

# Von Hippel-Lindau 综合征的内脏病变

陈军法 综述 陈卫霞 审核

【中图分类号】R442.8 【文献标识码】A 【文章编号】1000-0313(2007)10-1122-03

Von Hippel-Lindau 综合征(VHL)是一种常染色体显性遗传的家族性多系统肿瘤综合征,该病少见,临床表现多样化,涉及多个系统,诊断较为困难。特别是以内脏病变为首发表现时极易误诊、漏诊。本文就其相关内脏病变包括胰腺、肾脏、肾上腺、附睾或子宫阔韧带病变的临床特点及影像学表现作一综述。

## VHL 综合征概况

VHL 综合征又名 von Hippel-Lindau 病,视网膜-中枢神经血管瘤病,家族性血管网织细胞瘤等,是斑痣性错构瘤的一种主要类型。它有明显的遗传倾向,属常染色体显性遗传病,其致病基因位于第三号染色体短臂 3p25~26 上<sup>[1]</sup>。病变以中枢神经系统血管母细胞瘤、视网膜血管母细胞瘤及内脏多发囊肿和肿瘤为特点。本病的发病率为 1/36000,65 岁之前外显率超过 90%<sup>[2]</sup>,平均发病年龄 26.3~30.9 岁。如不治疗,自然死亡年龄在 50 岁以前,最常见的死亡原因是小脑血管母细胞瘤的合并症或肾细胞癌转移<sup>[3]</sup>。

VHL 基因的缺失、突变是 VHL 综合征发生的根本原因<sup>[4]</sup>。其发生符合 Knudson 提出的肿瘤“二次打击”学说。患者从双亲那儿遗传了一条有缺陷的 VHL 基因,当位于易感器官的另一条野生型的 VHL 基因也发生突变,双等位基因失活可导致肿瘤的发生。常见的肿瘤包括中枢神经系统(小脑、脑干、脊髓)及视网膜的血管母细胞瘤、肾囊肿及肾细胞癌、胰腺囊肿及胰腺瘤、嗜铬细胞瘤、附睾或子宫阔韧带乳头状囊腺瘤等<sup>[2-4]</sup>。

## 诊断与分型

VHL 综合征的诊断有临床诊断和基因诊断两方面。较公认的临床诊断标准为:如果有视网膜或中枢神经系统血管母细胞瘤家族史,有一个血管母细胞瘤或内脏病变(肾肿瘤,胰腺肿瘤或囊肿,嗜铬细胞瘤,附睾或子宫阔韧带乳头状囊腺瘤),即可作出 VHL 综合征的诊断。对没有明确家族史的孤立病例,需要患有两个或多个血管母细胞瘤,或一个血管母细胞瘤和一个或多个内脏病变方可确诊<sup>[5]</sup>。临床表现不典型者,需进行 VHL 基因检测。基因诊断,即 VHL 基因分析被认为是诊断 VHL 综合征的金标准<sup>[6]</sup>。

VHL 基因突变的形式和部位不同会产生不同的致病倾向。根据表现型的特点将 VHL 综合征分为两类:VHL-1 型不伴有嗜铬细胞瘤;VHL-2 型伴有嗜铬细胞瘤,后者又进一步分

为 3 种:VHL-2 A 包括嗜铬细胞瘤,但不包括肾细胞癌;VHL-2 B 包括嗜铬细胞瘤和肾细胞癌;VHL-2 C 仅含有嗜铬细胞瘤<sup>[2,4,7]</sup>。

## VHL 综合征的内脏病变

### 1. 胰腺病变

约 35%~70% 的 VHL 综合征患者可发生胰腺病变,病变类型主要包括胰腺囊肿、浆液性囊腺瘤、神经内分泌肿瘤,胰腺癌和转移癌少见<sup>[8-12]</sup>。胰腺囊肿最多见,常为多发,可布满整个胰腺,约 40% 的病例可见囊壁细小钙化<sup>[8,13]</sup>。多数患者无临床症状或仅轻度腹部不适,极少数病例可出现占位性病变的并发症:包括胆道梗阻,胰腺炎或内外分泌功能障碍<sup>[8]</sup>。胰腺多发囊肿对于诊断 VHL 综合征比较特异,USG、CT、MRI 具有同等的诊断价值,表现为散在分布于胰腺的无强化囊状液性病灶<sup>[9]</sup>。

浆液性囊腺瘤(微囊腺瘤)可单发或多发,可累及胰腺各部。肿瘤为良性,由多房小囊组成,囊腔之间散在星状纤维结缔组织瘢痕。临床常无明显症状,较大肿瘤可引起局部疼痛、胆道梗阻症状,广泛的微囊腺瘤可引起正常的腺体减少、胰腺功能降低而发生糖尿病<sup>[14]</sup>。CT 和 MRI 是发现囊腺瘤的最好方法。浆液性囊腺瘤表现为边界清楚的分叶状囊实性肿物,CT 或 MRI 显示病变由多个直径小于 2cm 的子囊构成,越靠近肿瘤的边缘,子囊越大。囊液在 CT 上为低密度,在 MRI 成像上 T<sub>1</sub>WI 呈低信号,T<sub>2</sub>WI 呈高信号,小囊之间可见肿瘤的实性部分和纤维间隔,有时可见中心星状瘢痕,偶有钙化,增强扫描肿瘤的实性部分和纤维间隔可强化。中心星状瘢痕钙化是本病的特征,以 CT 显示最敏感<sup>[10]</sup>。微囊腺瘤在影像上有时需与多发簇状囊肿鉴别。

胰岛细胞瘤的发生率约为 8%~17%<sup>[2]</sup>,好发于胰头部,多数为无功能性且生长缓慢,可伴有钙化,大于 3cm 的肿瘤常出现坏死、囊变区,具有恶变倾向<sup>[10,11]</sup>。胰岛细胞瘤多为富血供肿瘤,MSCT 灌注检查呈高血流量、高血容量特点。腹部三期增强扫描呈明显均一强化,且持续时间较长,尤其门脉期或延迟期仍然呈中等或明显强化是其重要征象<sup>[15]</sup>;若肿瘤伴有坏死、囊变时,则呈不均匀强化或环状强化。若发现肝转移,局部淋巴结肿大,则为恶性。胰岛细胞瘤在 MRI 上表现为 T<sub>1</sub>WI 略低信号,T<sub>2</sub>WI 高信号,脂肪抑制 T<sub>1</sub>WI 可增加肿瘤与正常胰腺的信号对比。近几年来,薄层快速增强 MRI 扫描、MSCT 灌注成像及薄层图像重建等技术的应用,更有利于病灶的检出和定性诊断<sup>[10,12,15]</sup>。

胰腺癌罕见,一旦发生则预后较差。与多发性囊肿或囊腺瘤并存时诊断困难<sup>[16]</sup>。MSCT 扫描为首选方法,MSCT 薄层多

作者单位:610041 成都,四川大学华西医院放射科

作者简介:陈军法(1978-),男,浙江人,硕士研究生,主要从事腹部影像诊断工作。

期扫描结合后处理技术能清楚显示肿瘤大小、形态,区分肿瘤与正常胰腺、肿瘤与周围血管之间的关系。增强动脉期扫描正常胰腺实质明显强化,其内低密度肿块影为胰腺癌的典型表现。

## 2. 肾脏病变

肾脏病变主要包括肾囊肿及肾细胞癌。VHL 综合征患者 50%~75% 有肾囊肿,28%~45% 可伴发肾细胞癌,两种病变常混合存在<sup>[17,18]</sup>。肾血管瘤、腺瘤、血管平滑肌脂肪瘤少见。肾脏病变的发生一般晚于脑和眼底病变,平均发病年龄 39 岁<sup>[17]</sup>。VHL 综合征的肾囊肿分为单纯性肾囊肿、复杂性肾囊肿和恶性囊肿(囊性肾癌)<sup>[10]</sup>。单纯性肾囊肿,常表现为双侧性、多发性,偶可类似多囊肾改变,但很少导致慢性肾功能衰竭或肾性高血压。复杂性肾囊肿为较多合并症的肾囊肿,认为可能是肾癌的前体,需密切随访观察<sup>[10,12]</sup>。如随访发现囊肿增大并伴有囊内或囊壁可疑病变时应考虑恶性囊肿(囊壁肾癌)的可能<sup>[19]</sup>。

肾细胞癌是 VHL 综合征患者最主要直接死亡原因之一。与散发性肾癌相比,VHL 综合征的肾癌发病年龄较早,常双侧多中心发生,常伴有多发性肾囊肿,病理类型均为分级较低的透明细胞癌,肿瘤生长缓慢,较晚发生转移<sup>[11,12,18,20]</sup>。

多数肾脏病变可通过影像学检查发现。CT,尤其是薄层 MSCT 扫描,是 VHL 综合征患者肾脏病变首选的诊断和随访方法,USG、MRI 次选。单纯囊肿易于诊断,伴有并发症(囊内出现碎屑、絮状物及凝血块)的囊肿有时诊断困难,需要随访。有作者认为 VHL 患者肾脏内的实质性病灶在诊断明确之前均应怀疑恶性<sup>[16]</sup>。囊性肾癌的典型征象表现为囊壁、间隔不规则增厚,有壁结节、钙化,增强后实质部分早期不均匀强化<sup>[12]</sup>。典型的肾细胞癌平扫通常为不均匀低密度,其中无脂肪密度,边界不清;增强扫描呈不均匀强化;若出现静脉癌栓、淋巴结转移则诊断更加明确。约 30%~50% 出现症状的肾癌病例已有淋巴结转移。

## 3. 嗜铬细胞瘤

嗜铬细胞瘤(phaeochromocytomas,PHEO)在 VHL 家族中发生率为 10%~20%<sup>[2]</sup>。在有的家族中 PHEO 是 VHL 综合征的主要病变。Neumann 等研究发现单纯的 PHEO 实际有 19.5% 是 VHL<sup>[21]</sup>。VHL 综合征 PHEO 多数位于肾上腺内,少数位于腹主动脉旁、肾门、肠系膜根部等。组织学上与散发的 PHEO 相同,但具有早发、双侧多灶、恶性率低的特点<sup>[22,23]</sup>。发病平均年龄为 28 岁,最早为 5 岁<sup>[22]</sup>;约 50%~80% PHEO 为双侧;约 5% 为恶性<sup>[23]</sup>。PHEO 的临床表现和血、尿生化改变主要取决于肿瘤的内分泌功能。与散发性 PHEO 相比,VHL 综合征 PHEO 患者临床表现较轻,但其特性常不可预测,良性可以变为恶性,无症状 PHEO 可以突然危及生命。约 5% VHL 患者死于 PHEO 引起的恶性高血压<sup>[22]</sup>。PHEO 的定位诊断主要依靠影像学检查(USG、CT、MRI、<sup>131</sup>I-SPECT、PET/CT),以 CT 增强扫描为首选,且检查范围应包括全腹。当 CT 鉴别诊断困难时,MRI、<sup>131</sup>I-SPECT、PET/CT 检查有助于进一步确诊<sup>[24]</sup>。嗜铬细胞瘤 CT 平扫以低等密度为主,增强扫描有

明显强化,较大肿瘤由于中心缺血坏死而呈液化囊变区,少数可有出血及钙化。肿瘤囊性变和实体部分明显强化是其特征性的 CT 表现。MRI 检查最佳成像序列是增强前 T<sub>2</sub> 脂肪抑制序列,T<sub>1</sub> WI 平扫及增强后脂肪抑制序列。肿瘤实体部分 T<sub>1</sub> WI 信号强度类似于肝实质,T<sub>2</sub> WI 呈明显高信号,Gd-DTPA 增强后肿瘤实体部分明显强化,以上影像学特点可与肾上腺腺瘤和转移癌相鉴别。此外,MSCT 三维成像、MRI 有助于明确肿瘤与周边器官、大血管的毗邻关系,对制定手术方案至关重要。

## 4. 附睾乳头状囊腺瘤

25%~60% 男性 VHL 综合征患者可出现附睾乳头状囊腺瘤(papillary cystadenoma of the epididymis,PCE)<sup>[2]</sup>,可单侧或双侧发生,双侧病灶对 VHL 综合征的诊断具有特征性。PCE 为良性肿瘤,来源于附睾的输出管,多发生在附睾的头部,大小多在 2~3cm。临床表现为无痛性阴囊肿块,少数有轻微疼痛,往往在体检时发现,病程可很长。部分患者伴有附睾输出管慢性梗阻可导致不育<sup>[25]</sup>。较大的 PCE 可引起同侧睾丸压迫性萎缩<sup>[26]</sup>。USG 是诊断和随访该病的首选方法,表现为附睾头部、睾丸实质之外低回声占位,边界清晰,CDFI 无血流信号。MRI 上表现为少许实性成分的囊性病灶<sup>[27]</sup>。当 PCE 合并有肾细胞癌时,不可误诊为肾细胞癌的附睾转移。女性患者则可发生子宫阔韧带囊腺瘤<sup>[2]</sup>,影像学和组织学表现与 PCE 类似。

VHL 综合征是一种常染色体显性遗传病,累及多个器官,以内脏病变为首发表现者并不少见。认识 VHL 综合征的内脏病变,熟悉其病变类型和相应的影像学表现,有利于疾病的早期、全面的诊断和治疗,改善预后。同时也应注意对患者亲属行定期检查,以及时发现异常。影像学检查是该病诊断、监测、发现新病灶和并发症的重要手段。

## 参考文献:

- [1] Latif F, Tory K, Gnarr J, et al. Identification of Von Hippel-Lindau Disease Tumor Suppressor Gene [J]. Science, 1993, 260 (5112): 1317-1320.
- [2] Lonser RR, Glenn GM, Walther M, et al. von Hippel-Lindau Disease [J]. Lancet, 2003, 361 (9374): 2059-2067.
- [3] Shuin T, Yamazaki I, Tamura K, et al. Recent Advances in Ideas on the Molecular Pathology and Clinical Aspects of von Hippel-Lindau Disease [J]. Int J Clin Oncol, 2004, 9 (4): 283-287.
- [4] Eamonn RM. von Hippel-Lindau Disease [J]. Current Molecular Medicine, 2004, 4 (8): 833-842.
- [5] Maher ER, Iselius L, Yates JRW, et al. von Hippel-Lindau Disease: a Genetic Study [J]. J Med Genet, 1991, 28 (7): 443-447.
- [6] Hes FJ, Lips CJ, Van der Luijt RB. Molecular Genetic Aspects of Von Hippel-Lindau (VHL) Disease and Criteria for DNA Analysis in Subjects at Risk [J]. Neth J Med, 2001, 59 (5): 235-243.
- [7] Hws F, Zewald R, peeters T, et al. Genotype-phenotype Correlations in Families with Deletions in the von Hippel-Lindau (VHL) Gene [J]. Hum Genet, 2000, 106 (4): 425-431.
- [8] Eras M, Yenigun M, Acar C, et al. Pancreatic Involvement in Von Hippel-Lindau Disease [J]. Indian J Cancer, 2004, 41 (4): 159-161.
- [9] Elli L, Buscarini E, Portugalli V, et al. Pancreatic Involvement in von Hippel-Lindau Disease: Report of Two Cases and Review of

- the Literature[J]. Am J Gastroenterol, 2006, 101(11): 2655-2658.
- [10] Tauoli B, Ghouadni M, Correias JM, et al. Spectrum of Abdominal Imaging Findings in Von Hippel-Lindau Disease[J]. Am J Roentgenol, 2003, 181(4): 1049-1054.
- [11] Marcos HB, Libutti SK, Alexander HR, et al. Neuroendocrine Tumors of the Pancreas in Von Hippel-Lindau Disease; Spectrum of Appearances at CT and MR Imaging with Histopathologic Comparison[J]. Radiology, 2002, 225(3): 751-758.
- [12] Tattersall DJ. Von Hippel-Lindau Diseases; MRI of Abdominal Manifestations[J]. Clin Radiol, 2002, 57(2): 85-92.
- [13] Hammel PR, Vilgrain V, Terris B, et al. Pancreatic Involvement in von Hippel-Lindau Disease[J]. Gastroenterology, 2000, 119(4): 1087-1095.
- [14] Mukhopadhyay B, Sahdev A, Monson JP, et al. Pancreatic Lesions in Von Hippel-Lindau Disease[J]. Clin Endocrinol, 2002, 57(5): 603-608.
- [15] Wang DQ, Zeng MS, Rao SX, et al. MRI Diagnosis of Pancreatic Neuroendocrine Tumors[J]. J Clin Radiol, 2006, 25(1): 45-48.
- [16] Torreggiani WC, Keogh C, Al-Ismail K, et al. von Hippel-Lindau Disease; a Radiological Essay[J]. Clinical Radiology, 2002, 57(8): 670-680.
- [17] Choyke PL, Glenn GM, Walther MM, et al. von Hippel-Lindau Disease; Genetic, Clinical, and Imaging Features[J]. Radiology, 1995, 194(3): 629-642.
- [18] Choyke PL, Glenn GM, Wather MM, et al. Hereditary Renal Cancers[J]. Radiology, 2003, 226(1): 33-46.
- [19] Poston CD, Jaffe GS, Lubensky IA, et al. Characterization of the Renal Pathology of a Familial form of Renal Cell Carcinoma Associated with von Hippel-Lindau Disease; Clinical and Molecular Genetic Implications[J]. J Urol, 1995, 153(1): 22-26.
- [20] Kim KA, Choi JW, Park CM, et al. Unusual Renal Cell Carcinomas; a Pictorial Essay[J]. Abdominal Imaging, 2006, 31(2): 154-163.
- [21] Neumann HPH, Wiestler OD. Clustering of Features of von Hippel Lindau Syndrome; Evidence for a Complex Genetic Locus[J]. Lancet, 1991, 337(8479): 1052-1054.
- [22] Opocher G, Conton P, Schiavi F, et al. Pheochromocytoma in von Hippel-Lindau Disease and Neurofibromatosis type 1[J]. Familial Cancer, 2005, 4(1): 13-16.
- [23] Walther MM, Reiter R, Keiser HR, et al. Clinical and Genetic Characterization of Pheochromocytoma in von Hippel-Lindau Families; Comparison with Sporadic Pheochromocytoma Gives Insight into Matural History of Pheochremocytoma[J]. J Urol, 1999, 162(3 pt 1): 659-664.
- [24] Lenders JW, Eisenhofer G, Mannelli M, et al. Phaeochromocytomas[J]. Lancet, 2005, 366(9486): 665-675.
- [25] Caballero MMC, Cuesta AJA, Amat VI, et al. Papillary Cystadenoma of the Epididymis; Report of 2 New Cases[J]. Arch Esp Urol, 2003, 56(3): 297-299.
- [26] 周文泉, 高建平, 吴波, 等. 附睾乳头状囊腺瘤伴睾丸萎缩 1 例报告[J]. 中华男科学, 2003, 9(5): 389-390.
- [27] Gong J, Xu J. Imaging Manifestations of von Hippel-Lindau Disease (Report of 3 Cases)[J]. Chin Med J, 2005, 118(6): 519-522.

(收稿日期: 2006-10-23)

## 2007 年中法放射学大会通知

中国医师协会、中国医师协会放射医师分会、法国放射协会和欧洲肿瘤预防协会联合主办的“2007 年中法放射学大会”定于 2007 年 11 月 9—12 日在上海召开。

大会内容有腹部/消化系统影像学、神经系统影像学、胸部/心血管系统影像学、骨骼/肌肉运动损伤影像学、乳腺影像学、泌尿生殖系统影像学、儿科影像学和介入影像学等, 欢迎广大医师积极参与。

大会语言为汉语和法语, 会议期间全程配备同声传译设备。大会结束经考核合格将授予国家 I 类继续教育学分证书, 欢迎各位同仁及医药企业出席。详情请登录大会官方网站 [www.cfcr.net.cn](http://www.cfcr.net.cn)。

大会组委会联系方式: 中国医师协会事业发展部 联系人: 王韬 原文浩

地址: 100711 北京市东城区东四西大街 46 号

电话: 010-85115290 65264058 传真: 010-65237764 65279534

电子邮件: [wangtao@clinicenglish.net](mailto:wangtao@clinicenglish.net)

(中华医学会放射学分会)