

Von Hippel-Lindau 病脊髓血管母细胞瘤 2 例报告

Von Hippel-Lindau disease with spinal cord hemangioblastomas: 2 cases report

潘 丹, 陈大勇, 黄庆华

(中南大学湘雅医学院附属株洲医院脊柱外科 412000 湖南省株洲市)

doi: 10.3969/j.issn.1004-406X.2019.12.13

中图分类号: R739.42 文献标识码: B 文章编号: 1004-406X(2019)-12-1137-05

Von Hippel-Lindau 病简称 VHL 病, 是 VHL 抑癌基因突变引起的一种常染色体显性遗传病。1904 年, 德国眼科医生 Von Hippel 首次报道 2 例罕见的有家族遗传病史的视网膜血管母细胞瘤(hemangioblastomas, HBs)病例^[1]。1927 年, Arvid Lindau 指出该病具有遗传性, 还可同时累及肾和胰腺^[2]。1964 年, Melmon 和 Rosen 首次将中枢神经系统 HBs 合并肾脏或胰腺囊肿、嗜铬细胞瘤、肾癌以及外皮囊腺瘤等疾病正式命名为“Von Hippel-Lindau 病”, 简称 VHL 病^[3]。中枢神经系统 HBs 是 VHL 病最常见的肿瘤, 可发生于小脑、脑干、脊髓、马尾神经或幕上区。VHL 病脊髓 HBs 发病率非常低, 我们收治 2 例 VHL 病脊髓 HBs 患者, 报道如下。

病例 1 男性, 36 岁, 汉族, 海南省人, 就诊时从事盲人按摩师职业。2004 年首次在外院行 T2-3 椎管内肿瘤切除手术。2005 年开始出现双眼视力下降, 目前双目已经完全失明。2009 年在外院行右肾肿瘤切除手术。2010 年在外院行左肾肿瘤切除手术。2016 年 6 月在我院行小脑肿瘤切除手术, 术后病理检查符合 HBs(图 1)。2018 年 10 月 3 日再次因腰痛伴双下肢放射性疼痛 2 个月入住我科。无特殊家族病史及遗传病史。体格检查: L3~L4 棘突间及双侧椎旁叩痛, 双下肢肌力、肌张力、感觉正常, 双侧膝反射、踝反射正常, 肛周感觉和反射正常, 双侧巴氏征阴性, 双下肢直腿抬高试验阴性。上腹部增强 CT 提示双肾内多发结节灶, 肾癌可能, L3~L4 椎管内肿瘤, 血管源性肿瘤可能(图 2)。腰椎 MRI 提示 L3~L4 椎管内可见一椭圆形等 T1、等或稍长 T2 信号影, 信号不均匀, 椎管内可见多发扭曲增粗血管影, 考虑为血管源性肿瘤(图 3)。入院诊断: VHL 病并脊髓 HBs、小脑 HBs、双肾肿瘤、双侧视网膜肿瘤。入院后继续完善相关检查, 于 2018 年 10 月 6 日行 L3~L4 椎管内肿瘤切除术。术中见肿块位于 L3~L4 椎管内硬膜下, 边界

清楚, 与马尾神经轻度粘连, 易分离, 肿块有增粗的血管穿过(图 4a)。术中先沿肿块包膜与神经组织边界分离肿瘤, 将其完整切除(图 4b), 双极电凝渐次闭合并切断肿瘤供血动脉, 最后处理回流静脉, 避免肿瘤肿胀压迫神经组织和大出血(图 4c)。手术后患者腰痛及双下肢疼痛症状完全缓解, 大小便功能正常, 无神经损伤及其他并发症。送检腰椎管内肿瘤示部分血管内皮细胞肿胀, 可见鹿角状血管, 符合 HBs(图 4d)。术后半年来门诊随访, 患者未诉腰痛及双下肢疼痛麻木, 生活能自理, 已返回盲人按摩师工作岗位。

病例 2 女性, 45 岁, 汉族, 湖南省人, 工人。因体检发现双肾肿块 4 年于 2018 年 11 月 30 日入住我院泌尿外科。追问病史, 其叔父曾因颈段和胸段脊髓肿块在外院诊治, 均予以手术切除, 术后病理检查提示 HBs, 临床诊断 VHL 病。脊柱四肢体格检查无异常发现。入院后查腹部增强 CT 提示胰腺多囊改变, 胰腺多发囊腺瘤可能; 双肾多发结节及肿块, 考虑肾癌(透明细胞癌)可能; 双肾小囊肿; 椎管内明显强化结节, 考虑血管源性肿瘤可能(图 5a~c)。入院后于 2018 年 12 月 4 日行右肾部分切除术, 患者脊髓肿瘤无症状, 我科未予手术治疗, 建议严密观察。术后肾脏肿块病理检查报告: 肾透明细胞癌(图 5d)。患者右肾手术出院后于 2019 年 2 月 19 日因腰椎管内肿瘤再次入住我科, 未诉明显腰痛及双下肢疼痛麻木, 脊柱四肢体格检查未见异常。查腰椎 MRI 提示 L1~L2 椎管内肿瘤, 稍长 T1、稍长或长 T2 信号, 增强扫描后明显强化, 肿瘤周围见流空信号影(图 6)。入院诊断: VHL 病并脊髓 HBs、双肾肿瘤、胰腺多发囊肿。患者仍然无神经损害症状, 无手术意愿, 未行手术出院。出院后 8 个月门诊随访, 患者仍未诉腰痛及双下肢疼痛麻木, 大小便功能无障碍, 继续随访观察。

讨论 脊髓 HBs 是血管源性良性肿瘤, 占中枢神经系统肿瘤的 3%, 脊髓肿瘤的 2%~6%^[4]。脊髓 HBs 的 70%~80% 为散发病例, 而 20%~30% 来自 VHL 病。VHL 病为多器官肿瘤综合征, 包括中枢神经系统 HBs、视网膜 HBs、肾癌或肾囊肿、胰腺肿瘤或囊肿、肾上腺嗜铬细胞瘤、内耳淋巴囊肿瘤和生殖系统囊肿等病变^[5]。据国外报道, VHL 病

第一作者简介: 男(1981-), 副主任医师, 在读博士研究生, 研究方向: 脊柱外科

电话: (0731)28561289 E-mail: pandan81@163.com

通讯作者: 黄庆华 E-mail: 2093215830@qq.com

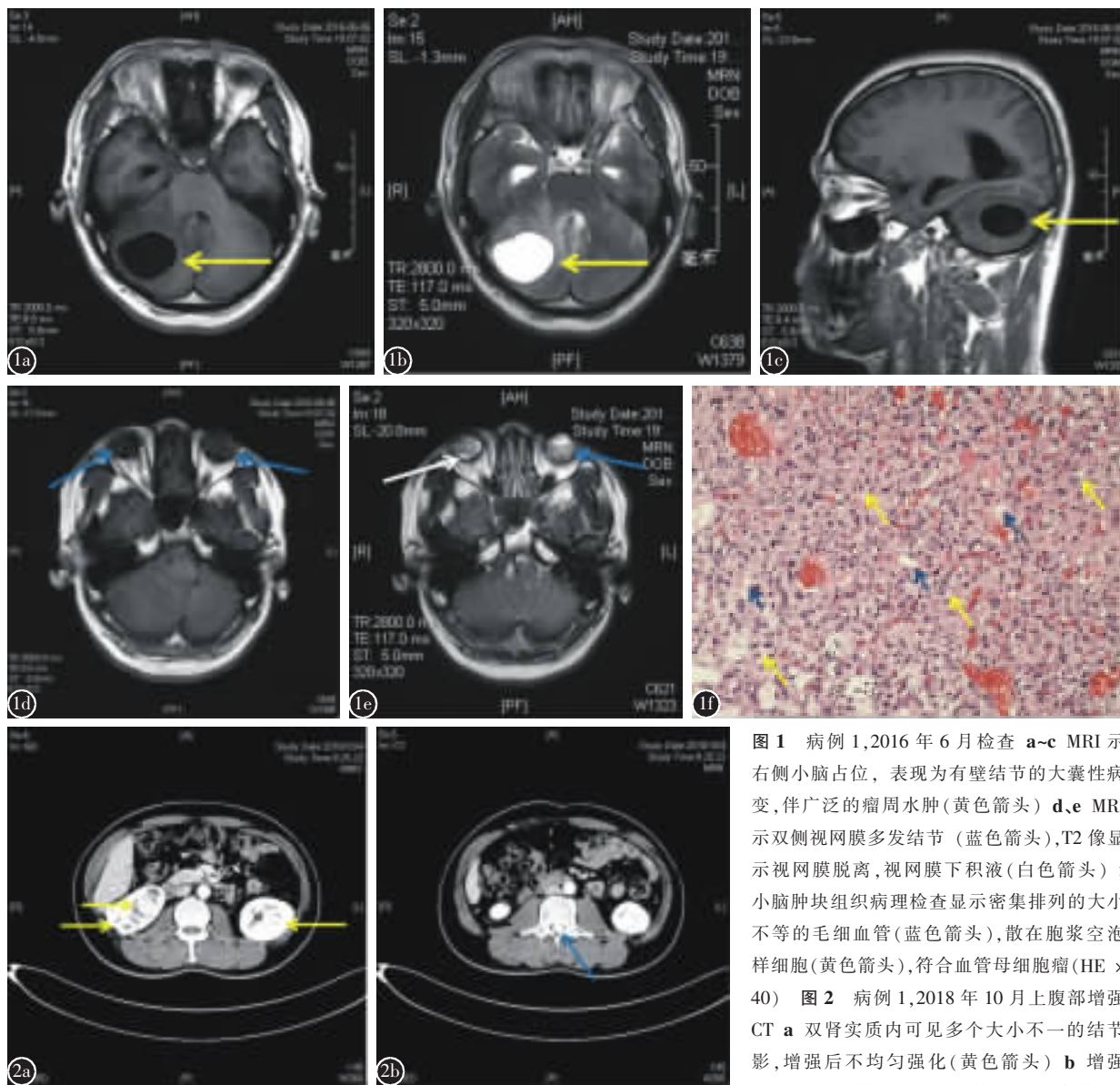


Figure 1 Case 1 **a-c** MRI showed a right cerebellar mass, the large cystic lesion with mural nodule and extensive peritumoral edema were seen (yellow arrow) **d, e** Multiple retinal nodules on both sides (blue arrow), T2-weighted MR image showed retinal detachment with fluid in the subretinal space (white arrow) **f** Histopathologic findings showed proliferation of densely packed capillaries (blue arrow) with various sizes and some foamy cytoplasm (yellow arrows), consistent with angioblastoma (HE $\times 40$) **Figure 2** Case 1 **a** Contrast-enhanced CT image of the abdomen showed numerous enhancing lesions (yellow arrows) in both kidneys **b** Contrast-enhanced CT image of the abdomen showed enhancing lesion (blue arrow) in lumbar spinal canal

的发病率为 $1/(91000\sim 36000)$ ^[3],我国尚无流行病学数据。我国患者中枢神经系统受累率最高(61.3%),其次为胰腺(46.7%)、肾脏(42.7%)、视网膜(22.3%)和肾上腺(13%)^[5]。中枢神经系统 HBs 是 VHL 病最常见的肿瘤,也是最常见的死亡原因,发生率为 60%~80%,易多发^[6,7]。本组 2 例均发生多器官肿瘤,病例 1 累及中枢神经系统、双侧肾脏和双侧视网膜,病例 2 累及中枢神经系统、双侧肾脏和胰腺,符合上述流行病学特征。

VHL 病脊髓 HBs 的平均发病年龄为 33 岁 (11~66

岁),临床主要表现为神经根和脊髓病变的症状,包括感觉过敏、乏力、步态共济失调、反射亢进、疼痛、大小便失禁和较少见的四肢瘫痪^[8]。本组病例 1 表现为神经根性疼痛症状为主,病例 2 椎管内肿块则未引起明显临床表现。

VHL 病脊髓 HBs 的辅助检查主要依赖 CT 及 MRI。非增强 CT 图像可能显示脊髓内等密度结节,静脉注射对比剂后肿块信号明显增强。目前 CT 扫描已逐渐被 MRI 取代。MRI 有助于鉴别髓内肿瘤和髓外肿瘤。肿瘤结节呈 T1 低信号和 T2 高信号,可出现流空。在注射对比剂后,肿瘤

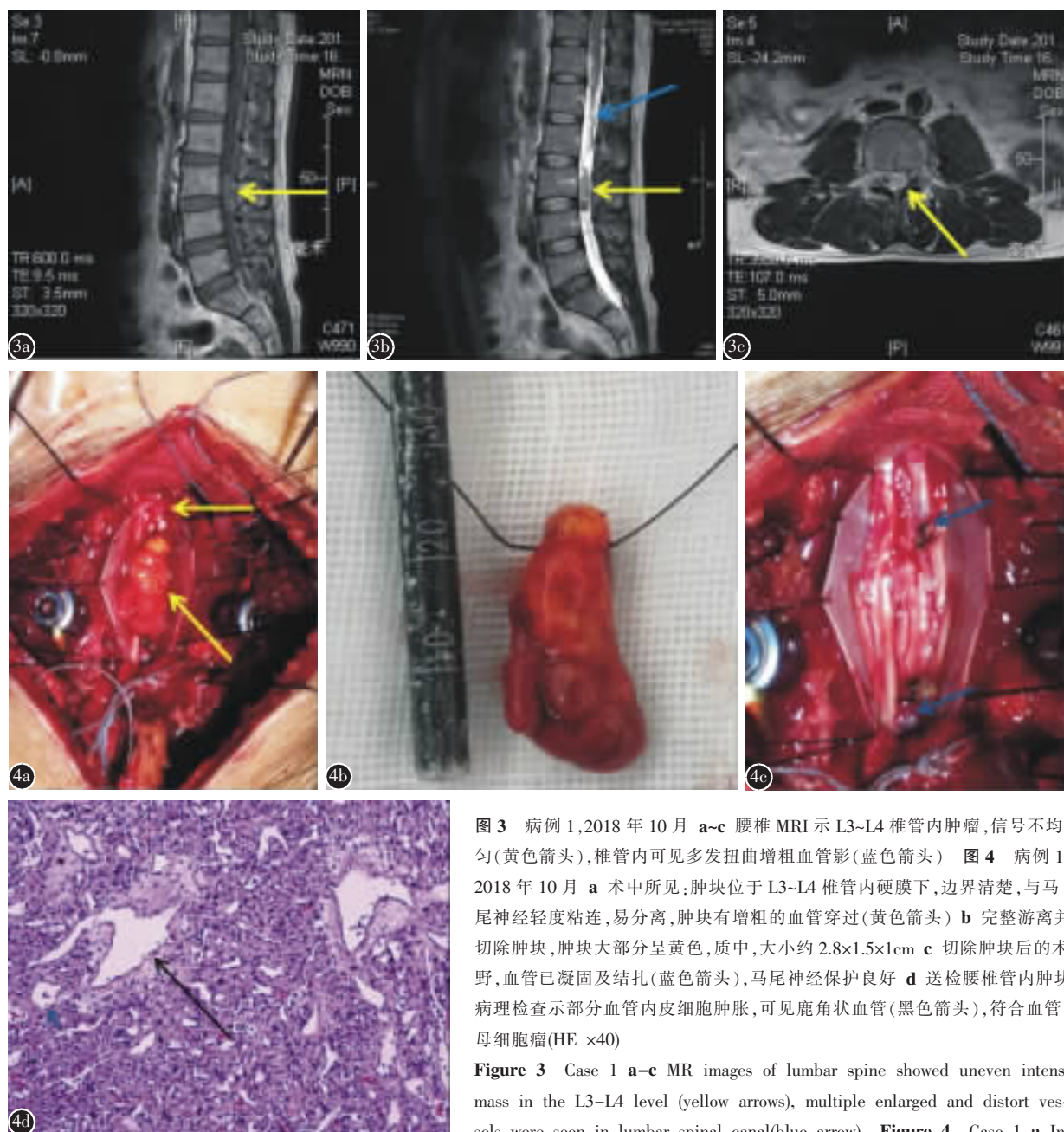


图 3 病例 1, 2018 年 10 月 **a-c** 腰椎 MRI 示 L3~L4 椎管内肿瘤, 信号不均匀(黄色箭头), 椎管内可见多发扭曲增粗血管影(蓝色箭头) **图 4** 病例 1, 2018 年 10 月 **a** 术中所见: 肿块位于 L3~L4 椎管内硬膜下, 边界清楚, 与马尾神经轻度粘连, 易分离, 肿块有增粗的血管穿过(黄色箭头) **b** 完整游离并切除肿块, 肿块大部分呈黄色, 质中, 大小约 2.8×1.5×1cm **c** 切除肿块后的术野, 血管已凝固及结扎(蓝色箭头), 马尾神经保护良好 **d** 送检腰椎管内肿块病理检查示部分血管内皮细胞肿胀, 可见鹿角状血管(黑色箭头), 符合血管母细胞瘤(HE ×40)

Figure 3 Case 1 **a-c** MR images of lumbar spine showed uneven intense mass in the L3~L4 level (yellow arrows), multiple enlarged and distort vessels were seen in lumbar spinal canal (blue arrow) **Figure 4** Case 1 **a** Intraoperative: a subdural mass was seen at L3~L4 level which was easily detachable from the cauda equina, with a distinctive margin and enlarged vessels running through (yellow arrows) **b** The mass was completely separated and resected, and found to be grossly yellow, medium in consistency, sized 2.8×1.5×1cm **c** After removal of the tumor: the blood vessels were solidified and ligated (blue arrows), while the Cauda Equina was being protected **d** Histopathologic findings showed swollen vascular endothelial cells and “deer horn like” blood vessels (black arrow), consistent with angioblastoma (HE ×40)

组织表现为对比增强肿块。鉴别诊断包括转移瘤、室管膜瘤、脑膜瘤、动静脉畸形或动静脉瘘^[9]。本组 2 例的影像学检查均符合上述特点。

VHL 病的诊断标准包括临床诊断标准和基因诊断标准。VHL 病临床诊断要点包括: 中枢神经系统 HBs、视网膜 HBs、肾癌、嗜铬细胞瘤、胰腺多发囊肿或神经内分泌瘤以及内淋巴囊肿瘤。当疑似患者符合以下条件时可临床诊断

VHL 病: (1) 有明确家族史, 存在以上 7 种肿瘤之一即可诊断; (2) 无家族史, 患者出现至少两个 HBs 或者一个 HBs 加上上述 7 种肿瘤之一即可诊断^[10]。基因诊断标准: 目前认为基因诊断是确诊的金标准, 当患者存在 VHL 基因致病性突变时即可确诊。若为新发突变, 应进一步在 mRNA 和蛋白水平检测其引起的功能改变, 以明确其致病性^[10]。本组 2 例患者都达到临床诊断标准, 由于均不同意进行基

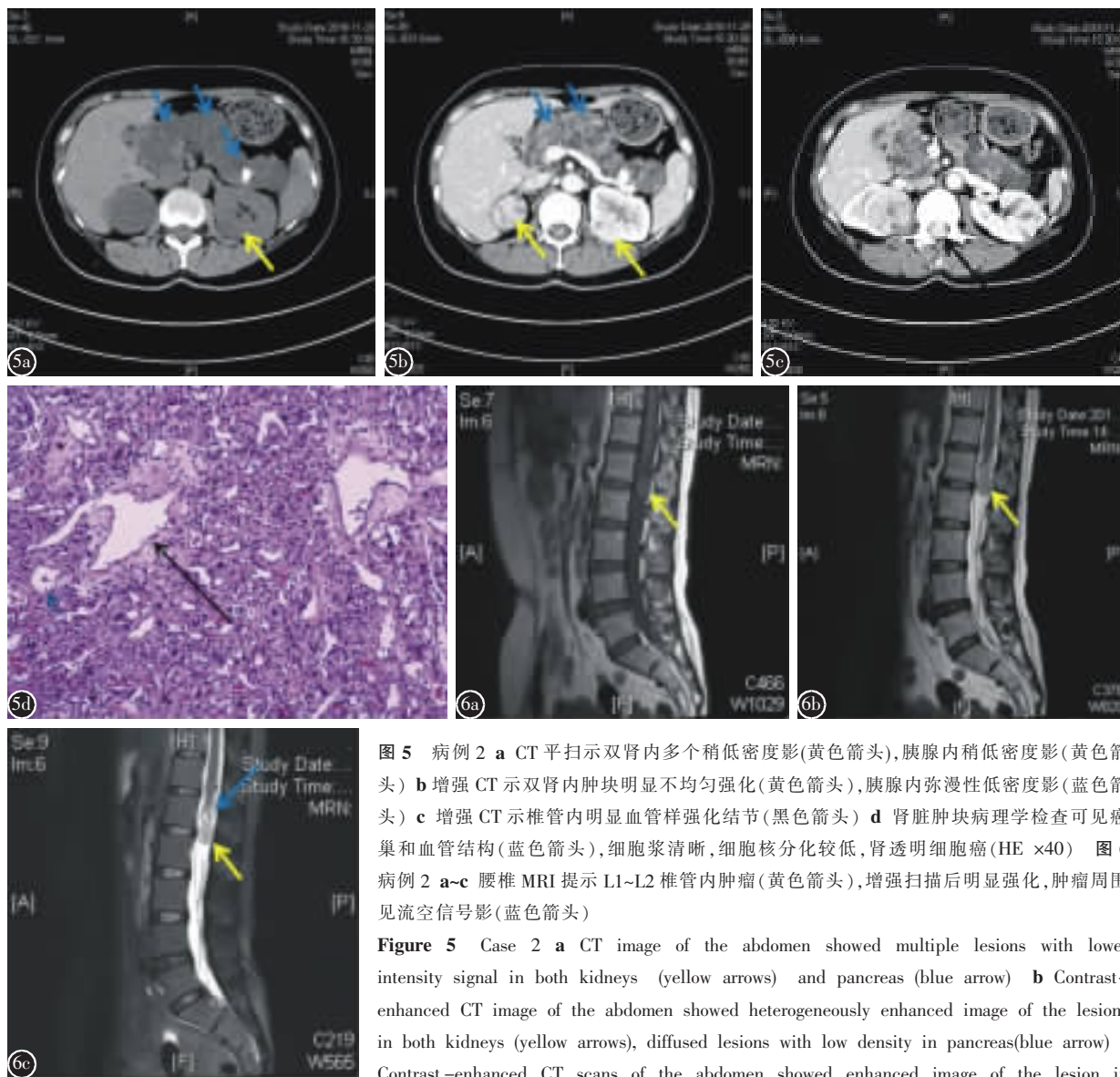


图 5 病例 2 a CT 平扫示双肾内多个稍低密度影(黄色箭头),胰腺内稍低密度影(黄色箭头) b 增强 CT 示双肾内肿块明显不均匀强化(黄色箭头),胰腺内弥漫性低密度影(蓝色箭头) c 增强 CT 示椎管内明显血管样强化结节(黑色箭头) d 肾脏肿块病理学检查可见癌巢和血管结构(蓝色箭头),细胞浆清晰,细胞核分化较低,肾透明细胞癌(HE ×40) 图 6 病例 2 a-c 腰椎 MRI 提示 L1~L2 椎管内肿瘤(黄色箭头),增强扫描后明显强化,肿瘤周围见流空信号影(蓝色箭头)

Figure 5 Case 2 a CT image of the abdomen showed multiple lesions with lower intensity signal in both kidneys (yellow arrows) and pancreas (blue arrow) b Contrast-enhanced CT image of the abdomen showed heterogeneously enhanced image of the lesions in both kidneys (yellow arrows), diffused lesions with low density in pancreas (blue arrow) c Contrast-enhanced CT scans of the abdomen showed enhanced image of the lesion in lumbar spinal canal (black arrow) d Kidney histopathologic findings showed the carcinoma nest and vascular structures (blue arrow), cytoplasm was clear with low nucleus differentiation, renal clear cell carcinoma (HE ×40) **Figure 6** Case 2 a-c MR images of lumbar spine showed a mass at L1-2 level (yellow arrows), which was significantly enhanced in contrast-enhanced MR images, flow void sign was seen around the mass (blue arrow)

因检测,因此无法从基因水平进行确诊。

VHL 病为遗传病,目前尚无治愈的方法。VHL 病脊髓 HBs 的治疗方式多有报道,手术切除被认为是相对安全、并发症较少的治疗方式,但也有潜在的预后不佳的风险,尤其是上颈段脊髓^[11]。有症状的脊髓 HBs 应该手术切除,无症状的脊髓 HBs 的治疗策略仍有争议。一些学者认为 VHL 病脊髓 HBs 无需切除^[12],一些学者认为对无症状的肿瘤进行选择性切除有助于改善预后^[13]。Kanno 等^[13]报道,肿瘤体积小于 500mm³ 的患者手术后效果优于大于 500mm³ 的患者,如果 MRI 随访时肿瘤体积超过 500mm³,可考虑手术治疗。

手术的最终目标是完全切除所有肿瘤成分。大多数

VHL 病患者具有多个中枢神经系统 HBs,并接受多次手术,导致病变逐渐恶化,因此在切除有症状的肿瘤时,如果可以找到在同一解剖位置的小的无症状肿瘤,应同时切除。由于 HBs 是高度血管化肿瘤,因此不建议将肿瘤切碎,同时有必要仔细分离肿瘤包膜和周围组织之间的间隙,仔细解剖切除,并对每根供血血管进行切除和凝固,避免引起大出血^[14]。术中荧光血管造影有助于明确切除范围、减少术中出血、预防脊髓水肿,提高手术成功率^[11]。术中使用运动诱发电位监测可减少神经并发症^[15]。本组病例 1 手术中先分离肿瘤包膜与马尾神经之间的间隙,将肿块完整切除,再对每根供血血管进行凝固和缝扎以避免术中 and 术后大出血,术中出血约 200ml,术后无神经功能障碍。

VHL病为预后较差的一种遗传性肿瘤综合征, 国外报道的中位生存期男 67 岁、女 60 岁^[6], 我国 VHL 病患者数据为男 62 岁、女 69 岁, 但两者差异无统计学意义^[7]。监测随访是处理 VHL 病非常重要的手段, 已经证明可以延长预期寿命^[8]。中枢神经系统 HBs 的 VHL 病患者应至少每年接受一次头部和脊髓的 MRI 检查。10 岁以上未发生中枢神经系统 HBs 的 VHL 患者, 应每两年对其头部和脊髓进行一次 MRI 检查。每年应做一次眼底镜检查观察视网膜 HBs 情况。建议每年对腹部进行一次 MRI 检查, 以筛查肾细胞癌、胰腺病变和嗜铬细胞瘤。此外, 肾细胞癌患者每年做一次腹部超声, 每 3 年进行一次 CT 检查。每年对内淋巴囊肿瘤进行听力检测, 并通过尿液分析进行嗜铬细胞瘤的筛查。根据临床症状, 随访时间可适当提前, 随访时限可适当延长^[9]。

参考文献

1. von Hippel E. Über eine sehr seltene Erkrankung der Netzhaut[J]. von Graefes Arch Ophth, 1904, 59: 83.
2. Lindau A. Zur Frage der angiomatosis retinae und ihrer Hirnkomplikationen[J]. Acta Ophth, 1927, 4: 193.
3. Varshney N, Kebede AA, Owusu-Dapaah H, et al. A review of Von Hippel-Lindau syndrome [J]. J Kidney Cancer VHL, 2017, 4(3): 20-29.
4. Taïeb D, Barlier A, Yang C, et al. Somatic gain-of-function HIF2A mutations in sporadic central nervous system hemangioblastomas[J]. J Neurooncol, 2016, 126(3): 473-481.
5. Wang J, Peng S, Ning X, et al. Shorter telomere length increases age-related tumor risks in Von Hippel-Lindau disease patients[J]. Cancer Med, 2017, 6(9): 2131-2141.
6. Chittiboina P, Lonser RR. Von Hippel-Lindau disease [J]. Handb Clin Neurol, 2015, 132: 139-156.
7. Nielsen SM, Rhodes L, Blanco I, et al. Von Hippel-Lindau disease: genetics and role of genetic counseling in a multiple neoplasia syndrome[J]. J Clin Oncol, 2016, 34(18): 2172-2181.
8. Lonser RR, Butman JA, Huntoon K, et al. Prospective natural history study of central nervous system hemangioblastomas in von Hippel-Lindau disease[J]. J Neurosurg, 2014, 120(5): 1055-1062.
9. 张跃, 胡颖. Von Hippel-Lindau 综合征 CT 与磁共振成像影像学特点分析[J]. 实用医学影像杂志, 2017, 18(1): 25-27.
10. 北京医学会罕见病分会. 中国 Von Hippel-Lindau 病诊治专家共识[J]. 中华医学杂志, 2018, 98(28): 2220-2224.
11. 刘俊, 肖爵贤, 吕世刚, 等. 吲哚菁绿荧光造影术在高颈段脊髓血管母细胞瘤手术中的初步应用 [J]. 中国脊柱脊髓杂志, 2017, 27(1): 86-89.
12. Mehta GU, Asthagiri AR, Bakhtian KD, et al. Functional outcome after resection of spinal cord hemangioblastomas associated with von Hippel-Lindau disease [J]. J Neurosurg Spine, 2010, 12(3): 233-242.
13. Kanno H, Yamamoto I, Nishikawa R, et al. Spinal cord hemangioblastomas in Von Hippel-Lindau disease[J]. Spinal Cord, 2009, 47(6): 447-452.
14. 王硕彬, 江常震, 吴喜跃, 等. 脊髓髓内血管母细胞瘤的诊断与显微手术治疗[J]. 中国脊柱脊髓杂志, 2015, 25(5): 471-473.
15. Gläsker S, Klingler JH, Muller K, et al. Essentials and pitfalls in the treatment of CNS hemangioblastomas and von Hippel-Lindau disease[J]. Cent Euro Neurosurg, 2010, 71(2): 80-87.
16. Binderup ML, Jensen AM, Budtz-Jørgensen E, et al. Survival and causes of death in patients with Von Hippel-Lindau disease[J]. J Med Genet, 2017, 54(1): 11-18.
17. Wang J, Peng S, Li T, et al. Risk factors for survival in patients with Von Hippel-Lindau disease [J]. J Med Genet, 2018, 55(5): 322-328.
18. Wilding A, Ingham SL, Laloo F, et al. Life expectancy in hereditary cancer predisposing diseases: an observational study[J]. J Med Genet, 2012, 49(4): 264-269.
19. Bamps S, Calenbergh FV, Vleeschouwer SD, et al. What the neurosurgeon should know about hemangioblastoma, both sporadic and in Von Hippel-Lindau disease: a literature review[J]. Surg Neurol Int, 2013, 4: 145.

(收稿日期:2019-07-27 末次修回日期:2019-10-28)

(本文编辑 李伟霞)