

• 病例报告 •

以无症状嗜铬细胞瘤为表现的 VHL 综合征 1 例

张英智 陈颖 孙晓方 袁鹰

(青岛大学附属医院内分泌科, 山东 青岛 266003)

病人, 女, 51 岁, 因“查体发现肾上腺包块”于 2017 年 4 月 25 日收入我科。病人 3 月 29 日外院健康查体时行泌尿系统超声检查发现右侧肾上腺占位, 4 月 12 日于我院行下腹部增强 CT 扫描示双侧肾上腺可见团块状异常强化影, 边界较清, 较大者位于右侧肾上腺, 面积大约为 44.4 mm × 28.8 mm 大小, 增强扫描呈不均匀强化; 双肾形态大小正常, 实质内未见异常强化灶, 肾盂、肾盏无扩张(图 1)。诊断为双侧肾上腺嗜铬细胞瘤可能性大。病人无阵发性头晕、心悸、出汗以及面色变红等明显不适, 多次测量血压(13.33~14.67)/(9.33~10.67)kPa; 既往有慢性胃炎病史, 无特殊阳性家族史。体格检查无阳性表现。辅助检查: 常规实验室检查及卧立位试验均未见明显的异常; 血浆甲氧基肾上腺素 0.14 nmol/L, 血浆甲氧基去甲肾上腺素 5.20 nmol/L; 尿液中肾上腺素 6.66 μg/d, 去甲肾上腺素 91.58 μg/d, 多巴胺 55.03 μg/d; <sup>131</sup>I 全身显像(<sup>131</sup>I-MIBG)+ 双侧肾上腺融合显像检查示右侧肾上腺可见放射性异常浓聚, 相应 CT 层面右侧肾上腺可见肿块影, 中心部密度较低, 内见斑点状钙质密度影, 边界较清, 直径约 4.3 cm(图 2a); 左侧肾上腺可见放射性浓聚灶, 相应 CT 层面左侧肾上腺见等密度结节影, 边界较清, 直径约 1.8 cm(图 2b)。心脏、肝脏、脾脏、唾液腺、膀胱正常显影, 全身其余部分未见异常放射性分布浓聚灶。诊断为双侧肾上腺嗜铬细胞瘤可能性大。2017 年 6 月 13 日于我院泌尿外科行腹腔镜下腹膜后病损切除术, 切除右侧较大瘤体, 左侧瘤体暂未处理, 术后病理组织检查诊断右侧肾上腺肿瘤(嗜铬细胞瘤可能), 局灶侵犯包膜。留取全血行基因检测示 VHL 基因 c.293A>G(p.Tyr98Cys)杂合突变, 此突变导致其所在基因编码蛋白第 98 位的酪氨酸突变为半胱氨酸。考虑诊断为冯希佩尔-林道(VHL)综合征。术后规律随诊, 4 月下旬复查 CT 示右侧符合肾上腺术后改变, 左侧瘤体未见明显变化。

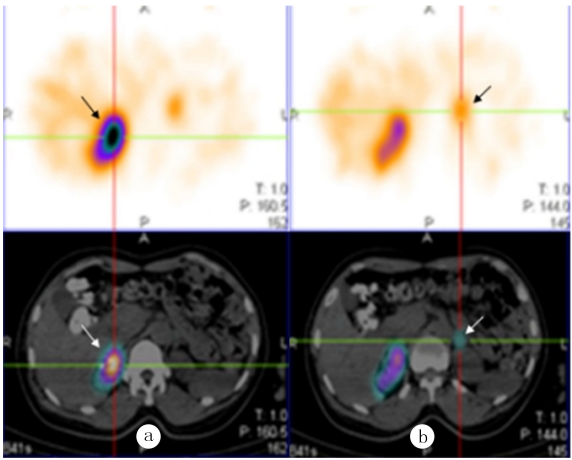
家系调查: 其父已故, 死因不详; 其余均诉无特殊疾病。亲属 3 人自愿接受筛查, 并进行突变基因位点信息验证。先证者母亲 77 岁, 既往高血压史数年, 血压 20.93/12.13 kPa; 平日血压为(20.00~21.20)/(12.00~13.33)kPa, 未应用药物治疗。先证者的姐姐 53 岁, 高血压史 10 年, 血压 19.87/12.13 kPa; 平日血压(18.67~21.20)/(12.00~13.33)kPa, 未应用药物治疗, 曾有阵发性出汗及阵发性血压升高, 高时可达(24.00~26.67)/(13.33~16.00) kPa。先证者儿子否认高血压史, 既往高脂血症、轻度脂肪肝, 有饮酒史。基因检测: 以先证者突变基因作为验证位点, 结果示其姐该位点出现杂

合突变, 其母及其子该位点无此突变(图 3)。



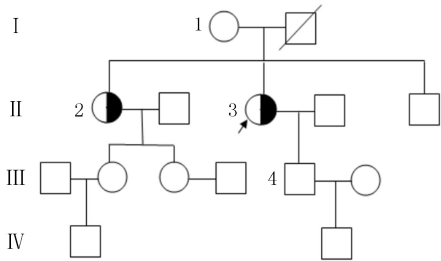
白色、黑色箭头所指为右、左侧嗜铬细胞瘤。

图 1 病人下腹部增强 CT 扫描结果



a: 右侧肾上腺; b: 左侧肾上腺。

图 2 肾上腺放射性浓聚灶及相应 CT 层面嗜铬细胞瘤



□: 正常表型男性, ●: 基因突变者, ○: 正常表型女性, ♂: 先证者  
1: 先证者母亲, 2: 先证者姐姐, 3: 先证者, 4: 先证者儿子。

图 3 VHL 综合征病人家系图谱

讨论 VHL 综合征是一种常染色体显性遗传的家族性肿瘤综合征, 可累及中枢神经系统、视网膜、肾脏、肾上腺、胰

腺和生殖器官等多脏器多系统,具有明显的临床多样性及年龄依赖性,国外统计人群发病率为 1/36 000,65 岁时外显率超过 90%<sup>[1]</sup>。病人平均寿命为 49 岁,主要死因为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瘤引起的恶性高血压。VHL 综合征可分为 1 型(无嗜铬细胞瘤)与 2 型(伴嗜铬细胞瘤),其中 2 型进一步细分为 2A 型(肾细胞癌低风险)、2B 型(肾细胞癌高风险)和 2C 型(仅嗜铬细胞瘤)。

本例病人是以无症状嗜铬细胞瘤为主要表现,诊断为 2 型 VHL 综合征。VHL 综合征中嗜铬细胞瘤的发生率约为 20%,嗜铬细胞瘤的发生部位多位于肾上腺处,具有发病年龄相对较小,通常双侧、多中心发病,非转移性且恶变率极低等特点<sup>[2]</sup>,可有或无嗜铬细胞瘤典型症状。VHL 综合征病人的嗜铬细胞瘤主要产生去甲肾上腺素,结合本例病人的检查结果,考虑其生化表型为去甲肾上腺素能表型,与之相符。此外,具有 VHL 基因突变去甲肾上腺素能表型的嗜铬细胞瘤可以缺乏周期性症状<sup>[3]</sup>。

本例病人嗜铬细胞瘤系双侧起病,不排除遗传性肿瘤的可能,基因检测示致病突变位点位于 VHL 基因 c.293A>G (p.Tyr98Cys),考虑诊断为 VHL 综合征。VHL 基因是一种抑癌基因,位于 3p25~26,全长约 15 000 bp,编码 213 个氨基酸,包含 3 个外显子,2 个内含子,编码 pVHL30(213 个氨基酸)、pVHL19(160 个氨基酸)两种蛋白。pVHL 参与形成的 E3 泛素连接酶复合体在有氧条件下可以结合缺氧诱导因子- $\alpha$  亚基(HIF- $\alpha$ )诱导 HIF 降解;而 VHL 基因突变使 pVHL 表达缺失或者功能异常引起 HIF 在细胞内蓄积,从而上调下游例如血管内皮生长因子(VEGF)、促红细胞生成素(EPO)、葡萄糖转运体(GLUT1)等多种缺氧反应基因的表达<sup>[4]</sup>,促进细胞、血管增殖,形成 VHL 特有的囊肿和血管瘤。伴有嗜铬细胞瘤的 VHL 综合征病人(VHL2 型)基因突变类型主要为错义突变<sup>[4]</sup>,错义突变较其他类型突变也具有更高的罹患嗜铬细胞瘤的风险。既往报道中,突变引起的第 167 及第 98 位氨基酸发生置换均可能与嗜铬细胞瘤相关,被认为是嗜铬细胞瘤发生的突变热点。VHL 综合征病人中约有 80% 基因突变可家族性遗传,20% 为新发突变,本例病人及其姐存在相同位点杂合突变,考虑为家族性遗传,可能来自其父亲。

本例病人 c.293A>G(p.Tyr98Cys)并非新发现突变,既往法国、中国大陆先后报道过 3 例相同位点的相同突变,其中来自中国大陆一个 VHL2 型家系中 2 位成员之一患有嗜铬细胞瘤<sup>[5]</sup>;来自法国的 1 例嗜铬细胞瘤病人有此突变<sup>[6]</sup>。该 3 例病人临床症状均未明确报道。本例病人表现为无症状双侧嗜铬细胞瘤,先证者姐姐有相同突变,合并高血压表现,完善检查后若其存在嗜铬细胞瘤且尿去甲肾上腺素升高,可考虑:①先证者姐姐与本例病人临床表型不同,可能在诸如修饰、环境等因素作用下,相同密码子内的突变产生可变表型;②先证者姐姐与本例病人临床表型相同,其高血压为干扰因素。若未存在相同突变,则需按照筛查指南每年进行监测。

目前 VHL 综合征相关的嗜铬细胞瘤多采用保留皮质功能的腹腔镜下肾上腺部分瘤体切除术。合并心律失常、高血压危象和心肌梗死等严重并发症者,术前需药物干预<sup>[1]</sup>。VHL2C 型病人预后相对较好。在对术后病人的随访中发现嗜铬细胞瘤具有一定复发率,术后仍然有进行定期复查的必要<sup>[7]</sup>。

VHL 综合征可借助影像学手段诊断,但因其临床表现复杂多样,早期诊断困难,基因检测已逐渐成为诊断该病的金标准。NORDSTROM-O'BRIEN 等<sup>[4]</sup>建议对于具有高度怀疑 VHL 综合征、合并家族中种系突变、特殊家族史者均应进行基因突变分析。本例病人借助基因检测明确了诊断,家系调查示先证者姐姐具有相同突变,高度疑诊 VHL2 型,体现了基因检测早期诊断和症状前诊断的优越性,有利于早期治疗,改善预后;对于无此突变的先证者母亲和儿子,可不用进行定期的相关临床筛查。此外,基因检测在预测后代患病风险、提供产前诊断等方面亦有重要意义。此病例还提示,在临床工作中,对于双侧无症状的嗜铬细胞瘤,应考虑到某种遗传性综合征的可能性。

**[关键词]** von Hippel-Lindau 病;嗜铬细胞瘤;基因;突变;基因检测;外科手术

**[中图分类号]** R732.2 **[文献标志码]** B

#### [参考文献]

- [1] VARSHNEY N, KEBEDE A A, HARRY OWUSU-DAPAAH H, et al. A review of von Hippel-Lindau syndrome[J]. J Kidney Cancer VHL, 2017,4(3):20-29.
- [2] CASSOL C, METE O. Endocrine manifestations of von Hippel-Lindau disease[J]. Arch Pathol Lab Med, 2015,139(2):263-268.
- [3] GUPTA G, PACAK K. Precision medicine: an update on genotype-biochemical phenotype relationships in pheochromocytoma/paraganglioma patients[J]. Endocr Pract, 2017,23(6):690-704.
- [4] NORDSTROM-O'BRIEN M, VAN DER LUIJT R B, VAN ROOIJEN E, et al. Genetic analysis of von Hippel-Lindau disease[J]. Hum Mutat, 2010,31(5):521-537.
- [5] ZHANG J, HUANG Y, PAN J, et al. Germline mutations in the von Hippel-Lindau disease (VHL) gene in mainland Chinese families[J]. J Cancer Res Clin Oncol, 2008,134(11):1211-1218.
- [6] AMAR L, BERTHERAT J, BAUDIN E, et al. Genetic testing in pheochromocytoma or functional paraganglioma[J]. J Clin Oncol, 2005,23(34):8812-8818.
- [7] AUFFORTH R D, RAMAKANT P, SADOWSKI S M, et al. Pheochromocytoma screening initiation and frequency in von hippel-lindau syndrome[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2015,100(12):4498-4504.