

# 以嗜铬细胞瘤为表现的儿童 von Hippel-Lindau 综合征 1 例并文献复习

冉春琼 苏莹 潘初 刘喆隆 杨雁 袁刚 余学锋 何文涛

华中科技大学同济医学院附属同济医院内分泌科 湖北省内分泌与代谢性疾病临床医学研究中心 国家代谢性疾病临床研究中心湖北分中心,湖北武汉 430030

**关键词** von Hippel-Lindau 综合征; 儿童嗜铬细胞瘤; VHL 基因; 高血压

**中图分类号** R586.9 **文献标识码** D **DOI** 10.11768/nkjwzzzz20250221

嗜铬细胞瘤在儿童中罕见,早发嗜铬细胞瘤通常与遗传性肿瘤综合征有关。本文报道 1 例 9 岁患儿,以头痛起病,长达半年内多处就医未能明确病因,后因其他疾病就诊而发现高血压、眼底损害和单侧肾上腺占位。临床生化检测及术后病理证实为嗜铬细胞瘤。我们通过全外显子二代测序发现该患儿携带胚系 VHL 基因杂合突变,为非遗传性自发突变。由 VHL 突变引起的 von Hippel-Lindau (VHL) 综合征是一种罕见常染色体显性遗传病,也是儿童嗜铬细胞瘤的最常见病因,需要终生随访。VHL 综合征嗜铬细胞瘤临床表现变化多端,特别是在儿童患者,即使是典型表现,也会因为临床医师对患者的体格检查、病史询问不到位而发生漏诊。若能早期识别和处理 VHL 综合征,可避免患儿出现嗜铬细胞瘤性高血压相关的严重并发症,并且有利于随访和家族遗传咨询。

患儿男,9 岁,因“头痛 1 年,左肾上腺嗜铬细胞瘤术后 6 个月”入院。患儿 1 年前无明显诱因出现头痛,曾多次就诊于外院的神经内科、儿内科,一直未查明头痛原因。6 个月前因“过敏性紫癜”于外院就诊,伴有汗多,消瘦(一个月内体重从 39 kg 降至 29 kg),双眼视力明显下降,心率增快(130 次/min),血压显著升高(170/100 mmHg)。头部 CT 及磁共振未见明显异常。腹盆腔 CT 发现左侧肾上腺区异常密度影,肾上腺 CT 平扫+增强进一步发现左侧肾上腺稍低密度包块影,大小约为 24mm×28mm×29mm,考虑嗜铬细胞瘤可能性大。神经元特异性烯醇化酶(NSE):257 μg/L(参考值:<16.30 μg/L),血浆去甲肾上腺素:8.35 nmol/L(参考值:<3.55 nmol/L),血浆肾上腺素:1.05 nmol/L(参考值:<0.68 nmol/L)。肾素(卧位):148.90 μIU/mL(参考值:3.11~41.20 μIU/mL),醛固酮(卧位):522.70 pg/mL(参考值:30.00~160.00 pg/mL)。遂于外院行腹腔镜下肾上腺病变+单侧肾上腺手术切除,术后病理检查结果提示(左)肾上腺嗜铬细胞瘤。随后患儿又因视力下降来我院眼科门诊就诊,诊断为“黄斑前膜(右眼)、玻璃体黄斑牵拉综合征(右眼),高血压性视网膜病变”。患儿术后血压逐渐下降(98/71 mmHg),视力有所好转,体重逐渐恢复(36.6 kg)。患儿于术后 3 周、3 个月外院随访,复查血浆肾上腺素、血浆去甲肾

上腺素、血管紧张素、醛固酮、肾素、腹部彩超未见异常。个人史:第 2 胎,第 2 产,剖宫产,出生时体重 3400 g,余无特殊。家族史:父亲、爷爷、奶奶和外婆均患有高血压,无嗜铬细胞瘤及其他肿瘤家族史,家系图见图 1A。此次于我院复查血尿儿茶酚胺代谢产物,肾素/醛固酮、颈椎磁共振、肾脏彩超、心脏、腹部及睾丸彩超均未见异常。考虑到患儿为早发嗜铬细胞瘤,见图 1B,可能存在胚系基因突变,征得患儿及家属同意后,行外周血全外显子测序,结果显示 VHL c.482G>A (p.Arg161Gln),见图 1C,该突变位点既往已报道<sup>[1]</sup>。我们同时对患者姐姐、父亲和母亲进行了 VHL 基因检测,相同位点未发生突变,故考虑患者为自发突变。本例 VHL 突变所在编码的核苷酸区域片段的物种保守性分析,见图 1D。

**讨论** 在 10 岁之前出现的嗜铬细胞瘤中,有 70% 存在胚系突变,以 VHL 基因最常见<sup>[2]</sup>。由 VHL 基因突变所致的 VHL 综合征临床表现复杂,可表现为肾透明细胞癌、中枢神经系统血管母细胞瘤、视网膜血管母细胞瘤、嗜铬细胞瘤、胰腺神经内分泌肿瘤、胰腺和肾脏囊肿、内耳淋巴囊肿瘤以及生殖系统囊肿等多种病变<sup>[3~5]</sup>,目前国外报道的发病率为 1/91 000 至 1/36 000<sup>[4]</sup>。VHL 综合征的嗜铬细胞瘤往往发病更早,通常发生在肾上腺,具有双侧、多发和恶性程度较低的特点<sup>[6]</sup>,可存在或缺乏典型症状。本例 VHL 嗜铬细胞瘤患儿表现为早发的单侧肾上腺嗜铬细胞瘤,以头痛起病,由于诊断延误,导致严重的视力丢失。

本例发病年龄早,不排除遗传性肿瘤可能。2020 年嗜铬细胞瘤和副神经节瘤专家共识推荐所有嗜铬细胞瘤患者均应进行基因检测<sup>[7]</sup>。目前已经确定了与嗜铬细胞瘤相关的包括 SDHx(SDHA、SDHB、SDHC、SDHD 和 SDHAF2)、RET 和 VHL 等在内的 20 多种易感基因<sup>[8]</sup>,其中 VHL 基因突变在儿童嗜铬细胞瘤最常见<sup>[2]</sup>。VHL 基因位于 3 号染色体 3p5-26<sup>[9]</sup>,包含 3 个外显子,编码 VHL 蛋白(protein of von Hippel-Lindau,pVHL)<sup>[10]</sup>。pVHL 包括 α 和 β 两个结构域,α 结构域通过与转录延伸因子 C 结合<sup>[11]</sup>参与 E3 泛素连接酶复合物的形成,调控缺氧诱导因子 α(hypoxia inducible factor-α,HIF-α)的降解<sup>[5,10]</sup>。VHL 突变引起 pVHL 蛋白表达缺

失或是功能改变时,HIF- $\alpha$  上调包括血管内皮生长因子、血小板衍生生长因子和葡萄糖转运体在内的基因表达<sup>[10,12]</sup>,这些上调的基因产物促进了肿瘤的形成。此外,pVHL 还参与调控细胞外基质的形成和细胞周期,pVHL 失活后异常的细胞外基质形成有助于 VHL 综合征中嗜铬细胞瘤的发展<sup>[13]</sup>。本例患儿基因检测结果示 VHL c. 482G > A (p. Arg161Gln),考虑诊断为 VHL 综合征。该位点位于第 3 外显子,参与编码 pVHL 蛋白  $\alpha$  结构域<sup>[10]</sup>,发生突变后会引引起 pVHL 蛋白三级结构的变化<sup>[1]</sup>,从而影响 VHL 的肿瘤抑制活性。VHL 突变引起的 VHL 综合征患者约 80% 来源于父母的遗传,约 20% 为自发突变<sup>[14]</sup>。本例患儿父母相同位点均未发生突变,故为自发突变致病。

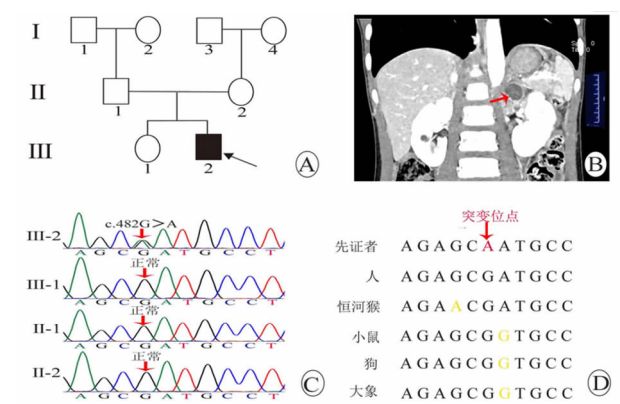


图 1 患儿的临床表现、基因检测及突变位点分析(①白色图标为正常个体,黑色为嗜铬细胞瘤患者,箭头所指为先证者;②箭头所指为左侧肾上腺嗜铬细胞瘤;③Ⅲ-2 为先证者,Ⅲ-1 为其姐姐,Ⅱ-1 为其父亲,Ⅱ-2 为其母亲。Ⅲ-2 箭头所指为突变位点,Ⅲ-1、Ⅱ-1、Ⅱ-2 箭头所指显示为正常位点;④ VHL:本例突变所在编码的核苷酸区域片段的物种保守性分析)

VHL 综合征具有很强的基因型-表型相关性<sup>[14]</sup>。根据是否存在嗜铬细胞瘤,VHL 综合征分为 1 型和 2 型<sup>[15]</sup>。2 型又进一步分为:2A 型:嗜铬细胞瘤与其他典型临床表现(无肾透明细胞瘤);2B 型:VHL 综合征的所有临床表现(存在嗜铬细胞瘤以及肾透明细胞瘤);2C 型:仅存在嗜铬细胞瘤<sup>[3-5]</sup>。1 型通常由基因缺失或无意义突变引起,而 2 型主要与错义突变相关<sup>[3,6]</sup>。既往报道 VHL 密码子 167 的错义突变主要与嗜铬细胞瘤相关,而密码子 238、259 的错义突变只发生嗜铬细胞瘤<sup>[3]</sup>,本例患儿的错义突变位点也具有发生嗜铬细胞瘤的高风险<sup>[16]</sup>。国内首次报道该突变位点是在一项对家族性嗜铬细胞瘤患者的研究中<sup>[17]</sup>。另有研究报道此突变位点与嗜铬细胞瘤伴高血压综合征相关<sup>[18]</sup>。除嗜铬细胞瘤外,该位点突变还与视网膜血管母细胞瘤、中枢神经系统血管母细胞瘤以及肾透明细胞瘤相关<sup>[18]</sup>。本例自发突变患儿表现为早发的单侧嗜铬细胞瘤伴高血压及其并发症,目前未发现视网膜血管母细胞瘤、中枢神经系统血管母细胞瘤和肾透明细胞瘤等其他病变,故暂考虑为 VHL 2C 型。

VHL 综合征患者出现嗜铬细胞瘤的平均年龄为 27 岁,

最早的为 2 岁<sup>[14]</sup>。成人嗜铬细胞瘤以阵发性高血压为主<sup>[19]</sup>,60% ~ 90% 的儿童嗜铬细胞瘤可出现持续性高血压<sup>[20]</sup>。长期严重的高血压可使眼底发生病变,本例患儿因持续性高血压已出现视力减退,眼底检查提示玻璃体黄斑牵拉综合征。VHL 突变所致嗜铬细胞瘤在 10 岁以下的儿童中还可能发生高血压危象<sup>[3]</sup>。除血压升高外,有研究报道头痛为 VHL 嗜铬细胞瘤患者最常见的症状<sup>[21]</sup>。嗜铬细胞瘤所致头痛需与颅内疾病并发颅内高压时的头痛相鉴别,嗜铬细胞瘤的头痛是由儿茶酚胺释放过多引起脑血管收缩形成,常呈发作性,而颅内疾病引起的头痛常伴有其他神经系统损害的体征。本例患儿以头痛起病,多次外院就诊神经系统查体均未见异常且排除了外伤、感染等常见头痛原因,但未考虑嗜铬细胞瘤。儿童嗜铬细胞瘤只出现头痛的临床症状时,容易误诊或漏诊。以头痛起病的儿童患者,排除了引起头痛的常见原因后,需考虑嗜铬细胞瘤的可能,特别应警惕 VHL 嗜铬细胞瘤。

基因检测为 VHL 综合征确诊的金标准<sup>[4]</sup>。VHL 综合征临床表现变化多端,对于疑似 VHL 综合征、家族中有 VHL 胚系突变及特殊家族史(如肾透明细胞瘤)的患者均应进行基因检测<sup>[16]</sup>。早期发现的 VHL 综合征,通过及时治疗可改善预后,降低致残率和死亡率<sup>[22]</sup>。此外,基因检测还对遗传咨询和产前诊断具有重要意义<sup>[4]</sup>。由 VHL 基因突变所致的嗜铬细胞瘤患者后续可能会出现其他部位的肿瘤或疾病<sup>[2]</sup>,且嗜铬细胞瘤的复发风险增加,因此 VHL 突变引起的嗜铬细胞瘤患者,在肿瘤切除后仍需终生密切随访<sup>[6]</sup>。

对于早发的嗜铬细胞瘤患者,即使无家族史,也应考虑遗传综合征的可能,特别应警惕 VHL 综合征。VHL 嗜铬细胞瘤的临床表现变化多端,对于头痛患者排除常见原因后应考虑该病可能,若能早期识别,可避免威胁生存质量的严重并发症。基因检测能够帮助诊断 VHL 综合征,有利于治疗和随访。

参考文献

- 1 Ruiz-Llorente S, Bravo J, Cebrián A, et al. Genetic characterization and structural analysis of VHL Spanish families to define genotype-phenotype correlations[J]. Hum Mutat, 2004, 23 (2) : 160-169.
- 2 Neumann HP, Bausch B, McWhinney SR, et al. Germ-line mutations in non-syndromic pheochromocytoma[J]. N Engl J Med, 2002, 346 (19) : 1459-1466.
- 3 Chittiboina P, Lonser RR. Von hippel-lindau disease[J]. Handb Clin Neurol, 2015, 132: 139-156.
- 4 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.
- 5 Gossage L, Eisen T, Maher ER. VHL, the story of a tumour suppressor gene[J]. Nat Rev Cancer, 2015, 15 (1) : 55-64.
- 6 Cassol C, Mete O. Endocrine manifestations of von Hippel-Lindau disease [J]. Arch Pathol Lab Med, 2015, 139 (2) : 263-268.
- 7 中华医学会内分泌学会. 嗜铬细胞瘤和副神经节瘤诊断治疗专家共识(2020 版)[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2020, 36 (9) : 737-750.
- 8 Buffet A, Burnichon N, Favier J, et al. An overview of 20 years of genetic studies in pheochromocytoma and paraganglioma[J]. Best Pract

Res Clin Endocrinol Metab,2020,34(2):101416.

9 Latif F,Tory K,Gnarr J,et al. Identification of the von hippel-lindau disease tumor suppressor gene[J]. Science,1993,260(5112):1317-1320.

10 Peng S,Zhang J,Tan X,et al. The VHL/HIF Axis in the development and treatment of pheochromocytoma/paraganglioma[J]. Front Endocrinol (Lausanne),2020,11:586857.

11 Arjumand W,Sultana S. Role of VHL gene mutation in human renal cell carcinoma[J]. Tumour Biol,2012,33(1):9-16.

12 Semenza GL. Hypoxia-inducible factors: mediators of cancer progression and targets for cancer therapy[J]. Trends Pharmacol Sci,2012,33(4):207-214.

13 Hoffman MA,Ohh M, Yang H, et al. von Hippel-Lindau protein mutants linked to type 2C VHL disease preserve the ability to downregulate HIF[J]. Hum Mol Genet,2001,10(10):1019-1027.

14 Rednam SP,Erez A,Druker Ht, et al. Von hippel-lindau and hereditary pheochromocytoma/paraganglioma syndromes: clinical features genetics and surveillance recommendations in childhood[J]. Clin Cancer Res,2017,23(12):e68-e75.

15 Chen F,Kishida T,Yao M,Hustad T,et al. Germline mutations in the von Hippel-Lindau disease tumor suppressor gene: correlations with

phenotype[J]. Hum Mutat,1995;5(1):66-75.

16 Nordstrom-O'Brien M,van der Luijt RB,van Rooijen E, et al. Genetic analysis of von Hippel-Lindau disease[J]. Hum Mutat,2010,31(5):521-537.

17 Tong AL,Zeng ZP,Li HZ,et al. von Hippel-Lindau gene mutation in non-syndromic familial pheochromocytomas[J]. Ann N Y Acad Sci,2006,1073:203-207.

18 Qi XP,Liu WT,Li JY, et al. p. N78S and p. R161Q germline mutations of the VHL gene are present in von hippel-lindau syndrome in two pedigrees[J]. Mol Med Rep,2013,8(3):799-805.

19 何丽,余学锋. 以少见表现为首发症状的 9 例嗜铬细胞瘤临床分析[J]. 内科急危重症杂志,2013,19(6):350-352.

20 Farrugia FA, Charalampopoulos A. Pheochromocytoma [J]. Endocr Regul,2019,53(3):191-212.

21 Li SR,Nicholson KJ,Mccoey KL, et al. Clinical and biochemical features of pheochromocytoma characteristic of von hippel-lindau syndrome[J]. World J Surg,2020,44(2):570-577.

22 Maher Eamonn R. Von Hippel-Lindau disease[J]. Curr Mol Med,2004,4(8):833-842.

(2022-11-05 收稿 2024-02-18 修回)

(上接第 170 页)

41 Huang X,Hussain B,Chang J. Peripheral inflammation and blood-brain barrier disruption: effects and mechanisms[J]. CNS Neurosci Ther,2021,27(1):36-47.

42 Bourbon E,Sesques P,Gossez M, et al. HLA-DR expression on monocytes and outcome of anti-CD19 CAR T-cell therapy for large B-cell lymphoma[J]. Blood Adv,2023,7(5):744-755.

43 苏琳,朱杨壮壮,焦肖宁,等. 肿瘤微环境中单核细胞样髓源抑制细胞 M-MDSCs 的免疫抑制作用及其相关治疗的研究进展[J]. 中国免疫学杂志,2021,37(20):2023-2530.

44 Marcos-Pérez D,Sánchez-Flores M,Maseda A,et al. Frailty in older adults is associated with plasma concentrations of inflammatory mediators but not with lymphocyte subpopulations[J]. Front Immunol,2018,9:1056.

45 Yates SJ,Cursio JF, Artz A, et al. Optimization of older adults by a geriatric assessment-guided multidisciplinary clinic before CAR T-cell

therapy[J]. Blood Adv,2024,8(14):3785-3797.

46 Cappell KM,Kochenderfer JN. A comparison of chimeric antigen receptors containing CD28 versus 4-1BB costimulatory domains[J]. Nat Rev Clin Oncol,2021,18(11):715-727.

47 徐佳,梅恒. 嵌合抗原受体 T 细胞治疗并发感染的诊疗策略[J]. 内科急危重症杂志,2023,29(2):96-100.

48 Brudno JN,Kochenderfer JN. Current understanding and management of CAR T cell-associated toxicities[J]. Nat Rev Clin Oncol,2024,21(7):501-521.

49 Rejeski K,Perez A,Iacoboni G, et al. The CAR-HEMATOTOX risk-stratifies patients for severe infections and disease progression after CD19 CAR-T in R/R LBCL[J]. J Immunother Cancer,2022,10(5):e004475.

(2025-01-27 收稿 2025-02-25 修回)