnification $\times 100$)

图 2. 送检组织病理(放大倍数 $\times 100$)



(3A、3B、3C)颅脑 MRT1WI-CE，双侧小脑半球肿瘤术后 MR 表现，第四脑室结节较前略显减小。

Figure 3. Postoperative magnetic resonance imaging (MRI)

图 3. 术后颅脑 MRI

胰腺和生殖附属器官的良性和恶性肿瘤的风险。对于发生于中枢神经系统的血管母细胞瘤，其各部位占比为：小脑(44%~72%)、脑干(10%~25%)、脊髓(13%~50%)、腰骶神经根(<1%)、小脑幕上(<1%) [2]。据报道[3]，VHL 患者，中位生存期为 49 年，肾细胞癌是死亡的主要原因。因此，对于因中枢神经系统占位而就诊，且无明显其他系统临床表现及本病的家族遗传史的患者，临床上常容易漏诊 VHL 综合征而忽略发生于其他系统的病变。尽早诊断 VHL 综合征，对首发病灶的处理及后期观测，以及对 VHL 综合征导致的其他系统病变的早期筛查有重要意义。

1) 诊断目前临床上对于 VHL 综合征的诊断标准如下：有明确家族史的单发的视网膜血管瘤或中枢神经系统血管母细胞瘤，同时伴有嗜铬细胞瘤，肾癌，胰腺，肝脏，附睾的部位损害之一，即可诊断；没有已知 VHL 综合征遗传病家族史的患者中需具有以下两个或两个以上的特征性病变：① 两个或两个以上的视网膜，脊椎或脑血管母细胞瘤或单一血管母细胞瘤及相关的内脏病变；② 肾细胞癌；③ 肾上腺或肾上腺外嗜铬细胞瘤；④ 不常见的病变，如内淋巴囊肿瘤，附睾或阔韧带乳头状囊腺瘤，或胰腺的神经内分泌肿瘤[4] [5] [6]。但临床上诊断 VHL 综合征常需要结合患者遗传史、病史、临床表现，统筹多系统、多学科的辅助检查等信息。在本病例中，患者母亲曾确诊为 VHL 综合征，既往双肾占位切除术后病理结果为透明细胞癌，且行颅脑 MR 示小脑及延髓多发占位，符合血管母细胞瘤影像学表现，可诊断为 VHL 综合征。对于既往史及家族史不明确的疑似患者，可同时行腹部超声等多系统辅助检查以避免漏诊 VHL 综合征。

2) 诊断对于 VHL 综合征的多系统表现，相应的专科检查不难检出。对于发生在中枢神经系统的占位，在增强 MRI 上，血管母细胞瘤通常表现为大囊性肿瘤，部分患者为实体肿瘤。脊髓血管母细胞瘤常伴有髓腔空洞[7]。Slater [8]在一项地域性研究中表明，当 VHL 综合征表现为小脑血管母细胞瘤时，约 75%的占位表现为跳跃式生长，即表现出生长期和静止期，占位在初期多为结节性，随着占位逐渐增大，多伴有囊肿的出现。此阶段常需要多次行影像学检查以记录囊肿的发展并计划对其进行切除，而应避免行单纯的囊肿引流。肿瘤通常有多个肿瘤生长周期，中间有生长停滞期，许多未治疗的肿瘤可能在几年内保持相同的大小。在确定个别患者的最佳筛选时机和评估治疗的时机和结果时，必须考虑这些特征[6] [9]。本例患者颅内占位为结节性，且出现明显占位症状，故患者来诊时考虑 VHL 综合征引起的颅内血管母细胞瘤可能。

3) 治疗 VHL 综合征患者常涉及多系统占位，目前的治疗方式多以手术切除或放疗为主，但手术治

疗后复发率高,且病灶往往较多难以悉数切除。若占位发生于延髓等特殊部位,手术难度往往较大,难以完全切除且手术风险高。使用立体定向放射治疗(如伽马刀治疗)原发性和复发性直径小于3 cm的血管母细胞瘤,可使肿瘤收缩或停止生长[7]。另有研究[7][10]指出,克拉霉素、蛋白激酶受体抑制剂对本病有一定疗效。

4. 结论

综上,对于中枢神经系统血管母细胞瘤以首表现的患者,其早发症状单一,就诊时缺乏系统检查,对于无明显其他系统临床表现、症状隐匿、无明显家族病史的患者,临床上常易漏诊。临床医生需充分追问病史、家族史,对于疑似该病的患者必要时完善多系统的辅助检查及基因检测。手术是目前最主要的治疗方式,因此施行科学而系统的临床监测,在最佳时机采取适当的手术方式,可进行综合而系统的临床干预以改善预后[8]。

声明

该病例报道已获得病人及家属知情同意。

参考文献

- [1] Latif, F., Tory, K., Gnarra, J., Yao, M., Duh, F.M., Orcutt, M.L., *et al.* (1993) Identification of the von Hippel-Lindau Disease Tumor Suppressor Gene. *Science*, **260**, 1317-1320. <https://doi.org/10.1126/science.8493574>
- [2] Lonser, R.R., Glenn, G.M., Walther, M., Chew, E.Y., Libutti, S.K., Linehan, W.M., *et al.* (2003) von Hippel-Lindau Disease. *The Lancet*, **361**, 2059-2067. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(03\)13643-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(03)13643-4)
- [3] Maher, E.R., Yates, J.R., Harries, R., Benjamin, C., Harris, R., Moore, A.T., *et al.* (1990) Clinical Features and Natural History of von Hippel-Lindau Disease. *The Quarterly Journal of Medicine*, **77**, 1151-1163. <https://doi.org/10.1093/qjmed/77.2.1151>
- [4] 金讯波,王刚刚,王正,夏庆华. VHL 综合征[J]. 泌尿外科杂志(电子版), 2014(1): 48-53.
- [5] 王孟尧,蔡善君. VHL 综合征研究新进展[J]. 临床医药文献电子杂志, 2019, 6(85): 191.
- [6] Huntoon, K. and Lonser, R.R. (2014) Findings from the Natural History of Central Nervous System Hemangioblastomas in von Hippel-Lindau Disease. *Neurosurgery*, **61**, 159-162. <https://doi.org/10.1227/NEU.0000000000000384>
- [7] Richard, S. (2003) von Hippel-Lindau Disease: Recent Advances and Therapeutic Perspectives. *Expert Review of Anticancer Therapy*, **3**, 215-233. <https://doi.org/10.1586/14737140.3.2.215>
- [8] Slater, A., Moore, N.R. and Huson, S.M. (2003) The Natural History of Cerebellar Hemangioblastomas in von Hippel-Lindau Disease. *American Journal of Neuroradiology*, **24**, 1570-1574.
- [9] Wanebo, J.E., Lonser, R.R., Glenn, G.M. and Oldfield, E.H. (2003) The Natural History of Hemangioblastomas of the Central Nervous System in Patients with von Hippel-Lindau Disease. *Journal of Neurosurgery*, **98**, 82-94. <https://doi.org/10.3171/jns.2003.98.1.0082>
- [10] Ma, X., Jing, Y., Liu, Y. and Yu, L. (2019) Effect of Clarithromycin in von Hippel-Lindau Syndrome: A Case Report. *Journal of International Medical Research*, **47**, 973-981. <https://doi.org/10.1177/0300060518792368>