doi:10.11659/jjssx.03E016056

von Hippel-Lindau 综合征中枢神经系统血管母细胞瘤临床病理特征

毛渭东[1],黄 琦[2],陈仕明[3] (1.汉中市中心医院病理科,陕西 汉中 723000;2.汉中市中心医院神经外科,陕西 汉中 723000;3.安康市中心医院神经外科,陕西 安康 725000)

[摘 要] **目的** 探讨 von Hippel-Lindau 综合征中枢神经系统血管母细胞瘤临床病理特征。**方法** 回顾性分析本院自 2013 年以来收治的 10 例神经系统血管网状细胞瘤患者的临床资料,总结 von Hippel-Lindau 综合征中枢神经系统血管母细胞瘤临床病理特征。**结果** 巨检可见肿瘤病灶以小脑及延髓多见,囊性改变,大小 1 ~ 5 cm,平均(3.1 ± 0.2)cm,边界清晰,囊内可见黄色囊液;镜检可见肿瘤病灶内存在丰富的血液供应,存在有内皮细胞增生,于血管间可见增生肥大,排列呈巢状或分叶状的间质细胞,且间质细胞其细胞质较为丰富,淡染,并可见期内含有丰富类脂质,以空泡状或泡沫状为多见。**结论** von Hippel-Lindau 综合征以囊性病变多见,镜检可见肿瘤病灶内存在丰富的血液供应,存在有内皮细胞增生,于血管间可见增生肥大等改变。

[关键词] von Hippel-Lindau 综合征;中枢神经系统血管母细胞瘤;病理特征

[中图分类号] R361 [文献标识码] A [收稿日期] 2016-03-13

Clinicopathological features of central nervous system hemangioblastoma in von Hippel-Lindau syndrom

MAO Wei-dong[1], HUANG Qi[2], CHEN Shi-ming[3] (1. Department of Pathology, Hanzhong Central Hospital, Hanzhong Shaanxi 723000; 2. Department of Neurosurgery, Hanzhong Central Hospital, Hanzhong Shaanxi 723000; 3. Department of Neurosurgery, Ankang Central Hospital, Ankang Shaanxi 725000, China)

Abstract: Objective To investigate the clinicopathological features of central nervous system hemangioblastoma in von Hippel-Lindau syndrome. **Methods** The data of 10 patients with central nervous system hemangioblastoma in our hospital since 2013 were analyzed retrospectively, and the clinicopathological features of central nervous system hemangioblastoma in von Hippel-Lindau syndrome were summarized. **Results** The macroexamination result showed that most tumor lesions were found in the cerebellum and medulla oblongata, with cystic changes, size from 1 cm to 5 cm, the average size was (3.1 ± 0.2) cm, clear boundary, intracapsular yellow cyst fluid. The microscopy result showed tumor foci with a rich blood supply, endothelial cell proliferation and hypertrophy in vascular, which arranged in nests or lobulated mesenchymal cells, the cytoplasm of stromal cells was abundant and lightly stained, a rich lipid was seen, with vesicular or foam. **Conclusion** The von Hippel-Lindau syndrome is usually cystic lesion, the microscopic examination shows tumor foci with rich blood supply, endothelial cell proliferation, hypertrophy and other changes in vascular.

Keywords: von Hippel-Lindau syndrome; central nervous system hemangioblatomas; pathological features

血管网状细胞瘤临床称之为血管母细胞瘤,其好发于小脑且多合并有视网膜血管瘤,如于肝、肾或者胰腺等部位发生囊肿或血管瘤者称之为 von Hippel-Lindau(VHL)病[1]。本病具有明显的家族聚集性,主要以常染色体的显性遗传为主[2]。以往研究证实[3-4],本病多伴有 VHL 肿瘤抑制基因的突变。而 VHL 肿瘤抑制基因则是位于 3 号染色体短臂近顶端以编码 213 个氨基酸的肽链,其在调节血管内皮生长因子活性及

[通信作者] 毛渭东,E-mail:maoweidongyx@163.com

[15] 郝江峰,王 东,孙海钰. 加压空心钉不同部位治疗股骨颈骨折的生物力学研究[J]. 实用骨科杂志,2013,19(8):717 - 719. doi:10.3969/j.issn.1672 - 5042.2011.04.050.10.3969/j.issn.1008 - 5572.2013.08.012.

[16] 周临东,丁轲轲,赵和庆. 不同钉位布局影响股骨颈骨折内固定效应的生物力学研究[J]. 中国骨伤,2006,19(12):730 - 732. doi:10.3969/j.issn.1003 - 0034.2006.12.015.

[17] 陈红兵,郑雨龙,王为民. 中空双头加压螺纹钉治疗老年股骨颈骨折[J]. 局解手术学杂志,2011,20(4):442. doi:10.3969/j.issn.1672 - 5042.2011.04.050.

[18] 李伟龙,余 霄,庞清江. 股骨颈骨折内固定术后股骨颈短缩的相关研究进展[J]. 中华骨科杂志,2016,36(6):378 - 384. doi:10.3760/cma.j.issn.0253 - 2352.2016.06.008.

[19] 刘 智,陈晓斌,王晓伟,等. 老年股骨颈骨折内固定术后颈短缩的发生率及影响因素[J]. 中华创伤骨科杂志,2011,13(9):801 - 805. doi:10.3760/cma.j.issn.1671 - 7600.2011.09.001.

(编辑:刘 艺)

其表达方面具有重要价值。一旦 VHL 基因发生突变，则将导致中枢神经系统与视网膜血管发生网状细胞瘤，甚至发生肾的透明细胞癌以及肾囊肿、胰腺恶性肿瘤和(或)肾上腺肿瘤等[5]。病理学将 VHL 病分为囊性和实质性，前者病程相对较短，后者病程相对较长，可达数年甚至更长[6-7]。本病多以囊性含壁结节为主，镜下可见薄壁的毛细血管与血窦，同时存在有明显的淡黄色透明样胞浆。关于其组织来源，多以原发部位血管间质细胞多见。本文回顾性分析本院自 2013 年以来收治的神经系统血管网状细胞瘤患者 10 例病例资料，探讨 von Hippel-Lindau 综合征中枢神经系统血管母细胞瘤临床病理特征。现报告如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料

本院自 2013 年以来收治 10 例神经系统血管网状细胞瘤患者，均经手术切除及术后病理活组织检查确诊。所有病理标本于术后 30 min 内固定并送检。

1.2 病理标本留取方法

所有活组织标本均于离体后 30 min 使用 10% 甲醛液进行固定，并使用石蜡包理，行连续切片，切皮厚度为 3 ~4 μm，随后行 HE 染色，并置于显微镜进行观察判断。

1.3 免疫组化染色

所有标本均采用 SP 法进行，单克隆抗体使用 GFAP(GA-5)、S100 蛋白(4C4.9)、NSE(E27)、CgA(LKZH10 + PHES)、Syn(SP11)、vinentin (V9)、p53(Do-7)、Ki-67(MIB-1)、EMA(E29)、CD34(QBEnd/10)，所用抗体均购于福州迈新公司。

2 结果

2.1 小脑 VHL 病临床特点

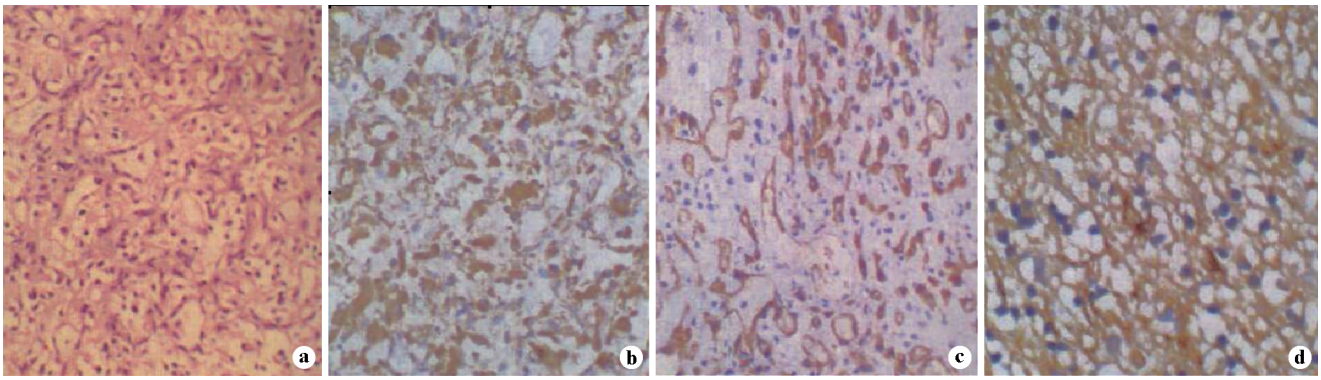
本组患者中有 2 例合并有红细胞增多症以及高血红蛋白血症，在实施手术将原发病灶切除后，患者红细胞计数恢复正常，在病症复发后再次出现红细胞增多改变。9 例患者存在有明显的进行性颅内压升高症状，均伴有病变侧的小脑功能障碍，可见明显的头痛头晕、恶心呕吐常见颅内压升高改变，以及共济失调等小脑功能障碍改变。对于病灶位于右侧小脑半球者 5 例，均合并有右侧肾脏细胞癌，并存在有多囊肾与多囊胰腺改变。

2.2 小脑 VHL 病病理检查

巨检：可见肿瘤病灶以小脑及延髓多见，囊性改变，大小 1 ~5 cm，平均(3.1 ±0.2)cm，边界清晰，囊内可见黄色囊液；镜检可见肿瘤病灶内存在丰富的血液供应，存在有内皮细胞增生，于血管间可见增生肥大，排列呈巢状或分叶状的间质细胞，且间质细胞胞质较为丰富，淡染，并可见其内含有丰富类脂质，以空泡状或泡沫状多见。

2.3 免疫组化染色结果

10 例患者其血管内皮细胞与间质细胞中 vinentin 蛋白均为阳性，血管内皮细胞中可见 CD34 阳性，间质细胞中 CD34 均为阴性。9 例患者间质细胞中 S-100 蛋白阳性，2 例患者间质细胞 NSE 表达阳性，10 例患者均未见 GFAP 及 p53 表达。典型病例免疫组化染色结果见图 1。



a：血管网状细胞瘤基本病理改变；b：血管内皮细胞与间质细胞中 vinentin 蛋白均为阳性；c：血管内皮细胞细胞膜 CD34 表达阳性；d：间质细胞细胞膜 S-100 蛋白为阳性

图 1 免疫组化染色结果(SP 法)

3 讨论

起源于中胚叶细胞的胚胎残余组织，为颅内真性血管性的肿瘤，分为囊性、实性 2 种类型，多发生在小脑。本病有遗传倾向，家族中多人患病者时有报道。临床症状示肿瘤位置和性质而异，患者多合并有其他脏器的血管瘤性病变或红细胞增多症，视网膜和脑内同时发生肿瘤者称 von Hippel-Lindau 病。最近研究已

经证实,VHL 家族 100% 存在基因突变,且绝大多数的Ⅱ型 VHL 病患者其家族中存在错义突变,Ⅰ型 VHL 病患者其存在基因的缺失或 premuture termination 突变[8]。故针对 VHL 病家族成员的监控需要从婴儿甚至新生儿时期开始,检测其腹部、中枢及外周神经系统的影像学改变,则需从 10 岁后即开始,对于合并有明确的肾囊肿、胰腺肿瘤以及肾上腺肿瘤者,则建议每间隔 6 个月进行一次体检,且建议及早进行基因分析[9-10]。

对于本病的诊断上首先是中枢神经系统特别是小脑发病,病变多累及一个甚至多个内脏器官,其存在有血管母细胞瘤,且具有家族聚集与遗传性[11]。其中视网膜血管母细胞瘤作为 VHL 病最常见的与最早发生的临床病理改变,其发生率达到 25% ~60%,且多以双侧发病为主,典型病例可见大小不一的眼底鲜红色血管瘤,多合并有供血动脉的显著扩张[12]。在组织学上,如果存在有肿瘤细胞,则其血供较为丰富,血管间质细胞多以淡染且富含脂质为主,细胞质可见空泡状或泡沫状改变[13]。如图 1 所示,行 SP 法可见血管网状细胞瘤的常见病理学变化。

VHL 病病理学上可见其大体标本,HB 界限清楚,且无明显包膜包裹。囊性居多,实性约占 20% ~30%[14]。其中囊性病变其囊腔内可见草黄色清亮液体,量多在 20 mL 左右,且囊腔可见明显囊壁结节[15]。结节切开后可见明显血供,多呈暗红色,或因肿瘤细胞内脂质含量较高而呈黄色或棕黄色改变。实性病灶其切面与囊性变化囊内壁结果相似。组织学上通过常规的 HE 染色后,于光镜下多可见间质细胞、薄壁毛细血管以及血窦等结果。而血管内皮细胞可见增生肥大改变,间质细胞则大小形态各异,以卵圆形及多边形为主,细胞质胞浆相对丰富,且边界欠清,表现为微嗜伊红毛玻璃样、透明状或泡沫样改变。其中Ⅰ型以毛细血管病变为主,可见丰富的毛细血管改变,间质细胞相对较少,且大小不一,超过 50% 者可有细胞核的异型改变,Ⅱ型则以间质细胞改变为主,多见间质细胞被裂隙样毛细血管分隔成巢状或小块块状,细胞大小多均一,少见细胞核的异型变化,Ⅲ型则为混合型,组织学特征具有以上Ⅰ型与Ⅱ型综合特点。故通过本组总结可知 von Hippel-Lindau 综合征以囊性病变多见,镜检可见肿瘤病灶内存在丰富的血液供应,存在有内皮细胞增生,于血管间可见增生肥大等改变。

[参考文献]

[1] Pandey S, Sharma V, Pandey D, et al. Supratentorial haemangioblastoma without von Hippel-Lindau syndrome in an adult: A rare tumor with review of literature[J]. Asian J Neurosurg, 2016, 11(1): 8 - 14. doi: 10.4103/1793 - 5482.165782.

[2] Mangiavini L, Merceron C, Araldi E, et al. Fibrosis and hypoxia-inducible factor-1α-dependent tumors of the soft tissue on loss of von Hippel-Lindau in mesenchymal progenitors[J]. Am J Pathol, 2015, 185(11): 3090 - 3101. doi: 10.1016/j.ajpath.2015.07.008.

[3] Sexton A, Rawlings L, McKavanagh G, et al. A novel von Hippel Lindau gene intronic variant and its reclassification from VUS to pathogenic: the impact on a large family[J]. J Genet Couns, 2015, 24(6): 882 - 889. doi: 10.1007/s10897 - 015 - 9875 - z.

[4] 吴鑫尧,陈江明,赵义军,等. 3 个 VHL 综合征家族的基因检测及临床调查[J]. 安徽医科大学学报,2015,50(5):635 - 639.

[5] 晋丹丹,王嗣伟. Ⅲ型 Von Hipple-Lindau 综合征 1 例[J]. 安徽医学,2014,35(10):1471 - 1472. doi: 10.3969/j.issn.1000 - 0399.2014.010.052.

[6] 刘子嘉,兰 岭,张羽冠,等. VHL 综合征与非 VHL 患者行嗜铬细胞瘤切除术围术期临床麻醉比较[J]. 基础医学与临床,2015,35(9):1219 - 1222.

[7] 许 蕾,肖文丰,周云鹏,等. Von Hippel-Lindau 病的影像学表现(附 3 例报告)[J]. 医学影像学杂志,2016,26(1):118 - 122.

[8] 任文庆,田增民,于 新,等. Von Hippel-Lindau 病治疗进展[J]. 医学研究杂志,2013,42(6):16 - 19.

[9] Wolff NC, Pavia-Jimenez A, Tcheuyap VT, et al. High-throughput simultaneous screen and counterscreen identifies homoharringtonine as synthetic lethal with von Hippel-Lindau loss in renal cell carcinoma[J]. Oncotarget, 2015, 6(19): 16951 - 16962. doi: 10.18632/oncotarget.4773.

[10] 董 影,嵇 鸣,叶春涛. Von Hippel-Lindau 综合征 2 例报告并文献复习[J]. 中国临床医学影像杂志,2013,24(9):682 - 684. doi: 10.3969/j.issn.1008 - 1062.2013.09.026.

[11] 周 东,唐晓平. Von Hippel-Lindau 综合征脑干病变二例报道并文献复习[J]. 中华临床医师杂志(电子版),2013,7(14):6717 - 6719. doi: 10.3969/cma.j.issn.1674 - 0785.2013.14.131.

[12] Krzystolik K, Stopa M, Kuprjanowicz L, et al. Pars plana vitrectomy in advanced cases of von hippel-lindau eye disease[J]. Retina, 2016, 36(2): 325 - 334. doi: 10.1097/IAE.0000000000000707.

[13] 胡开艳. Von Hippel-Lindau 综合征三例诊治分析[J]. 中国全科医学,2012,15(20):2357 - 2359. doi: 10.3969/j.issn.1007 - 9572.2012.07.076.

[14] 林宇静,李 斌,罗柏宁,等. 内耳乳头状内淋巴囊肿瘤的临床病理分析[J]. 中国现代神经疾病杂志,2013,13(5):428 - 434. doi: 10.3969/j.issn.1672 - 6731.2013.05.014.

[15] 汤 凯,李黎明. 同一家系 VHL 综合征临床分析及文献复习[J]. 中国中西医结合外科杂志,2013,19(1):14 - 17. doi: 10.3969/j.issn.1007 - 6948.2013.01.005.

(编辑:左艳芳)