DOI: 10.16016/j.1000-5404.201509141

# 希佩尔-林道综合征的临床及影像表现

张 磊,文 利,杨柳青,王光宪,张 冬 (400037 重庆,第三军医大学新桥医院放射科)

[摘要] **目的** 探讨希佩尔-林道(von Hipple-Lindau,VHL)综合征临床及影像表现,提高对该病的认识。**方法** 回顾性分析经影像及病理证实为VHL综合征8例患者的临床和影像资料,并结合文献复习。**结果** 8例VHL综合征患者,5例有家族患病史,8例合并中枢神经系统血管母细胞瘤(其中3例多发),3例合并视网膜血管母细胞瘤,6例合并肾透明细胞癌和(或)肾囊肿,1例合并肾血管平滑肌脂肪瘤,4例合并胰腺多发囊肿,2例合并嗜铬细胞瘤,2例合并肝血管瘤和(或)囊肿(1例多发),1例合并肝、肺脓肿。8例VHL综合征患者中,4例诊断为VHL综合征-ⅠA型,2例诊断为VHL综合征-ⅠB型,2例诊断为VHL综合征-ⅡB型。**结论** VHL综合征常表现为多个器官受累,合并视网膜或中枢神经系统血管母细胞瘤多呈"大囊肿伴壁结节"混合肿块;合并肾癌多表现为单或双肾多发肿块(伴双肾多发囊性病变)。

[关键词] VHL综合征;肾细胞癌;血管母细胞瘤

[中图法分类号] R445;R596.1;R730.4 [文献标志码] A

# Clinical and imaging diagnosis of von Hipple-Lindau syndrome

Zhang Lei, Wen Li, Yang Liuqing, Wang Guangxian, Zhang Dong (Department of Radiology, Xinqiao Hospital, Third Military Medical University, Chongqing, 400037, China)

[**Abstract**] **Objective** To explore the clinical and imaging characteristics of von Hipple-Lindau (VHL) syndrome, in order to improve the level of recognition and diagnosis of the disease. **Methods** The clinical and imaging data of 8 patients with VHL syndrome confirmed by imaging and pathology were retrospectively analyzed, which was combined with literature review. **Results** Eight VHL syndrome patients performed 64-layer spiral CT and 3.0T magnetic resonance imaging scanning and enhanced scanning, and five patients had family history of illness. There were 8 cases with central nervous system vascular tumor (frequent in 3 cases), 3 cases with retinal vascular tumor, 6 cases with renal clear cell carcinoma and (or) renal cyst, 1 case with renal angiomyolipoma, 4 cases with pancreas multiple cysts, 2 cases with pheochromocytoma, 2 cases with liver vascular tumor and (or) cyst (frequent in 1 case), and 1 case with liver abscess and lung abscess. Among them, 4 cases were diagnosed as VHL syndrome-IA type, 2 cases diagnosed as VHL syndrome-IB type, and 2 cases diagnosed as VHL syndrome-IIB type. **Conclusion** VHL syndrome often shows multiple organ involvement and poor prognosis. Imaging examination is helpful to qualitative diagnosis, disease screening and long-term follow-up for the members of the family.

[**Key words**] von Hipple-Lindau syndrome; renal cell carcinoma; hemangioblastoma; diagnosis

Corresponding author: Zhang Dong, Tel: 86-23-68774036, E-mail: cqzdwl@163.com

希佩尔-林道(von Hipple-Lindau,VHL)综合征是临床罕见的具有遗传倾向的良、恶性肿瘤综合征[1]。VHL综合征为常染色体显性遗传病,具有多中心性、多肿瘤学及家族遗传性特点,4%~15%偶发,平均发

[通信作者] 张 冬,电话:(023)68774036,E-mail:cqzdwl@163.com

[优先出版] http://www.cnki.net/kcms/detail/51.1095.R.20160201.1431.002.html(2016-02-01)

病年龄为26.3~30.9岁[2],65岁时外显率超过90%,病变可累及全身各个系统,表现多样,易漏诊、误诊,治疗困难。本研究回顾性分析本院2008年1月至2015年7月收治的8例VHL综合征的临床和影像资料,复习相关文献并总结其影像表现,以提高对该病的认识。

## 1 材料与方法

### 1.1 一般资料

收集本院有完整临床及影像检查资料的8例VHL综合征,其中男性5例,女性3例,年龄23~69岁,平均36.7岁。所有病例中肿瘤病变行手术切除后病理或超声引导下穿刺活检证实。

### 1.2 检查方法

CT检查采用GE 64层VCT成像系统,运用腹部螺旋扫描程序,先行平扫,扫描范围从膈顶至盆腔入口;增强扫描静脉注射优维显60~100 mL后行轴位三期增强扫描。MR检查采用GE 3.0T HDxt磁共振成像系统,使用标准头线圈、脊柱CTL线圈及体部相控阵线圈进行常规MR检查(头颅:平扫轴位T1、T2WI和T2Flair,静脉注入15 mL钆喷酸葡胺增强轴位T1 3D-SPGR,冠、矢状位CE-T1WI;脊柱:平扫矢状位T1、T2WI和压脂T2WI,轴位T2WI,静脉注入15 mL钆喷酸葡胺增强轴、矢、冠状位CE-T1WI;腹部:平扫轴、冠状位FS-T1、T2WI,正反相位T1WI,静脉注入15 mL钆喷酸葡胺增强轴、冠状位3D动态增强Lava)。所用图像均由两位有经验的放射科医师于GE ADW4.5后处理工作站共同阅片,对各患者汇总后的图像进行分析、比较及诊断。

### 1.3 诊断标准及分型

采用VHL综合征诊断标准[3]:(1)多发视网膜或中枢神经系统血管母细胞瘤;(2)一种视网膜或中枢神经系统血管母细胞瘤合并内脏病变;(3)具有明确VHL综合征家族史并有(1)、(2)中任何一条。任何满足以上3条之一者即可诊断为VHL综合征。将VHL综合征分为两型[4]:(1)特征为无嗜铬细胞瘤为VHL-Ⅰ型(①包括视网膜或中枢神经系统成血管细胞瘤伴有胰腺囊肿、神经内分泌肿瘤,有肾细胞癌,为VHL-ⅠA型;②无肾细胞癌为VHL-ⅠB型);(2)特征为有嗜铬细胞瘤为VHL-Ⅱ型[①包括视网膜或中枢神经系统成血管细胞瘤伴有嗜铬细胞瘤和胰岛细胞瘤,不伴有胰腺囊肿和肾脏病变为VHL-ⅡA型;②包括视网膜或中枢神经系统成血管细胞瘤伴有嗜铬细胞瘤及(肾脏、胰腺等)内脏病变为VHL-ⅡB型;③只有嗜铬细胞瘤为VHL-ⅡC型]。

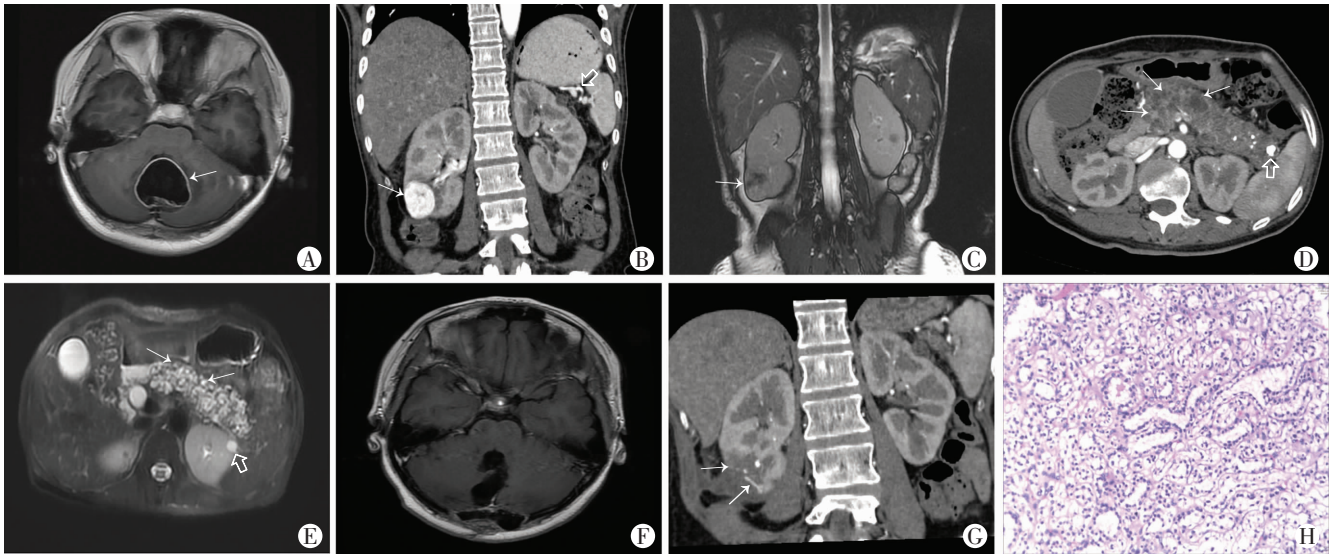
## 2 结果

8例VHL综合征患者,5例有家族史,临床表现多样,影像资料显示均为多器官、多发性病变。全部患者经病理及影像证实并符合VHL综合征诊断标准,其中诊断ⅠA型4例(图1),ⅠB型2例,ⅡB型2例。影像资料显示:8例合并中枢神经系统血管母细胞瘤,发生于颅内5例(均位于幕下),脊髓2例(颈胸髓多发1例,腰髓1例),二者均有1例,其中3例多发,病灶共13个[囊性病变1个,实性病变4个,混合性病变(图2A)8个]。3例合并视网膜血管母细胞瘤,2例双侧受累,1例左侧受累。6例合并肾透明细胞癌和(或)肾囊肿(图2B),肾癌单发、多发各3例(1例一侧肾多发,2例双侧肾多发),病灶共15个(位于肾皮质8个,皮髓交界区5个,髓质区2个),均为实质肿块;肾囊肿单发1例,多发5例,病灶共26个。1例合并肾血管平滑肌脂肪瘤。4例合并胰腺多发囊肿,弥漫分布3例,2例伴有钙化。2例合并嗜铬细胞瘤,均位于右侧,1例多发(图2B),病灶共3个。2例合并肝血管瘤和(或)囊肿(1例多发),1例合并肝、肺脓肿。所有患者行一次或多次手术治疗,术后(图2C、D)症状明显改善出院。

## 3 讨论

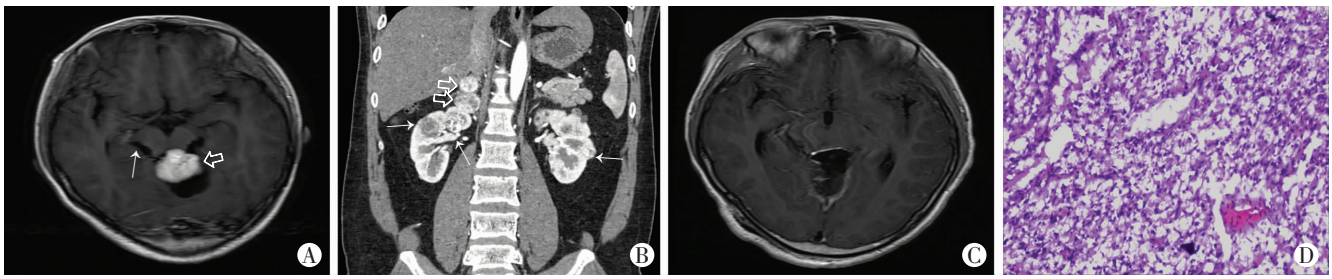
VHL综合征表现为多器官,多发的良、恶性肿瘤症候群,由位于染色体3p25-26区的VHL基因突变引起[5],其不同的突变形式和部位会导致不同的疾病表型,从而产生复杂多样的临床表现[6]。VHL综合征常累及视网膜、中枢神经系统、肝脏、胰腺、肾脏、肾上腺、生殖结构等,包括视网膜及中枢神经系统血管母细胞瘤、内脏病变(肾透明细胞癌和囊肿、嗜铬细胞瘤、胰腺肿瘤和囊肿、肝囊肿等)、生殖结构病变(附睾或阔韧带囊肿或囊腺瘤)等。该病预后不良,平均生存年龄<49岁,其主要死因是中枢神经系统血管母细胞瘤破裂出血、肾细胞癌和嗜铬细胞引起的恶性高血压。

视网膜血管母细胞瘤为45%~59%的VHL综合征最早且最常见的病变之一,常双侧发生,发病平均年龄25岁[7],表现为视力下降、视物变形,严重的视网膜脱落和失明。本研究有3例合并该病,2例有家族史,2例双侧受累,1例左侧受累。其影像表现:病变位于视网膜颞侧边缘区,于Flair和T1WI信号高于玻璃体,增强扫描病变轻度强化,病变较大时可明显强化,CT检查对有钙化者显示较好。



A:术前头颅 MR　↑:示小脑蚓区囊性肿块,囊壁明显强化;B:术前腹部 CT　↑:示右肾下极皮质区明显强化实质肿块,⇧:示左肾上份小囊肿;C:术前腹部 MR　↑:示右肾下极皮质区等、低信号实质肿块影;D:术前腹部 CT　↑:示胰腺弥漫大小不等圆形、类圆形低密度未强化影,⇧:示胰尾部多发钙化;E:术前腹部 MR　↑:示胰腺呈蜂窝状囊性高信号影,⇧:示左肾小囊肿;F:术后头颅 CT 小脑未见明显异常强化影;G:术后腹部 CT　↑:示右肾下极片状低密度影;H:右肾下极肿块病理学观察(HE ×100)符合透明细胞癌表现

**图 1　VHL 综合征-ⅠA 型患者影像及术后病理表现**



A:术前头颅 MR 示小脑上份、脑干后部呈典型“大囊肿伴壁结节”混合性肿块,壁结节明显强化(⇧),壁结节右份横行小血管影(↑);B:术前腹部 CT 示右侧肾上腺区两个明显强化肿块影(⇧),双肾皮质及皮髓交界区多个明显强化实质肿块影(↑)以及小圆形未强化水样密度影;C:术后头颅 MR;D:小脑上份、脑干后部肿块病理学观察(HE ×100)符合血管母细胞瘤表现

**图 2　VHL 综合征-ⅡB 型患者术前、术后影像及术后病理表现**

10% ~72% 的 VHL 综合征会累及中枢神经系统,而 5% ~30% 的中枢神经系统血管母细胞瘤伴有 VHL 综合征[8]。以小脑、脊髓及脑干后部的血管母细胞瘤多见[9]。中枢神经系统血管母细胞瘤临床表现为颅压增高和四肢共济失调、局限性疼痛等症状。本组 8 例均合并中枢神经系统血管母细胞瘤,其影像学表现为脊髓、幕下软脑膜下区单发或多发边界清楚的囊、实性、混合性肿块,T1WI 呈等、低信号,T2WI 呈高信号,病变周围有不同程度水肿,增强扫描囊性病变囊壁强化或部分不强化,实性病变明显强化,混合性病变囊壁及壁结节明显强化(典型征象:大囊肿伴壁结节),病变区及其周围可见血管影。发生于脊髓者常伴脊髓空洞[10];CT 检查混合性病变表现为大囊肿伴壁结节影,壁结节常为等、高密度,囊性部分为低密度,增强时囊壁及壁结节明显强化;完全实性病变者平扫 CT 呈等密度而不易被发现,增扫时明显强化[11]。

VHL 综合征累及肾脏常表现为肾囊肿(发生率 59% ~63%)、肾透明细胞癌(发生率 24% ~45%),肾腺瘤和肾血管平滑肌脂肪瘤等罕见[12]。VHL 综合征肾癌发生最大特点是(同时或异时)出现双肾癌或单侧多发肾癌伴双侧多发囊肿。本组有 6 例合并肾透明细胞癌和(或)肾囊肿,其影像表现:肾囊肿为无强化的薄壁液性病灶;肾肿瘤平扫时密度或信号不均,可伴有囊变及钙化,增强扫描实质病灶明显强化,有壁结

节、厚壁及有分隔的复杂囊性病变见其强化。35% ~ 70% 的 VHL 综合征患者胰腺受累[13],以多发囊肿常见,其次为浆液性囊腺瘤、胰岛细胞瘤等。约 7.6% 的 VHL 综合征患者腹部唯一表现为胰腺多发囊肿,发病年龄 20 ~40 岁,弥漫分布于整个胰腺,呈蜂窝状改变,囊肿直径多 <1.5 cm;本组有 4 例合并胰腺多发囊肿,其影像表现为胰腺弥漫分布、边界清晰、密度或信号均匀的无强化病灶,部分囊壁伴钙化。10% ~20% 的 VHL 综合征患者合并嗜铬细胞瘤,也可是该病唯一表现,多数位于肾上腺,可合并胰岛细胞瘤。临床可引起头痛、心慌、持续或阵发性高血压。本组有 2 例合并嗜铬细胞瘤,其影像表现为平扫以等、低密度或 T1WI 以低信号、T2WI 以高信号为主,可伴有出血及钙化,肿瘤较大易坏死囊变,其特征是肿瘤囊变及实质部分明显强化。

VHL 综合征需与散发肾癌伴肾上腺或胰腺转移鉴别。VHL 综合征肾癌发生年龄早,表现为(同时或异时)单侧多发肾癌或双肾癌伴双侧多发囊肿,病理为透明细胞癌,分级低,预后好,合并胰腺病变以胰腺多发囊肿多见;而散发肾癌好发于中老年,常单发,伴双肾多发囊肿少见,病理类型多样,易发生肺、肝、骨骼转移,当转移至肾上腺或胰腺时,表现为同侧肾上腺或胰腺单发或多发的实质肿块。除此之外,VHL 综合征还应与淋巴瘤或白血病全身多系统浸润者鉴别,二者通过骨髓穿刺及病理活检不难鉴别。

综上所述,VHL 综合征罕见,该病具有家族遗传性、多中心性和多肿瘤性的特点,诊断主要依靠影像学检查及病理,临床医生应提高对该病的认识,若发现患者有中枢神经系统血管母细胞瘤并发腹腔脏器病变,应该考虑到本病可能,并且应详细询问病史、完善全身多系统影像学及基因学检查,尽早诊断,及时治疗,提高治愈率。

**参考文献:**


[1] Siu W K, Ma R C, Lam C W, *et al*. Molecular basis of von Hippel-Lindau syndrome in Chinese patients [J]. Chin Med J (Engl), 2011, 124(2): 237 - 241.

[2] Kim J J, Rini B I, Hansel D E. Von Hippel Lindau syndrome [J]. Adv Exp Med Biol, 2010, 685: 228 - 249.

[3] 颜立群, 侯亚平, 王文燕, 等. Ⅰ型 Von Hippel-Lindau 综合征的影像学特点[J]. 实用放射学杂志, 2015, 31(3): 353 - 356. DOI:10.3969/j.issn.1002-1671.2015.03.002

[4] Chou A, Toon C, Pickett J, *et al*. Von Hipple-lindau syndrome[J]. Front Horm Res, 2013, 41: 30 - 49. DOI: 10.1159/000345668

[5] 任文庆, 田增民, 高原, 等. VHL 基因与 Von Hippel-Lindau 病研究进展[J]. 中国临床神经外科杂志, 2014, 19(1): 59 - 60. DOI:10.3969/j.issn.1009-153X.2014.01.023

[6] 张虎, 史本涛, 邓小林, 等. VHL 病的基因及临床研究进展[J]. 中华临床医师杂志: 电子版, 2012, 6(13): 3672 - 3674. DOI: 10.3877 /cma.j.issn.1674-0785.2012.13.053

[7] Toy B C, Agron E, Nigam D, *et al*. Longitudinal analysis of retinal hemangioblastomatosis and visual function in ocular von Hippel-Lindau disease[J]. Ophthalmology, 2012, 119(2): 2622 - 2630. DOI: 10.1016/j.ophtha.2012.06.026

[8] 初建平. VHL 综合征[J]. 影像诊断与介入放射学, 2014, 23(5): 449 - 450. DOI: 10.3969/j.issn.1005-8001.2014.05.022

[9] Bamps S, Calenbergh F V, Vleeschouwer S D, *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. DOI: 10.4103/2152-7806.121110

[10] Reith W, Korner H. Von Hippel-Lindau syndrome[J]. Radiologe, 2013, 53(12): 1104 - 1106. DOI: 10.1007/s00117-013-2606-2

[11] 金讯波, 王刚刚, 王正, 等. VHL 综合征[J]. 泌尿外科杂志:电子版, 2014, 6(1): 48 - 53,55.

[12] Graziani R, Mautone S, Vigo M, *et al*. Spectrum of magnetic resonance imaging findings in pancreatic and other abdominal manifestations of Von Hippel-Lindau disease in a series of 23 patients: a pictorial review[J]. JOP, 2014, 15(1): 1 - 18. DOI: 10.6092/1590-8577/1757

[13] Jakhere S G, Yeragi B, Jain D G. Von Hippel Lindau disease (VHL): magnetic resonance imaging spectrum in a single patient[J]. Acta Med Indones, 2012, 44(4): 324 - 326.


(**收稿**:2015-09-25;**修回**:2015-10-29)

(编辑 汪勤俭)