

肾脏巨大血管平滑肌脂肪瘤合并结节性硬化 1 例报告并文献复习 *

王升晗 高 伟 李 进 许建军 欧彤文[△]

(首都医科大学宣武医院泌尿外科 北京 100053)

摘要 目的:总结肾脏巨大血管平滑肌脂肪瘤合并结节性硬化的临床及组织病理特点,探讨其诊疗方法及预后情况。方法:回顾性分析 1 例罕见的肾脏巨大血管平滑肌脂肪瘤合并结节性硬化的临床特征、组织病理学特点以及诊断、治疗方法,同时复习近年来的国内外相关文献。结果:患者于我院行剖腹探查,右肾巨大肿瘤切除术,术后病理示血管平滑肌脂肪瘤。手术后患者恢复良好,症状明显改善,肝肾功能正常。术后 3 个月复查 CT:左肾区与术前比无变化,右肾区未见肿瘤复发。结论:对于巨大肾脏血管平滑肌脂肪瘤合并结节性硬化的患者,手术治疗仍可作为可选择的治疗方法,但其远期预后仍待观察。

关键词 血管平滑肌脂肪瘤 结节性硬化 治疗 预后

中图分类号 R691.4 文献标识码 A 文章编号:1673-6273(2012)20-3847-03

Giant Angiomyolipoma of the Kidney Associated with Tuberous Sclerosis:a Case Report and Review of the Literature*

WANG Sheng-han, GAO Wei, LI Jin, XU Jian-jun, OU Tong-wen[△]

(Department of Urology, Xuan Wu Hospital, Capital University of Medical Science, Beijing, 100053, China)

ABSTRACT Objective: Summary of the clinical and pathological features of renal huge angiomyolipoma associated with tuberous sclerosis, diagnosis, treatment and prognosis. **Methods:** We analysed a rare case of huge renal angiomyolipoma associated with tuberous sclerosis clinical features, histopathologic features, and diagnosis, treatment, and reviewed relevant literature in recent years. **Results:** Patients with laparotomy in our hospital, the right kidney huge tumor resection, Pathological examination shows of AML. Good recovery in patients after surgery, symptoms improved significantly, liver and kidney function is normal. After 3 months to review CT: left kidney district preoperative unchanged, the right kidney area no recurrence. **Conclusions:** For a giant kidney AML with TSC patients, surgery is still available as treatment options, but its long-term prognosis remains to be seen.

Key words: Angiomyolipoma; Tuberous Sclerosis; Treatment; Prognosis

Chinese Library Classification(CLC): R691.4 **Document code:** A

Article ID:1673-6273(2012)20-3847-03

前言

结节性硬化症(tuberous sclerosis, TSC)是一种常染色体显性遗传性疾病,可以累及多个系统和器官,典型特征是癫痫、面部血管纤维瘤、智力低下三联征^[1,2]。因其临床表现的多样性及复杂性,容易误诊和漏诊。我院于 2010 年 5 月收治 1 例经病理及临床特征证实为合并 TSC 的巨大肾脏血管平滑肌脂肪瘤(AML)。为提高对此疾病的认识,现结合文献回顾报告如下。

1 临床资料

患者,男,43 岁,因“反复右腰部酸痛不适 2 年余”入院。患者 2 年前于外院体检发现右肾囊实性占位,当时 B 超提示肿物位于右肾下极,大小约 11.6×5.8×9.9cm,边界清。CT 检查提示双肾多发占位病变,含脂肪成分,考虑血管平滑肌脂肪瘤,结节性硬化症。当地医院行肿物穿刺病理为梭形细胞软组织肿

瘤,考虑平滑肌瘤可能性大。因不伴有明显不适,患者未进一步治疗。2 年来自觉腹部肿物明显增大,并伴有右腰部胀满不适感,同时伴有食欲下降,少量进食即感腹胀,未出现发热、肉眼血尿及尿频、尿痛等不适。半月前患者于本院就诊,完善 CT 提示右肾下部高密度混合影,大小 18×13cm,周围结构受压,分界不清,考虑恶性病变伴腹膜后及后下纵隔淋巴结转移,双肾错构瘤。为进一步治疗收住我科。病人来院精神尚可,纳差,偶有腹胀,无排尿排便异常,近期体重下降约 5-6kg。

既往史:无特殊。个人史:吸烟 20 余年,每日 3-4 支。

家族史:母亲、女儿均有面部血管瘤及癫痫发作史。

查体:智力基本正常,反应稍迟缓。颜面部可见密集的粟粒呈绿豆大小的暗褐色丘疹结节(见图 1),右侧颈部可见一鸡蛋大小暗红色肿物。全身浅表淋巴结未触及增大。右侧腹部略显饱满,右腹部可触及深部肿块,大小约 18×15cm,可推动,质中等,边界不清,双肾区无叩痛。B 超检查:右肾正常结构未显示,

* 基金项目:北京市自然科学基金(7122134)

作者简介:王升晗(1973-),男,硕士,主治医师,泌尿外科研究方向,电话:13911226376, E-mail: wangshan73@hotmail.com

[△]通讯作者:欧彤文,主任医师。

(收稿日期:2012-02-15 接受日期:2012-03-10)

右中上腹部巨大低回声包块,左肾多发高回声结节,左肾囊肿。头颅 CT 示侧脑室周围及脑室内多发高密度钙化灶。腹部 CT 示右肾下部高低密度混合影,大小约 18×13cm,周围结构受压,分界不清,伴后腹膜及后下纵隔淋巴结转移,恶性肿瘤可能性大,双肾错构瘤(见图 2)。肾动态扫描显示双肾功能损害,与 2 年前相比右肾排泄功能严重受阻。



图 1 患者颜面部粟粒样结节

Fig.1 Facial nodules of the patient



图 2 患者 CT 图像

Fig.2 The CT image of the patient

术前诊断 结节性硬化症,双肾多发血管平滑肌脂肪瘤,右肾巨大血管平滑肌脂肪瘤,双肾错构瘤为 TSC 在肾脏的临床受累表现。

治疗 在给与静脉营养及纠正贫血后。于全麻下行剖腹探查,右肾巨大肿瘤切除术,完整切除直径约 23cm 肿瘤(见图 3),手术顺利。术后患者恢复良好,症状明显改善。

术后病理(见图 4) (右肾)送检肿物(直径约 23cm)及肾脏切除标本,切面肿物侵及肾被膜外,镜下符合诊断:血管平滑肌脂肪瘤。伴有大片的出血坏死,部分区域肿瘤细胞有异型性,

生长活跃,建议随诊。免疫组化:CD34 血管+,Vim 部分+,CK- α -Actin 平滑肌+,HMB45+,MalA+,desmin-,Ki-67 阳性细胞数约 5%。

术后 3 个月复查 CT:左肾区与术前比无变化,右肾区未见肿瘤复发。

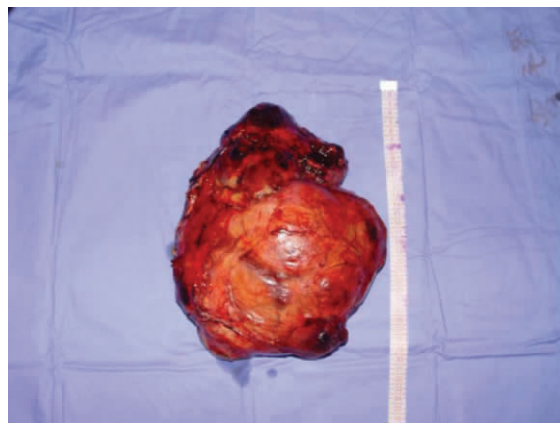


图 3 手术切除标本

Fig.3 Surgical resection specimen

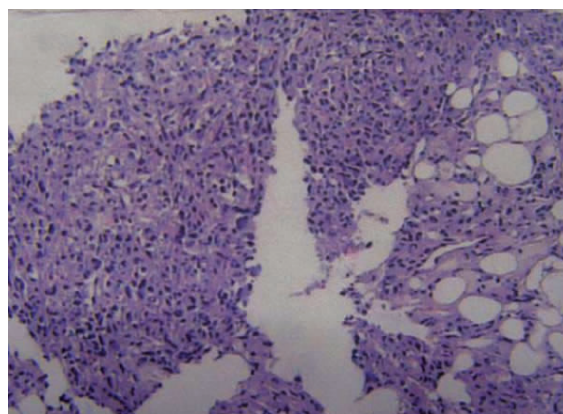


图 4 血管平滑肌脂肪瘤的病理片

Fig.4 Pathology of angiomyolipoma

2 讨论

TSC 是一种细胞分化、增殖、转移障碍的常染色体显性遗传,但亦常见散发病例。基因定位于 9q34 或 16p13.3,分别命名为 TSC1 和 TSC2^[3],并发现 TSC 患者的肿瘤组织在 9q34 或 16p13.3 上有杂合子丢失现象,推测 TSC1 和 TSC2 可能具有肿瘤抑制基因功能^[4]。基因产物分别 Hamartin(错构瘤)和 tuberin(马铃薯球蛋白),均调节细胞生长。TSC 的外显率不一,并存在较多的自发突变率,遗传基因突变有两种形式:来自亲代和自体细胞的突变^[5]。器官受损多由错构瘤所致。是源于外胚层的器官发育异常所致病变累及神经系统、皮肤和眼,也可累及中胚层内胚层器官如心肺肾和胃肠等。本病常侵犯多个脏器及组织任何器官或组织几乎均可受累,临床表现因病变部位的不同而复杂多样,可出现肾功能衰竭、心力衰竭、癫痫持续状态、呼吸衰竭等并发症。据文献报告^[6],本病的发病率约为 1/10 万~3/10 万,患病率为 5/10 万,男女之比约 2:1~3:1。

TSC 的临床表现仅少部分患者表现典型三联征(癫痫、智

力发育迟缓、面部血管纤维瘤)。1998年美国重新修订的诊断标准中包括11条主要表现和9次要表现,满足2项主要表现或者1项主要表现加2项次要表现即可确诊^[7,8]。大脑为TSC最常累及的器官。癫痫发作、智力低下与大脑皮层的结节病变有关,皮层结节多位于额叶及顶叶的灰白质交界处,由异常的巨细胞构成。室管膜下结节多位于侧室,由异常的神经元及神经胶质组成,室管膜下钙化结节为TSC的特征性表现^[8,9],可在80%的患者中出现(本例患者符合)。本例虽无癫痫发作者,但其家族成员有智力低下及癫痫发作者。TSC患者皮损极为常见,包括色素脱失斑、面部血管纤维瘤、指(趾)甲纤维瘤、前额斑块、咖啡斑和鲨皮斑等,其中面部血管纤维瘤最具特征性^[10],75%的TSC患者可出现这种典型的皮损。本例患者亦具备此典型表现。

肾脏是TSC最常累及的器官之一,共有5种肾脏病变可能出现,包括错构瘤、囊肿、潜在恶性的错构瘤(即上皮样变性的肾错构瘤)、肾细胞癌及嗜酸细胞瘤等^[11,12],其中错构瘤最为常见,45%-80%的TSC患者会发生肾错构瘤。TSC患者的肾错构瘤与一般的肾错构瘤相比明显不同,前者多发且多累及双侧,肿瘤一般较大,直径平均约9cm,而且前者发生肿瘤增大出现症状的可能性大大高于不并发TSC的肾错构瘤。本例患者伴有双肾多发性错构瘤且肿瘤巨大,有腰痛症状,虽无血尿症状,但从巨大的瘤体及下降的血色素看,提示并发肿瘤破裂出血。因此临床上有结节性硬化者,需检查有无AML,而有AML者尤其是双侧病变的应检查有无伴发结节性硬化。本例合并有TSC的AML患者在其随访的两年间(因其个人原因未逐年随访)表现出了较普通散发AML病例不一样的临床特征:瘤体增长迅速,呈现出恶性倾向,患者消瘦明显,伴有血白蛋白及血色素水平下降,CT影像肾正常结构消失,有类肾癌样改变,血管造影瘤体新生血管丰富,呈现迂曲流血血管影。

关于合并有TSC的巨大肾脏AML的治疗,近期文献报道选用西罗莫司的保守治疗被证明是有效的^[13]。而且它对与TSC相关的全身各部位新生物均有效。西罗莫司与受体FK506结合蛋白12(FKBP12)形成抑制复合物,结合并抑制mTOR磷酸化为S6K和4EBP的能力,而后者可导致细胞周期阻滞。根据目前的病例报道,我们推测西罗莫司对散发的结缔组织恶性肿瘤患者是有效的。在一项针对儿科恶性肿瘤包括间质细胞来源肿瘤的临床前期实验中^[14],同样支持这种mTOR抑制剂是有效的。这项实验的研究表明,除了西罗莫司,还有另一种mTOR抑制剂依维莫司在对儿童患者的使用上不仅有效,而且是安全的。此类药物治疗的远期效果还有待更多临床数据的支持及观察。

目前大量的文献报道更倾向,伴有TSC的AML虽为良性肿瘤,但其区别于散发AML的临床特征被普遍认为其具有恶性倾向,手术治疗仍为首选,根据患者临床表现、肿瘤大小、数目、破裂出血与否、肾功能以及恶变可能性等决定。国外研究认为当肿瘤直径<4cm时极少发生自发性破裂,而肿瘤直径>4cm,发生自发破裂的风险大大增加^[15]。因此肿瘤直径<4cm的患者主要采用保守治疗,随访即可。但也有学者认为,直径<4cm的肿瘤也可发生致命性出血事件^[16-18],因其具有更快的倍增速度(本例患者即表现如此)。治疗方式包括保留肾脏手术(AML

剝除术、部分肾切除术)和选择性肾动脉栓塞治疗。保留肾脏手术治疗肾AML短期及长期疗效确切^[18,19],导管栓塞术不仅能防止肿瘤出血和肾功能丧失,有效保留肾功能,且创伤小,可反复进行,对于有症状或体积较大的AML,可以作为首选的治疗方式^[17,20]。但对于本例患者为巨大AML的TSC患者,临床上已呈现恶性进展方式,我院采取了更积极的手术治疗,亦收到不错的临床效果。

综上所述,合并TSC的肾脏AML有区别于散发AML的一系列临床特征,发病年龄更年轻,生长更为迅速,合并有全身多系统的极其复杂多样的临床表现。发展为巨大肾脏AML的TSC患者,虽然存在高风险,手术治疗仍可作为可选择的治疗方法(如本例),但其远期预后仍待观察。故早期诊断TSC的患者,至少每年一次的CT或MRI检查,对于那些临床症状初期或有肿瘤破裂出血的患者,及时的导管栓塞治疗才是改善患者预后的最有效手段。

参考文献(References)

- [1] Franz DN, Leonard J, Tudor C, et al. Rapamycin causes regression of astrocytomas in tuberous sclerosis complex[J]. Ann Neurol, 2006, 59: 490-498
- [2] El-Hashemite N, Zhang H, Henske EP, et al. Mutation in TSC2 and activation of mammalian target of rapamycin signalling pathway in renal angiomyolipoma[J]. Lancet, 2003, 361:1348-1349
- [3] Washecka R, Hanna M. Malignant renal tumors in tuberous sclerosis [J]. Urology, 1991, 37:340-343
- [4] Armada RC, Longchong Ramos M, Marrero P, et al. Embryonal rhabdomyosarcoma associated with tuberous sclerosis[J]. Med Pediatr Oncol, 2002, 38:302
- [5] Inoki K, Corradetti MN, Guan KL. Dysregulation of the TSCmTOR pathway in human disease[J]. Nat Genet, 2005,37:119-124
- [6] Bissler JJ, McCormack FX, Young LR, et al. Sirolimus for angiomyolipoma in tuberous sclerosis complex or lymphangiomyomatosis[J]. N Engl J Med, 2008, 358:140-151
- [7] Crino PB, Nathanson KL, Henske EP. The tuberous sclerosis complex [J]. N Engl J Med, 2006, 355:1345-1356
- [8] Roach ES, Gomez MR, Northrup H: Tuberous sclerosis complex consensus conference: Revised clinical diagnostic criteria[J]. J Child Neurol, 1998, 13:624-628
- [9] Jones AC, Shyamsundar MM, Thomas MW, et al. Comprehensive mutation analysis of TSC1 and TSC2-and phenotypic correlations in 150 families with tuberous sclerosis [J]. Am J Hum Genet, 1999, 64: 1305-1315
- [10] Fleury RN, Damante JH, Soares CT, et al. Malignant fibrous histiocytoma (undifferentiated high-grade pleomorphic sarcoma) occurring in tuberous sclerosis: A case report [J]. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod, 2007, 103:e54-e59
- [11] Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1) [M]. Eur J Cancer, 2009, 45:228-247
- [12] Moorhead JD, Fritzsche P, Hadley HL. Management of hemorrhage secondary to renal angiomyolipoma with selective arterial embolization[J]. J Urol, 1977, 117:122-123

(下转第3893页)

探讨手术疗效。对于 PDA 合并重度 MR ,通过实施 PDA 缝扎术和二尖瓣置换术或二尖瓣成形术 结果发现术后左心室明显缩小 ,但左室射血分数 术后与术前相比下降 ,但差异并无统计学意义 ,可能是患者在术后短时间内心功能尚未恢复 ,以及术前 MR 的存在导致测得 LVEF 值偏高所致。

参考文献(References)

- [1] Hobo K, Hanayama N, Umezu K, et al. Adult patent ductus arteriosus: successful surgery with mitral valvuloplasty[J]. Asian Cardiovasc Thorac Ann, 2009, 17(3): 302-303
- [2] Yoshida K, Tobe S, Adachi K, et al. Adult mitral and tricuspid valve regurgitation due to patent ductus arteriosus combined with atrial fibrillation; report of a case[J]. Kyobu Geka, 2004, 57(12): 1127-1130
- [3] Yang Wei-xin, Zhang Yu-feng, Tan Jian, et al. Academic Journal of Second Military Medical University, 2009, 30(12): 1445
- [4] Pedrazzini GB, Faletra F, Vassalli G, et al. Mitral regurgitation[J]. Swiss Med Wkly, 2010, 140 (3-4): 36-43
- [5] Carabello BA. The management of functional mitral regurgitation[J]. Curr Cardiol Rep, 2007, 9(2): 112-117
- [6] Enriquez-Sarano M, Avierinos JF, Messika-Zeitoun D, et al. Quantitative determinants of the outcome of asymptomatic mitral regurgitation [J]. N Engl J Med, 2005, 352(9): 875-883
- [7] Rosenhek R, Rader F, Klaat U. Outcome of watchful waiting in asymptomatic severe mitral regurgitation [J]. Circulation, 2006, 113 (18): 2238-2244
- [8] Bonow RO, Carabello BA, Chatterjee K, et al. ACC/AHA 2006 guidelines for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (writing Committee to Revise the 1998 guidelines for the management of patients with valvular heart disease) developed in collaboration with the Society of Cardiovascular Anesthesiologists endorsed by the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions and the Society of Thoracic Surgeons[J]. J Am Coll Cardiol, 2006, 48(3): e1-148
- [9] Iung B, Gohlke-Barwof C, Tornos P, et al. Recommendations on the management of the asymptomatic patient with valvular heart disease [J]. Eur Heart J, 2002, 23(16):1253-1256
- [10] Zhang Zhi-hong, Qin Jun, Li Long-gui, et al. Transcatheter closure of large patent ductus arteriosus with moderate and severe functional mitral regurgitation [J]. Chongqing Medical Journal, 2008, 12 (37): 2701- 2703
- (上接第 3849 页)
- [13] Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors [M]. European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada. J Natl Cancer Inst, 2000, 92:205-216
- [14] Choi JE, Chae JH, Hwang YS, et al. Mutational analysis of TSC1 and TSC2 in Korean patients with tuberous sclerosis complex [J]. Brain Dev, 2006, 28:440-446
- [15] Miyoshi Y, Iwao K, Nawa G, et al. Frequent mutations in the betacatenin gene in desmoid tumors from patients without familial adenomatous polyposis[J]. Oncol Res, 1998,10:591-594
- [16] Bjornsson J, Short MP, Kwiatkowski DJ, et al. Tuberous sclerosis-associated renal cell carcinoma. Clinical, pathological, and genetic features[J]. Am J Pathol, 1996, 149:1201-1208
- [17] Han YM, Kim JK, Roh BS, et al: Renal angiomyolipoma: Selective arterial embolization effectiveness and changes in angiomyogenic components in long-term follow-up[J]. Radiology, 1997, 204:65-70
- [18] Pavlovich CP, Walther MM, Choyke PL, et al. Percutaneous radio frequency ablation of small renal tumors: Initial results [J]. J Urol, 2002, 167:10-15
- [19] Miyaki M, Konishi M, Kikuchi-Yanoshita R, et al. Coexistence of somatic and germ-line mutations of APC gene in desmoid tumors from patients with familial adenomatous polyposis [J]. Cancer Res, 1993, 53:5079-5082
- [20] Breysen L, Nijs E, Proesmans W, et al. Tuberous sclerosis with cystic renal disease and multifocal renal cell carcinoma in a baby girl [J]. Pediatr Radiol, 2002,32:677-680