

CHẨN ĐOÁN TÌNH CỜ HỘI CHỨNG VON HIPPEL-LINDAU Ở BỆNH NHÂN ĐÁI THÁO ĐƯỜNG MỚI PHÁT HIỆN

Phan Nguyễn Nhật Linh^{2,3}, Vũ Bích Nga^{1,2,3}

Nguyễn Thị Thanh Hương^{1,2,3} và Nguyễn Thị Ngọc Mai^{2,3,✉}

¹Trường Đại học Y Hà Nội

²Bệnh viện Đại học Y Hà Nội

³Bệnh viện Đại học Y Hà Nội cơ sở Hoàng Mai

Hội chứng Von Hippel - Lindau (VHL) là bệnh lý di truyền hiếm gặp, được xác định là tình trạng di truyền trội trên nhiễm sắc thể thường, gây ra từ các đột biến trong gen VHL. Bệnh này đặc trưng bởi sự xuất hiện các khối u ở nhiều cơ quan khác nhau. Tổn thương tụy trong bệnh cảnh hội chứng VHL có thể biểu hiện dưới dạng nang tụy hoặc u thần kinh nội tiết tụy (pNET), có khả năng ảnh hưởng đến cả chức năng ngoại tiết và nội tiết của tuyến tụy. Chúng tôi báo cáo một trường hợp nữ bệnh nhân trẻ được phát hiện đái tháo đường trong bối cảnh có tổn thương đa nang tụy. Các khảo sát hình ảnh chuyên sâu phát hiện thêm u thần kinh nội tiết tụy và ung thư thận hai bên, cùng với kết quả phân tích gen phát hiện đột biến trong gen VHL qua đó xác định chẩn đoán hội chứng Von Hippel - Lindau. Trường hợp này nhấn mạnh tầm quan trọng của việc tầm soát toàn diện khi gặp tổn thương tụy không điển hình ở bệnh nhân đái tháo đường mới.

Từ khóa: Von Hippel - Lindau, đái tháo đường mới phát hiện, u thần kinh nội tiết tụy, ung thư thận.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Hội chứng Von Hippel - Lindau (VHL) là một hội chứng di truyền trội trên nhiễm sắc thể thường, được gây ra bởi các đột biến dòng mầm trong gen ức chế khối u VHL nằm trên nhánh ngắn của nhiễm sắc thể số 3 (3p25-26).¹ Với sự xuất hiện các đột biến mất chức năng trong gen VHL dẫn đến rối loạn điều hòa trực tiếp các yếu tố cảm ứng thiếu oxy (HIF), gây ra các tác động lên quá trình tăng trưởng tế bào và khả năng hình thành khối u, dẫn đến sự phát triển khối u ở nhiều cơ quan khác nhau bao gồm hệ thần kinh trung ương (tiểu não, thân não và tủy sống), võng mạc, tụy, tuyến thượng thận, túi nội dịch tai trong, mào tinh (ở nam), dây chằng rộng (ở nữ), và thận, cùng các vị trí khác.^{2,3} Tỷ lệ mắc hội chứng VHL được báo

cáo khoảng 1/36.000, với hơn 90% các ca là bệnh nhân trên 65 tuổi. Do tính hiếm gặp cũng như tổn thương các cơ quan đa dạng nên VHL thường dễ bị chẩn đoán muộn hoặc nhầm lẫn với các bệnh u đơn lẻ khác. Hiện chưa có bằng chứng rõ ràng cho thấy tỷ lệ mắc và tần suất của VHL có liên quan đến chủng tộc, dân tộc, văn hóa hay giới tính.^{3,4}

Hội chứng VHL được chia thành ba thể chính. Với thể typ 1, đặc trưng bởi u mạch võng mạc và u mạch máu hệ thần kinh trung ương, nang thận hoặc ung thư biểu mô tế bào thận và nang tụy, với nguy cơ Pheochromocytoma (PHEO) thấp, nhưng nguy cơ cao đối với u mạch máu và ung thư thận. Bệnh nhân được chia thành typ 1A (có ung thư biểu mô tế bào thận) và typ 1B (không có ung thư biểu mô tế bào thận). Thể typ 2 bao gồm u tủy thượng thận (PHEO), u tế bào đảo tụy cùng với u mạch võng mạc và hệ thần kinh trung ương, có nguy cơ mắc u tủy thượng thận cao. Thể typ 2 cũng

Tác giả liên hệ: Nguyễn Thị Ngọc Mai

Bệnh viện Đại học Y Hà Nội

Email: ngocmaiynh@gmail.com

Ngày nhận: 16/10/2025

Ngày được chấp nhận: 16/12/2025

được chia thành các phân typ tùy theo mức độ nguy cơ ung thư thận: 2A (nguy cơ ung thư thận thấp), 2B (nguy cơ ung thư thận cao), và 2C (chỉ có PHEO). Thể typ 3 hiếm gặp hơn, bao gồm các thể khởi phát sớm hoặc tiến triển ác tính, tuy nhiên chưa có sự đồng thuận rõ ràng.^{1,5-7}

Tổn thương tụy trong hội chứng VHL có thể biểu hiện dưới dạng nang tụy hoặc u thần kinh nội tiết tụy, có thể làm rối loạn cả chức năng ngoại tiết và nội tiết của tụy, dẫn đến bệnh cảnh đái tháo đường. Chúng tôi xin báo cáo một trường hợp chẩn đoán tình cờ hội chứng VHL với tổn thương u thần kinh nội tiết tụy, ung thư biểu mô tế bào thận và nốt phổi gặp ở bệnh nhân mới mắc đái tháo đường.

II. GIỚI THIỆU CA BỆNH

Bệnh nhân nữ, 35 tuổi nhập viện vào tháng 6/2025 với lý do gầy sút cân không rõ nguyên nhân trong 3 tháng gần đây, giảm khoảng 7kg. Tiền sử mổ U mạch máu não hở sau từ năm 2015, tiền sử gia đình chưa phát hiện bệnh lý liên quan. Khám lâm sàng khi nhập viện ghi nhận: dấu hiệu tăng đường máu rõ rệt, ngoài ra bệnh nhân không ghi nhận các triệu chứng bất thường khác, huyết áp 105/70 mmHg, mạch 88 lần/phút, chiều cao 150cm, cân nặng 45 kg, BMI: 20 kg/m². Không phát hiện bất thường về tim hoặc phổi, bụng mềm, không có điểm đau khu trú

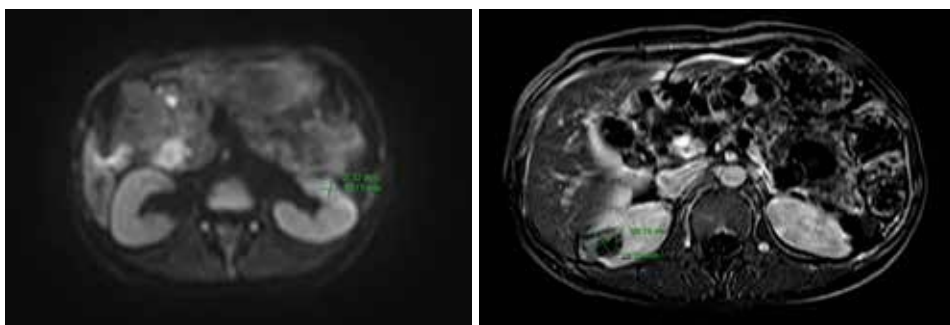
Các xét nghiệm được tiến hành sau khi vào viện cho kết quả như sau:

Bảng 1. Kết quả xét nghiệm máu

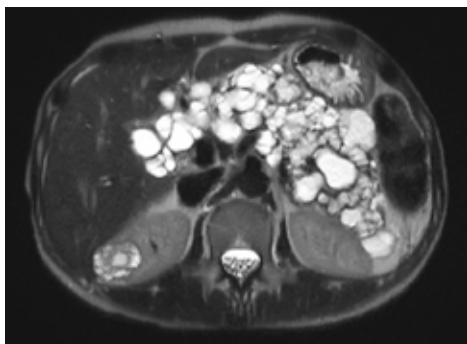
Chỉ số	T6/2025	Khoảng tham chiếu
Glucose (mmol/L)	19,9	4,11 - 5,89
HbA1c (%)	15,2	4,8 - 5,9
AST (U/L)	41	< 32
ALT (U/L)	53	< 33
Creatinin (μmol/L)	38	44 - 80
CA 19-9 (U/mL)	23	< 39
HbsAg	Âm tính	
Anti HCV	Âm tính	
Cholesterol (mmol/L)	4,21	< 5,2
Triglyceride (mmol/L)	0,74	< 1,7
LDL-C (mmol/L)	2,67	< 3,34
FT4 (pmol/L)	20,5	12 - 22
TSH (μIU/ml)	2,56	0,27 - 4,2
Calci TP (mmol/L)	2,36	2,15 - 2,5
Acid uric (μmol/L)	183	142,8 - 339,2
Na/K (mmol/L)	135/3,8	
Metanephrine (nước tiểu)	70,5	25 - 315
Normetanephrine (nước tiểu)	67,3	35 - 676

Bệnh nhân được chẩn đoán đái tháo đường và điều trị kiểm soát đường máu bằng insulin phác đồ Basal-Bolus. Đồng thời, bệnh nhân được siêu âm ổ bụng sàng lọc phát hiện hình ảnh các cấu trúc dạng nang nhu mô tụy định hướng đến tổn thương trong bệnh cảnh hội chứng VHL. Bệnh nhân tiến hành chụp MRI ổ bụng thu được kết quả hình ảnh nhiều nang tụy, các nốt ngấm thuốc mạnh vùng đầu và thân tụy (có thể là u thần kinh nội tiết), các nốt ngấm thuốc không đều nhu mô thận hai bên (chưa

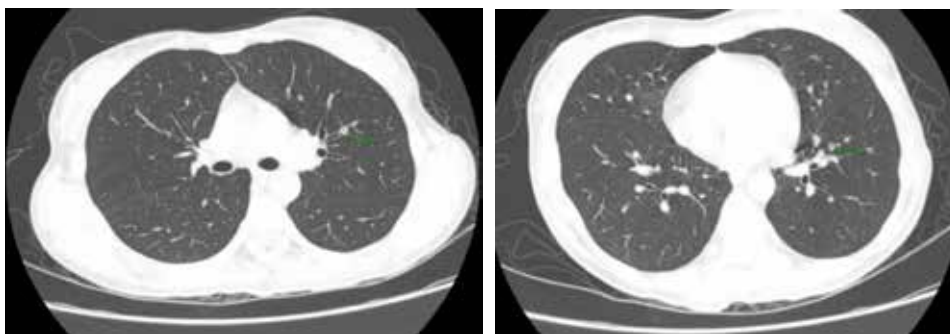
loại trừ ung thư biểu mô tế bào thận). Ngoài ra, bệnh nhân được khám sàng lọc mắt nhưng không phát hiện tổn thương u mạch võng mạc. Chúng tôi đã thảo luận trao đổi với bác sỹ ung bướu quyết định tiến hành sinh thiết tổn thương nốt thận phải làm giải phẫu bệnh thu được nhận định ung thư biểu mô tế bào thận, typ tế bào sáng. Tiếp theo, bệnh nhân được chụp cắt lớp vi tính lồng ngực đánh giá tổn thương thứ phát thì phát hiện nốt đặc thùy trên phổi trái và thùy dưới phổi hai bên.



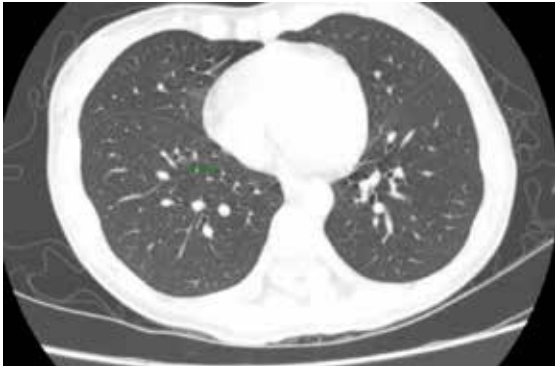
Hình 1. Hình ảnh tổn thương hai bên thận trên MRI ổ bụng



Hình 2. Hình ảnh tổn thương vùng đầu và thân tụy trên MRI ổ bụng



Hình 3. Hình ảnh tổn thương thùy trên và thùy dưới phổi trái



**Hình 4. Hình ảnh tổn thương
thùy dưới phổi phải**

Theo tiêu chuẩn chẩn đoán về lâm sàng của VHL theo hướng dẫn của Đan Mạch (2022)¹¹: đối với nhóm bệnh nhân đã có tiền sử gia đình mắc VHL thì chỉ cần có ≥ 1 biểu hiện liên quan đến VHL và có người thân thế hệ thứ nhất đã được chẩn đoán VHL. Đối với nhóm bệnh nhân chưa có tiền căn gia đình cần phải có ≥ 2 u nguyên bào mạch máu hoặc có 1 nguyên bào mạch máu và 1 biểu hiện liên quan đến VHL (các biểu hiện liên quan đến VHL như là u nguyên bào mạch máu võng mạc, u nguyên bào mạch máu thần kinh trung ương, carcinoma tế bào thận, u tủy thượng thận, u thần kinh nội tiết của tụy, u túi nội dịch tai trong). Ngoài ra, việc chẩn đoán bệnh dựa trên chẩn đoán phân tử có thể được xác lập thông qua việc phát hiện một biến thể dị hợp tử gây bệnh (hoặc khả năng gây bệnh) trong gen VHL bằng xét nghiệm di truyền phân tử.

Đồng thời, bệnh nhân được lấy máu phân tích gen, kết quả phát hiện đột biến dạng dị hợp tử trong gen VHL với mô tả: thay đổi nucleotit/protein NM_000551.4:c.227_229del; NP_000542.1:p.Phe76del tại vị trí chr3:10142071-10142073. Phát hiện bất thường về gen cũng như các biểu hiện về lâm sàng xác nhận chẩn đoán hội chứng Von Hippel - Lindau (VHL). Ngoài ra, trên xét phân tích gen ở bệnh nhân này còn phát hiện đột biến lặp đoạn trên nhiễm sắc thể số 13 (dup(13)(q14.11)).

III. BÀN LUẬN

Hội chứng Von Hippel-Lindau (VHL) là một bệnh lý di truyền trội trên nhiễm sắc thể thường, đặc trưng bởi sự xuất hiện của nhiều khối u lành tính và ác tính ở nhiều cơ quan khác nhau như hệ thần kinh trung ương, võng mạc, thận, tuyến thượng thận và tụy. Nguyên nhân là do đột biến mất chức năng của gen VHL, dẫn đến mất điều hòa trực tín hiệu HIF (hypoxia-inducible factors), từ đó thúc đẩy tăng sinh mạch và hình thành khối u đa cơ quan. Biểu hiện lâm sàng của hội chứng VHL rất đa dạng và thay đổi tùy thuộc vào đột biến gen, thời điểm khởi phát, cũng như cơ quan bị ảnh hưởng.^{2,3}

Trong trường hợp chúng tôi báo cáo, bệnh nhân được chẩn đoán mắc VHL typ 1A, kèm theo đái tháo đường. Cơ chế bệnh sinh của đái tháo đường trong VHL chủ yếu liên quan đến: thứ nhất tăng đường huyết thứ phát do u tủy thượng thận tăng tiết catecholamine, và thứ 2 các rối loạn chức năng nội tiết tụy do nhu mô tụy bị thay thế bởi các nang hoặc khối u nội tiết. Trong trường hợp này, bệnh nhân chúng tôi báo cáo không có biểu hiện hay bằng chứng cận lâm sàng của PHEO, nhưng trên hình ảnh học có nhiều nang tụy và u tụy nội tiết, gợi ý rằng sự phát triển đái tháo đường ở bệnh nhân trẻ tuổi của chúng tôi có thể liên quan mạnh mẽ đến sự thay thế đáng kể nhu mô tụy bình thường bởi các nang, dẫn đến giảm tiết insulin. Điều đáng lưu ý là bệnh nhân không có tình trạng suy tụy ngoại tiết đi kèm, điều này phù hợp với các báo cáo trước đây cho thấy đái tháo đường trong VHL chủ yếu liên quan đến rối loạn chức năng nội tiết tụy. Do tình trạng thiếu hụt insulin nội sinh nên việc điều trị bằng bổ sung insulin ngoại sinh giúp kiểm soát đường huyết nhanh chóng và hiệu quả, điều này cũng được ghi nhận ở ca bệnh này.

Ung thư biểu mô tế bào sáng của thận (clear cell renal cell carcinoma - ccRCC) là một trong

những tổn thương ác tính thường gặp nhất ở bệnh nhân VHL, chiếm tới 25 - 45% các trường hợp, với tính chất khởi phát ở độ tuổi trẻ và thường có tính chất đa ổ và hai bên. Trong trường hợp này, bệnh nhân được chẩn đoán ung thư biểu mô tế bào sáng thận bên phải, phù hợp với kiểu hình thường gặp trong VHL typ 1A. Phát hiện sớm và can thiệp kịp thời đóng vai trò quan trọng, vì ccRCC là nguyên nhân tử vong hàng đầu ở bệnh nhân VHL.⁶ Tổn thương phổi trong hội chứng VHL là một biểu hiện hiếm gặp và rất ít được mô tả trong y văn. Một số báo cáo đơn lẻ ghi nhận bệnh nhân VHL mang đột biến p.Phe76del có nhiều nốt phổi nhưng không có triệu chứng hô hấp rõ rệt như ho khan kéo dài, khó thở, đau ngực, ran ở phổi. Tổn thương phổi có thể là biểu hiện tiên phát do VHL hoặc cũng có thể là tổn thương thứ phát (di căn), đặc biệt ở bệnh nhân có ung thư biểu mô tế bào thận đi kèm.¹⁰ Trong trường hợp này, bệnh nhân hoàn toàn không có triệu chứng hô hấp, phù hợp với nhận định rằng tổn thương phổi ở bệnh nhân VHL thường diễn tiến âm thầm, dễ bị bỏ sót trong thực hành lâm sàng.

Trong dữ liệu y văn, chúng tôi cũng đã ghi nhận một trường hợp tương tự bệnh nhân nam, 29 tuổi, vào viện vì tình trạng gầy sút cân, được chẩn đoán: Đái tháo đường typ 2, trong quá trình điều trị, bệnh nhân tình cờ phát hiện tổn thương nhiều nang tụy/u nang tuyến tụy, tổn thương nghi ngờ ung thư thận cả hai bên thận, cũng như hình ảnh khối dạng nang ở bán cầu tiểu não phải trên phim MRI sọ não. Bệnh nhân được làm giải trình tự gen thế hệ mới (NGS) phát hiện đột biến của gen VHL, từ đó xác định chẩn đoán hội chứng VHL. Khi so sánh hai ca bệnh chúng tôi nhận thấy một số điểm tương đồng như bệnh khởi phát ở độ tuổi trẻ, đồng thời phát hiện tình cờ các tổn thương nang tụy và tổn thương thận hai bên phù hợp với ung thư biểu mô tế bào thận tế bào sáng. Những

phát hiện này cho thấy sự rối loạn chuyển hóa, đặc biệt là đái tháo đường, có thể là một biểu hiện sớm hoặc hậu quả của tổn thương tụy liên quan đến hội chứng VHL.

Từ trường hợp ca bệnh lâm sàng này, có thể rút ra một số điểm trong thực hành lâm sàng như sau:

- Đái tháo đường ở bệnh nhân trẻ tuổi có tổn thương tụy dạng nang hoặc có bất kỳ biểu hiện tổn thương cơ quan liên quan đến VHL cần nghĩ đến khả năng và sàng lọc VHL.

- ccRCC là tổn thương ác tính thường gặp nhất trong VHL, cần được phát hiện và can thiệp sớm để cải thiện tiên lượng.

- Các tổn thương phổi có thể không có triệu chứng, cần tầm soát định kỳ bằng hình ảnh học, đặc biệt ở bệnh nhân có ccRCC.

- Phân tích gen VHL có giá trị trong xác định chẩn đoán, tiên lượng và lập kế hoạch tầm soát đa cơ quan.

IV. KẾT LUẬN

Hội chứng Von Hippel - Lindau (VHL) là một bệnh lý di truyền phức tạp, với nổi bật là sự hình thành nhiều khối u lành và ác tính tại nhiều cơ quan khác nhau, trong đó tụy và thận là những vị trí thường gặp và có giá trị chẩn đoán quan trọng. Trường hợp được trình bày cho thấy đái tháo đường có thể là biểu hiện ban đầu của VHL do rối loạn chức năng nội tiết của tụy khi nhu mô tụy bị thay thế bởi các nang và u thần kinh nội tiết. Do đó, chúng tôi nhận thấy những trường hợp bệnh nhân đái tháo đường khởi phát sớm, có tổn thương tụy dạng nang hoặc u thần kinh nội tiết, cần nghĩ đến khả năng hội chứng VHL và tiến hành sàng lọc tổn thương ở nhiều cơ quan khác nhau cũng như phân tích gen VHL để có chẩn đoán xác định, từ đó có định hướng điều trị, theo dõi và tiên lượng phù hợp cho từng trường hợp.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Maher ER, Iselius L, Yates JR, Littler M, Benjamin C, Harris R, et al. Von Hippel-Lindau disease: A genetic study. *J Med Genet.* 1991; 28(7): 443-447. doi:10.1136/jmg.28.7.443
2. Lee CM, Hickey MM, Sanford CA, McGuire CG, Cowey CL, Simon MC, et al. VHL type 2B gene mutation moderates HIF dosage in vitro and in vivo. *Oncogene.* 2009; 28(14): 1694-1705. doi:10.1038/onc.2009.12.
3. Ohh M, Kaelin WG Jr. VHL and kidney cancer. *Methods Mol Biol.* 2003; 222: 167-183. doi:10.1385/1-59259-328-3:167.
4. Kaelin WG. Molecular basis of the VHL hereditary cancer syndrome. *Nat Rev Cancer.* 2002; 2(9): 673-682. doi:10.1038/nrc885.
5. Neumann HPH, Wiestler OD. Clustering of features of von Hippel-Lindau syndrome: Evidence for a complex genetic locus. *Lancet.* 1991; 337(8749): 1052-1054. doi:10.1016/0140-6736(91)91705-Y.
6. Lonser RR, Glenn GM, Walther M, Chew EY, Libutti SK, Linehan WM, et al. Von Hippel-Lindau disease. *Lancet.* 2003; 361(9374): 2059-2067. doi:10.1016/S0140-6736(03)13643-4.
7. Kaelin WG. Von Hippel-Lindau disease. *Annu Rev Pathol.* 2007; 2:145-173. doi:10.1146/annurev.pathol.2.010506.092049.
8. Hammel PR, Vilgrain V, Terris B, Penforis A, Sauvanet A, Correas J, et al. Pancreatic involvement in von Hippel-Lindau disease. *Gastroenterology.* 2000; 119(4): 1087-1095. doi:10.1053/gast.2000.18143.
9. Ganeshan D, Menias CO, Pickhardt PJ, Sandrasegaran K, Lubner MG, Ramalingam P, et al. Tumors in von Hippel-Lindau syndrome: From head to toe-Comprehensive state-of-the-art review. *Radiographics.* 2018; 38(3): 849-866. doi:10.1148/rg.2018170156.
10. Faiyaz-UI-Haque M, Jamil M, Aslam M, Abalkhail H, Al-Dayel F, Basit S, Nawaz Z, Zaidi SHE. Novel and recurrent germline mutations in the VHL gene in 5 Arab patients with Von Hippel-Lindau disease. *Cancer Genet.* 2020;243:1-6. doi:10.1016/j.cancergen.2020.02.006
11. Binderup MLM, Smerdel M, Borgwadt L, Beck Nielsen SS, Madsen MG, Møller HU, et al. Von Hippel-Lindau disease: updated guideline for diagnosis and surveillance. *Eur J Med Genet.* 2022;65:104538.

Summary

INCIDENTAL DIAGNOSIS OF VON HIPPEL - LINDAU SYNDROME REVEALED BY NEW-ONSET DIABETES MELLITUS

Von Hippel - Lindau (VHL) syndrome is a rare autosomal dominant hereditary disorder caused by mutations in the VHL gene. It is characterized by the occurrence of tumors in multiple organs. Pancreatic involvement in VHL syndrome can present as pancreatic cysts or neuroendocrine tumors, potentially affecting endocrine pancreatic functions. We report a case of a young female patient newly diagnosed with diabetes mellitus, with detection of multiple pancreatic cysts. Further imaging studies revealed a pancreatic neuroendocrine tumor and bilateral renal cell carcinomas. Clinical, genetic (mutation of the VHL gene) and imaging findings led to the diagnosis of Von Hippel - Lindau syndrome. This case highlights the importance of comprehensive evaluation when encountering atypical pancreatic lesions in patients with newly diagnosed diabetes mellitus.

Keywords: Von Hippel - Lindau syndrome, new-onset diabetes mellitus, pancreatic neuroendocrine tumor, renal cell carcinoma.