

VHL 综合征的临床表现与影像学表现(附 1 例报道及文献复习)

李江涛, 谢晓东, 王朝华, 阎庆, 陈军法

【中图分类号】R 【文献标识码】D 【文章编号】1000-0313(2007)02-0209-02

Von Hippel-Lindau 综合征是一种常染色体显性遗传性疾病, 较为罕见, 笔者发现 1 例, 现报道如下。

病例资料 患者, 男, 44 岁, 双肾多发性错构瘤 7 年, 右肾多发性错构瘤全切术后 3 月入院。七年前体检发现双肾多发性错构瘤, 入院前三月因右肾错构瘤破裂出血行右肾全切术, 术后病理诊断: 右肾透明细胞癌。为进一步治疗, 再次入院。既往史: 患者 28 岁时因视网膜病变而双目失明, 35 岁时因右小脑占位性病变(图 1、2)行手术治疗。术后病理诊断: 血管母细胞瘤。患者的父亲、两个弟弟、一个妹妹死于肝癌, 一个弟弟 31 岁时发现小脑血管母细胞瘤行手术治疗。入院查体: 神志清楚, 双目失明, 右枕部有一手术疤痕, 腹软, 右肾区有一手术疤痕, 双侧肾区未扪及明显包块, 无叩痛, 小便正常。

彩超: 左肾形态不规则, 左肾上、下极可见多个大小不等的低回声团块, 境界较清, 向肾外突出, 右肾未见显示。**头颅 CT:** 双眼视网膜钙化, 右小脑术后改变(图 3)。腹部螺旋 CT 平扫及增强扫描: 右肾切除术后改变, 左肾形态不规则, 左肾上、下极可见多个大小不等的低密度肿块影, 最大的约 5.0 cm×5.0 cm; 增强扫描示肿块与正常肾组织分界清楚, 肿块明显均匀强化(图 4~6), 肝左叶内侧段小囊肿。肾图: 左肾功能未见异常, 右肾缺如。入院后行左肾错构瘤造影及栓塞术。结合临床、病史以及影像学表现综合诊断为 Von Hippel-Lindau 综合征。

讨论 Von Hippel-Lindau 综合征是一种常染色体显性遗传病, 其命名源于 Von Hippel 和 Lindau。Von Hippel 于 1895 年首先报道了家族性视网膜血管瘤病, 此后 1926 年 Lindau 又报道了家族性视网膜血管瘤同时伴小脑和腹腔脏器病变的病例, 因而被称为 Von Hippel-Lindau 综合征, 它的发生率约为 1/360000~1/500000^[1]。

Von Hippel-Lindau 综合征表现为发生于神经系统或视网

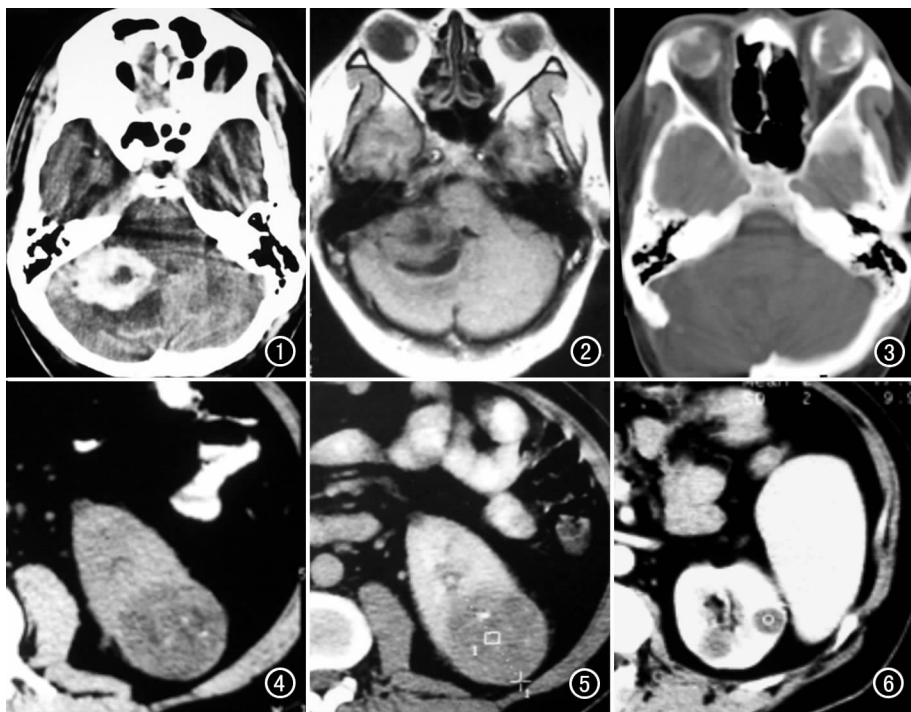


图 1 CT 增强示右侧小脑半球占位性明显, 有明显强化, 中央囊变区无明显强化, 考虑右侧小脑半球血管母细胞瘤。图 2 MR T₁WI 示右侧小脑半球占位性病变呈等、低信号, 脑干受压变形。图 3 CT 平扫示双眼视网膜钙化, 右侧小脑术后改变。图 4 CT 平扫示左肾上极可见一低密度肿块影。图 5 增强扫描示左肾上极肿块轻度强化。图 6 CT 增强示左肾多发错构瘤, 强化较明显。

膜的血管母细胞瘤、肾脏透明细胞癌、嗜铬细胞瘤、错构瘤、以及肝脏、肾脏、胰腺、附睾等器官的多发性囊肿或肿瘤。家族性血管母细胞瘤是 Von Hippel-Lindau 的标志^[2], 其中小脑的血管母细胞瘤和肾脏透明细胞癌常为本病最常见的致死原因^[3], Von Hippel-Lindau 综合征的患者平均寿命是 49 岁。

Von Hippel-Lindau 综合征是由 Von Hippel-Lindau 基因突变所引起^[4]。Von Hippel-Lindau 基因是一个抑癌基因, 位于染色体 3P25 区, 编码一种含有 214 氨基酸, 分子量为 30 ku 的细胞蛋白。Von Hippel-Lindau 编码的蛋白参与构成一种多蛋白复合体, 可以负性调节低氧诱导的如血管内皮生长因子(VEGF)等相应 mRNA 的表达^[5]。Von Hippel-Lindau 基因的突变可造成该蛋白功能丧失, VEGF 表达升高而发生血管母细胞瘤。Von Hippel-Lindau 基因突变事件主要局限于基因内突变的第一次打击(点突变、微缺失等)和第二次打击, 第二次打击引起更大的缺失或有丝分裂的重组事件, 导致杂合性丢失和甲基化。Von Hippel-Lindau 基因在 Von Hippel-Lindau 病中突

作者单位: 610041 成都, 四川大学华西医院放射科

作者简介: 李江涛(1976-), 男, 四川芦山人, 医师, 硕士研究生, 主要从事放射诊断与介入治疗工作。

通讯作者: 谢晓东 E-mail: xiaodong_1962@163.com

变率为 75%^[6]。

Von Hippel-Lindau 病的临床诊断标准是 Melmon 等^[7]在 1964 年提出,后由 Maher 等^[8,9]补充完善。其标准是:①多发性视网膜或小脑血管母细胞瘤;②有明确家族史的单发性视网膜或小脑血管母细胞瘤或有嗜铬细胞瘤合并肾脏、胰腺、附睾肿(或肿瘤)。凡符合两者之一临床均可诊断为 Von Hippel-Lindau 病。但严格的诊断标准应包括发现 Von Hippel-Lindau 基因异常。随着基因研究的进展,Glasker 等^[10]于 1999 年修正标准:患者存在中枢神经系统血管母细胞瘤,以及①视网膜血管瘤、肾细胞癌、嗜铬细胞瘤或附睾腺瘤;或②任何一级亲属表现 Von Hippel-Lindau 病的损害;或③基因检查结果阳性。本例患者没有查 Von Hippel-Lindau 基因,但其 28 岁时因视网膜病变而双目失明,35 岁时因右小脑血管母细胞瘤手术,43 岁右肾透明细胞癌破裂出血行右肾全切术,其父、两个弟弟及一个妹妹死于肝癌,一个弟弟曾因小脑血管母细胞瘤手术治疗,符合 Von Hippel-Lindau 病的临床诊断标准。

Von Hippel-Lindau 综合征呈常染色体显性遗传,患者的子女有 50% 的机率发病。该病能侵犯多个系统,部分病变症状隐匿,发病较晚;部分患者遗传外显率呈不完全或表现度有变异,常与临床所见不一致。因此凡确诊为 Von Hippel-Lindau 综合征的患者,应对其家族成员进行长期随访并定期全面体检,以尽早发现可能患病者,予以治疗。本组中已对该患者及其家属行长期随访。

影像检查对该病的诊断有重要价值^[11,12]。MRI 对小脑及中枢系统血管母细胞瘤有优势,主要表现为小脑及中枢系统的囊状结节混合或单纯囊性、单纯实质性病变,前者多见,囊性和实质性磁共振信号不同,与其它小脑肿瘤鉴别要点为病灶周围、实体内较多异常紊乱的流空血管。多层螺旋 CT 以及动态增强扫描对胰腺、肝脏、肾脏占位有优势。其他病变(眼球病变、附睾病变等)应根据不同情况选择检查方法。同时医学影像学在追踪监测、发现新病灶和并发症上也起着重要作用:经过影像学详细检查,可以发现患者目前尚有病灶、病灶数目、并发病的危险程度;Peter 等^[13]研究表明,Von Hippel-Lindau 病有其自然发展规律。Von Hippel-Lindau 病变发展曲线是随年龄增长而变化的,即最早出现视网膜血管母细胞瘤,紧接着是小脑血管母细胞瘤,肾细胞癌出现较迟,这些病变的平均发病年龄分别是 25 岁,29 岁和 37 岁^[8,14]。本例患者的病变发展符合上述规律。所以根据疾病发展规律,可以有意识有目的用不同的影象手段监测新病灶是否出现。并且督促和实施对患者家属的扫描检查,确定有无未引起注意的病灶存在。

由于 Von Hippel-Lindau 综合征临床表现多样,以致常造成漏诊。临床上根据患者的症状、体征和 B 超、CT 及 MRI 等

影像学检查做出诊断时,病情已非早期,患者预后常较差。所以对于该病早期诊断和治疗显得尤为重要,目前临床应做到的是尽早发现肿瘤,彻底切除,肿瘤是良性,或虽属恶性,尚无播散,预后还是比较好的。随着基因研究的不断深入,产前基因诊断,预防和产后基因治疗提供了新的途径和良好的应用前景。

参考文献:

- [1] Willian AH, Vernon W, Roswel E. Von Hippel-Landau Disease [J]. Arch Intern Med, 1976, 136(4): 769-777.
- [2] Chauveau D, Duvic C, Chretien Y, et al. Renal Involvement in von Hippel-Lindau Disease [J]. Kidney Int, 1996, 50(3): 944.
- [3] Maher ER, Yates JR, Harries R, et al. Clinical Feature and Nature Hiatory and Von Hippel-Lindau Disease [J]. Quaterly J Med, 1990, 77(11): 1151-1163.
- [4] Linehan WM, Lerman MI, Zbar B, et al. Identification of the von Hippel-Lindau (VHL) Gene [J]. JAMA, 1995, 273(7): 564.
- [5] Siemeiter G, Weindel K, Mohrs K, et al. Reversion of Deregulated Expression of Vascular Endothelial Growth Factor in Human Reral Carcinoma Cells by von Hippel-Lindau Tumor Suppressor Protein [J]. Cancer Res, 1996, 56(12): 2299.
- [6] 杜围, 关志忱. VHL 综合征基因研究进展 [J]. 罕少疾病杂志, 2005, 12(1): 28-30.
- [7] Melmon KL, Rosen SW. Lindau's Disease [J]. Am J Med, 1964, 36(4): 595-617.
- [8] Maher ER, Yates JRW, Harries R, et al. Temporal Sequence [J]. QJ Med, 1990, 77(1): 51-63.
- [9] Maher ER, Iselius L, Yates JRW, et al. von Hippel-Lindau Disease; a Genetic Study [J]. J Med Genet, 1991, 28(5): 443-447.
- [10] Glasker S, Bender BU, Apel TW, et al. The Impact of Molecular Genetic Analysis of the VHL Gene in Patients with Haemangioblastomas of the Central Nervous System [J]. J Neurosurg Psychiatry, 1999, 67(6): 758-762.
- [11] 何雁, 戴建平, 高培毅, 等. von Hippel-Lindau 病的神经影像学罕见表现及鉴别诊断 [J]. 中国医学影像技术, 2000, 16(10): 836-838.
- [12] 祁吉. 医学影像学的进展对临床医学的影响 [J]. 中国 CT 和 MRI 杂志, 2003, 1(1): 1-5.
- [13] Peter L, Choyke PL, Gladly M, et al. Von Hippel-Lindau Disease: Genetic Clinical and Imaging Features [J]. Radiology, 1995, 194(3): 629-635.
- [14] Marts CH. Von Hippel-Lindau Disease; a Genetic Condition Predisposing Tumor Formation [J]. Oncol Nurs Forum, 1991, 18(4): 545-551.

(收稿日期: 2006-07-19)