

妊娠合并VHL综合征1例报道并文献复习

孙晓彤^{1*}, 王晓孟², 王俊环¹, 徐琳¹

¹青岛大学附属医院产科, 山东 青岛

²青岛市妇女儿童医院, 山东 青岛

收稿日期: 2021年11月23日; 录用日期: 2021年12月13日; 发布日期: 2021年12月27日

摘要

Von Hippel-Lindau (VHL)综合征属于常染色体显性遗传病, 根据侵犯位置的不同而呈现出不同的症状和体征, 主要累及中枢神经系统和内脏。妊娠合并VHL综合征患者母婴风险极大, 需要引起足够的重视。

关键词

VHL综合征, 妊娠, 诊断, 治疗

A Case of Pregnancy Complicated with VHL Syndrome and Literature Review

Xiaotong Sun^{1*}, Xiaomeng Wang², Junhuan Wang¹, Lin Xu¹

¹Department of Obstetrics, Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao Shandong

²Qingdao Women and Children's Hospital, Qingdao Shandong

Received: Nov. 23rd, 2021; accepted: Dec. 13th, 2021; published: Dec. 27th, 2021

Abstract

Von Hippel-Lindau (VHL) syndrome is an autosomal dominant genetic disease, presenting different symptoms and signs according to the different location of invasion, mainly involving the central nervous system and internal organs. Pregnancy patients with VHL syndrome have great risk of maternal and infant, which needs to be paid enough attention to.

*第一作者 Email: 861015312@qq.com

Keywords

Von Hippel-Lindau (VHL) Syndrome, Pregnancy, Diagnosis, Treatment

Copyright © 2021 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

Von Hippel-Lindau (VHL)综合征是一种罕见的家族遗传性疾病,属于常染色体显性遗传。临床表现复杂多样,可累及全身多个脏器,常见的疾病表现形式主要有视网膜血管瘤、肾癌及囊肿、中枢神经系统肿瘤以及较为少见的胰腺、附睾囊肿、内淋巴囊性肿瘤等。根据病变部位的不同,从而产生不同的临床症状及体征。可通过组织病理学及基因检测确诊疾病。其发生率约为 1/36,000 [1]。而怀孕期间及产后,可能会造成 VHL 综合征疾病的进一步进展。再加上其家族遗传的特征,故 VHL 综合征对母婴风险极大,需评估妊娠风险,严密监测,并及早的干预,适时终止妊娠。

2. 病例资料

患者,女,28岁,因“停经15周,恶心呕吐2月余。”入住青岛大学附属医院崂山院区产科。患者自停经30余天开始出现恶心、呕吐,呕吐物为胃内容物,感头晕、乏力,食后即吐,逐渐加重。平素月经规律,早孕B超示符合孕周,现停经15周,上述症状未见改善,查尿酮体3+,遂门诊以妊娠剧吐伴酮症收入院。既往有胃食管反流、慢性非萎缩性胃炎病史。2次自然流产史。独生女,家族中母亲21年前因脑部肿瘤去世,父亲患有高血压病史,祖父因食管癌去世,祖母因“恶性肿瘤(具体不详)”去世。入院查体:腹软,无压痛、反跳痛。宫底耻上三横指,未扪及明显宫缩,阴道检查未查。胎儿B超示:双顶径3.0cm,符合15周3天;股骨长1.3cm,符合14周0天。胎盘位于子宫前壁。胎盘成熟度0级,羊水最大深度3.8cm,胎心率150次/分,律齐。意见:中期妊娠,单活胎。入院诊断:妊娠剧吐伴酮症、孕15周G3P0、不良孕产个人史、妊娠合并胃炎、胃食管反流。

入院后完善相关辅助检查,予补液、止吐等对症支持治疗,维持水电解质酸碱平衡。行腹部彩超示:右肾见多个囊性回声,大者:1.6×1.3cm(位于上极,外突),均透声可,右肾中部见5.9×4.5cm囊实性包块,以实性为主,CDFI:其内探及数条粗大条状血流信号,RI:0.43,右肾上半部及右肾下极分别见3.2×2.2cm、1.9×1.3cm以实性为主的囊实性包块,均边界清,血流信号不明显;左肾见数个囊性回声,大者:1.2×1.0cm(下极),均透声可。胰腺大小形态可,表面不光滑,内见多发囊性回声,大者2.0×1.6cm、1.9×1.5cm,均透声可。右肾囊实性包块,不排除肾Ca,胰腺多发囊肿,双肾囊肿。经泌尿外科会诊意见考虑恶性可能性大,建议尽早手术治疗为宜,但孕妇现处于中孕期,此时妊娠状态行手术治疗,风险较大。遂进一步完善磁共振、CT等相关辅助检查,查肿瘤指标示:甲胎蛋白24.80ng/mL,糖类抗原242 16.50IU/mL,糖类抗原72-4 1.80U/mL,糖类抗原19-9 23.50U/mL,糖类抗原125 30.70U/mL,癌胚抗原0.70ng/mL。MRI示:左肾大小形态尚可,右肾形态欠规则,右肾见多发混杂信号结节、团块影,较大者大小约51mm×51mm,边界清,呈不均匀等T1长T2信号,部分内可见短T2分隔影;双肾另见多发大小不等长T1长T2信号结节影;胰腺内见多发大小不等囊状影,呈长T1长T2信号,边界清,DWI信号稍高;小脑蚓、双侧小脑半球、延髓可见多发片状稍长T1稍长T2信号影,FLAIR呈高信

号, DWI 呈等信号, 延髓增粗。考虑 VHL 综合征可能性大。

结合上述辅助检查结果, 在放射科、泌尿外科、神经外科、肿瘤科、眼科等多学科共同讨论下, 意见为: 患者目前处于中孕期, 孕期孕激素作用可刺激肿瘤发展, 若目前不给予尽早处理, 可能孕期肿瘤继续增大、囊肿破裂、腹腔出血、失血性休克、DIC、肿瘤种植转移, 甚至全身转移等, 有失去最佳手术时机及增加危及患者生命等可能。若现终止妊娠行引产术, 先行肾脏肿瘤手术治疗, 可能肿瘤性质为非恶性且有不再妊娠风险。VHL 综合征属于常染色体显性遗传, 胎儿有 1/2 可能遗传 VHL。与患者及家属交代相关病情及风险后, 患者及家属要求终止妊娠。遂行中孕经腹注射依沙吖啶引产术。并完善外周血 VHL 基因检测、腹部增强 CT 等检查。胸部 CT 平扫: 双肺多发结节, 转移瘤不排除。颅脑 MR 增强扫描: 幕下脑实质内多发异常强化灶伴水肿, 结合病史符合 VHL 脑表现。腹部 CT 动态增强扫描: 胰腺多发囊肿, 结合双肾改变, 考虑 VHL 综合征可能性大(见图 1)。引产后患者恢复可, 后顺利出院, 出院后按时于泌尿外科、神经外科、肿瘤科就诊, 进一步行 VHL 综合征相关治疗。

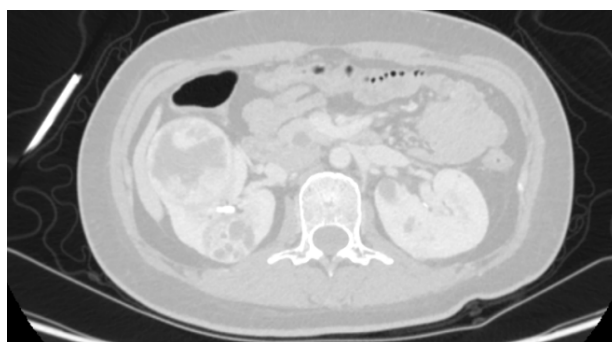


Figure 1. Kidney neoplasms computed tomography (CT)
图 1. 肾肿瘤 CT 图

3. 讨论

VHL 综合征是一种罕见的常染色体显性遗传病, 是由 VHL 肿瘤抑制基因突变引起的。主要累及中枢神经系统和内脏。中枢神经系统病变最常见于小脑、脑干、脊髓、视网膜等部位; 内脏病变最常见于肾囊肿、肾细胞癌(RCC)、嗜铬细胞瘤、胰腺囊肿、神经源性肿瘤等疾病。此病例病变累及小脑、肾脏、胰腺等部位, 并伴有肺部转移可能。患者处于中孕期, 随着子宫的增大及体内激素水平的变化, 继续妊娠风险极大, 可能会导致疾病的进一步恶化, 甚至会导致孕产妇的死亡。Frantzen 等人对 29 名妊娠妇女的回顾性分析中显示: 17%的女性在妊娠期间出现了与 VHL 相关的并发症, 其中 50%有生命危险[2]。RCC 和中枢神经系统血管母细胞瘤的相关并发症是导致 VHL 患者死亡的最常见的原因。且即使患者选择继续妊娠, 分娩后后代同样患有 VHL 综合征的风险极高。有研究表明, VHL 综合征 65 岁前外显率 > 90%, 后代有 50%几率会发病[3]。遂最终决定终止妊娠, 先行 VHL 综合征的相关治疗。

VHL 综合征发病部位多, 发病先后不一, 往往已有病灶产生但无明显的临床表现, 给临床诊断增加了难度。临床表现缺乏特异性, 根据病变部位的不同, 可能有: 头痛、呕吐、高血压、共济失调或视力、听力障碍等。本例患者呕吐症状较明显, 结合患者既往胃炎病史, 可能为胃炎所致, 但也不除外颅内病变所致的颅内高压所致的呕吐。

除了相关病史及辅助检查, 最重要的是可以通过检测患者及其家族人员的基因突变来诊断, 比较常见的有错义突变、移码突变、无义突变、插入或缺失突变等情况[4]。根据基因突变的类型及与嗜铬细胞瘤的关联, VHL 综合征可分为 1 型 VHL 病和 2 型 VHL 病。1 型 VHL 病可伴有视网膜血管瘤, 中枢神

经系统血管母细胞瘤、RCC，胰腺囊肿和神经内分泌肿瘤，嗜铬细胞瘤的患病风险较低。2型VHL病嗜铬细胞瘤的患病风险很高，又分为2A型、2B型和2C型。2A型VHL病主要表现为血管母细胞瘤和嗜铬细胞瘤，具有较低RCC风险；2B型VHL病主要表现为血管母细胞瘤、嗜铬细胞瘤和RCC；2C型则仅表现为嗜铬细胞瘤[5]。结合本例患者辅助检查的结果，暂未发现有嗜铬细胞瘤，遂更倾向于1型VHL病。

VHL综合征的治疗主要以各个器官病变手术治疗为主，对于有脑、肾功能损害或视力损害等情况，可以给予保护相应脏器功能的药物治疗。对于中枢神经系统小部位有症状的患者，也可以采用小剂量放射治疗[6]。对于肾脏肿瘤：如果肿瘤大小到3 cm左右，应该采用外科手术切除或消融术[7]。VHL综合征术后肿瘤复发率高，目前尚无对因治疗方法，通过赵瑞娜等人对35例患者研究表明：91.4%进行了手术，57.1%进行了2次及以上手术[8]。由此可以看出复发率之高。

综上所述，VHL综合征妊娠风险较大，对于妊娠合并VHL综合征患者的处理更应谨慎，临床上对于疑似VHL患者应完善全身相关的影像学检查，尽量早发现、早治疗，改善患者预后。同时VHL综合征可累计全身多个脏器，必要时需要肾病学、眼科学、内分泌学、神经病学等多学科共同诊治，以提高患者生存率。

声明

该病例报道已获得病人及家属知情同意。

参考文献

- [1] Adekola, H., Soto, E., Lam, J., et al. (2013) von Hippel-Lindau Disease and Pregnancy: What an Obstetrician Should Know. *Obstetrical & Gynecological Survey*, **68**, 655-662. <https://doi.org/10.1097/OGX.0b013e3182a85063>
- [2] Frantzen, C., Kruijzinga, R.C., van Asselt, S.J., et al. (2012) Pregnancy-Related Hemangioblastoma Progression and Complications in von Hippel-Lindau Disease. *Neurology*, **79**, 793-796. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3182661f3c>
- [3] 王孟尧, 蔡善君. VHL综合征研究新进展[J]. 临床医药文献电子杂志, 2019, 6(85): 191.
- [4] 王庆煜, 马小梅. VHL综合征1例报道[J]. 诊断病理学杂志, 2019, 26(12): 847-849.
- [5] Xu, N., Duan, W., Zhang, R., et al. (2019) Imaging Diagnosis of Von Hippel-Lindau Syndrome. *Journal of Craniofacial Surgery*, **30**, e674-e677. <https://doi.org/10.1097/SCS.00000000000005760>
- [6] Balveen, S., Monika, S., Romil, S., et al. (2020) Von Hippel-Lindau Syndrome: Multi-Organ Involvement Highlighting Its Diverse Clinical Spectrum in Two Adult Cases. *Cureus*, **12**, e9402.
- [7] 孙建军, 李金娟, 党莹, 等. Von Hippel-Lindau综合征基因及临床诊治进展[J]. 西北国防医学杂志, 2021, 42(5): 401-407.
- [8] 赵瑞娜, 张波, 姜玉新. 结合临床特征探讨腹部超声在诊断 Von-Hippel-Lindau综合征中的作用[J]. 中国医学科学院学报, 2019, 41(5): 658-662.