

DOI:10.3724/SP.J.1008.2008.00344

结节性硬化合并肝及双肾巨大血管平滑肌脂肪瘤 1 例报告及文献复习

Tuberous sclerosis complicated with angioleiomyolipoma in the liver and kidney; a case report and review of the literature

郭妍¹, 蔡青², 韩星海^{2*}

- 1. 第二军医大学研究生管理大队, 上海 200433
- 2. 第二军医大学长海医院风湿免疫科, 上海 200433

[关键词] 结节性硬化症; 血管平滑肌脂肪瘤; 肝肿瘤; 肾肿瘤

[中图分类号] R 73 [文献标志码] B [文章编号] 0258-879X(2008)03-0344-03

1 临床资料

患者女, 17岁, 因“突发左上腹痛、反复发热 20 余日”于 2007 年 9 月 11 日由急诊收入我科。患者 20 d 前无明显诱因出现左上腹痛, 次日腹痛缓解, 出现发热, 体温最高 40℃, 至外院查血常规: WBC $18 \times 10^9/L$, 中性 79.9%, 予阿莫西林抗感染治疗 6 d, 体温未恢复正常, 遂至我院就诊。入院查体: 体温 37℃, 神志淡漠, 查体欠合作, 智力障碍。面部见对称性淡褐色蜡状丘疹, 背部数个鲨革斑。眼底检查未见渗出及血管畸形; 心肺无异常; 腹稍膨隆, 左右均可触及约 15 cm × 10 cm 大小肿块, 边界不清, 质硬, 无触痛, 肾区无叩击痛。血常规正常, 尿常规见红细胞 3~5 个/HP。头颅 CT 示: 右侧颞叶片状高密度钙化灶。脑电图提示: 轻度异常脑

电图, 为广泛性改变。腹部 B 超: 肝内见多个实性高回声结节, 最大的位于右前叶, 大小约 2.0 cm × 1.5 cm, 边界清, 内回声不均。B 超右肾区见大小 15.7 cm × 7.9 cm × 11.4 cm 实性高回声区, 边界呈分叶状; 左肾区见大小约 24.0 cm × 6.9 cm × 10.0 cm 类似回声区, 其内见 6.6 cm × 4.4 cm × 3.8 cm 无回声区, 内透声差伴分隔。静脉肾盂造影: 左侧下盏受压上移, 变形, 但边缘光滑; 右侧正常。进一步查腹部 CT (图 1A) 及 MRI (图 1B、1C) 均提示: 双肾外形消失, 内部呈高低混杂信号, 见巨大含脂肪成分肿块影, 内见分隔。增强后分隔状强化, 含脂部分不强化并可见囊变; 脂肪抑制 T₁W₁ 增强可见肿块明显强化, 囊变部分未见强化。肝右叶 2 枚含脂小结节影, 最大约 1.5 cm, 增强后轻度强化 (图 1D)。

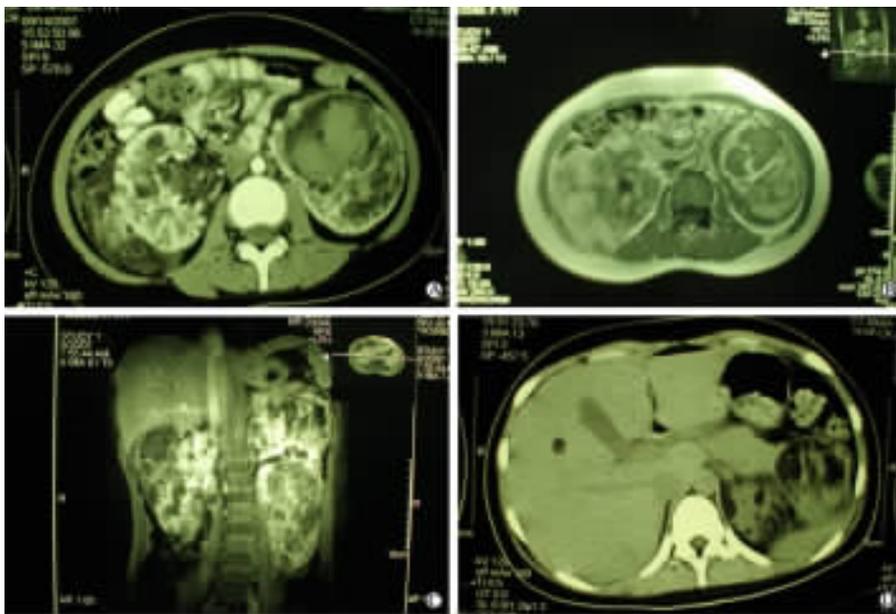


图 1 患者腹部 CT 及 MRI 检查结果

A: 肾脏 CT 增强; B: 肾脏 MRI 脂肪抑制 T₁W₁; C: 肾脏 MRI 冠状位; D: 肝脏 CT 增强

[收稿日期] 2007-09-27 [接受日期] 2007-11-23

[作者简介] 郭妍, 第二军医大学七年制 2001 级学员. E-mail: guoyan20001@yahoo.com.cn

* 通讯作者 (Corresponding author). Tel: 021-25070707, E-mail: chyfsk@sh163.net

脾脏略增大,脾内小结节影边界欠清,轻度强化,约0.7 cm。既往有癫痫发作史,伴智力减退,幼时面部出现粉红色蜡状丘疹。诊断为肝右叶及双肾血管平滑肌脂肪瘤,脾脏良性小结节影。本例患者因肿块过大,与正常肾组织分界不清,外科认为已无手术指征,予保守治疗,出院时患者腹痛基本消失,体温、血、尿常规等恢复正常。

2 讨论

结节性硬化症(tuberous sclerosis complex, TSC)又称 Bourneville 病,属神经皮肤综合征的一种,发病率约为(2~10)/100 000。约2/3病例为散发,1/3为常染色体显性遗传^[1]。病理改变主要以全身多器官错构瘤病变为特征,累及皮肤表现为色素减退斑、皮脂腺瘤、血管纤维瘤、纤维斑块等;神经系统以脑皮质、白质、基底核及室管膜下钙化结节、巨细胞星形细胞瘤多见;内脏病变可累及视网膜、心脏(横纹肌瘤)、肺(淋巴管肌瘤病)、肾(肾囊肿、血管平滑肌脂肪瘤、肾细胞癌少见)以及其他器官(胃肠道、子宫等)。临床上以癫痫发作、智能减退、面部皮脂腺瘤为3大主征,但三者同时具备者少见。肾脏受累多见,其中又以血管平滑肌脂肪瘤(angiomylipoma, AML)多见^[2]。本例患者为青少年女性,具有癫痫发作、智能减退及面部皮脂腺瘤表现,同时伴有肝脏、双肾多发AML,属于典型的TSC。TSC内脏病变中以合并双肾AML多见,但肝肾同时并发者少,且瘤体直径>20 cm者更少。

2.1 发病机制 TSC并发内脏错构瘤的遗传学发病机制主要由两个基因突变(TSC1、TSC2)引起,分别位于9q34和16p13.3上,且TSC2的位点与多囊肾病基因相毗邻^[3]。TSC的基因突变包括来自亲代遗传的遗传性突变和后天获得性的自体细胞突变。正常TSC1和TSC2基因编码的蛋白质产物分别是hamartin(130 000)和tuberin(200 000),二者在体内能负性调节细胞的生长和增殖^[4-5]。TSC1或TSC2基因突变会导致表达产物改变,引起细胞异常增殖,最终诱导TSC多器官肿瘤的产生。Henske等^[6]发现合并肾脏肿瘤TSC患者TSC1、TSC2等位基因的丢失比例高于其他TSC患者。Tee等^[7-8]研究发现hamartin和tuberin复合物能抑制雷帕霉素靶蛋白(mTOR)的信号转导通路,推测TSC患者体内mTOR信号通路对下游调节作用的异常增高是产生肿瘤的机制之一,mTOR抑制剂雷帕霉素及其类似物可用于TSC合并错构瘤患者的治疗。

2.2 临床表现 AML在TSC患者中的发病率达80%以上,大多数是偶然发现的,可能与这些患者大多合并智力减退有关,对疾病的反应不如正常人敏感。起病初可有腹痛、恶心、呕吐、发热,腹部可触及实性肿块,表现为腹部压痛、血尿、贫血、休克、血压升高、尿路感染和肾功能不全等。这些症状和体征由肿块直接或继发出血引起。而出血的倾向是多因素决定的,包括病灶血管中弹性组织缺乏、血管增生过度及静脉受侵犯等^[9]。本例患者以腹痛、发热起病,血象高,但起病初未行尿常规及腹部影像学检查,入院后才发现双肾巨大AML。

2.3 诊断 影像学诊断较有价值,B超探及强回声光团及血

流信号,CT发现脂肪信号,以及MRI检查出脂肪信号及畸形流空的血管影,均是诊断的特征性表现。但同时也应注意一些可能存在于多数恶性和极少良性病变中的表现,如肾周脂肪包绕、脂肪坏死、骨化生等,需重点与肾细胞癌鉴别^[10]。由于AML罕见于肝脏,肝AML还应重点与肝癌、肝脂肪瘤等鉴别^[11]。AML的大体病理常以单发结节为主,根据肿瘤所含成分的比例不同,切面呈实性、囊性或混合性,瘤体较大时易出现出血坏死灶。镜下见成熟脂肪细胞、畸形血管、平滑肌细胞等。Makhlouf等^[12]认为抗人黑素特异性抗体(HMB-45)在一些形态不典型的AML中具有一定的诊断价值,有利于其与上皮样变异的恶性AML相鉴别。本例患者CT及MRI均提示肿瘤内含脂肪团块,且双肾AML巨大伴分隔、有囊变,符合AML典型表现。

2.4 治疗及预后 AML为良性肿瘤,Mizuguchi等^[13]认为其具有恶性倾向,手术治疗为首选,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^[14-15]认为当肿瘤直径<4 cm时极少发生自发性破裂;而肿瘤直径>4 cm,发生自发破裂的风险大大增加。因此,肿瘤直径<4 cm的患者主要采用保守治疗,随访即可。但也有学者^[16-17]认为,直径<4 cm的肿瘤也可发生致命性出血事件,因其具有更快的倍增速度。治疗方式包括保留肾脏手术(AML剜除术、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];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^[19]。

TSC患者合并的AML生长速度快于散发AML,患者随访期间必须每年进行至少2次影像学检查,包括B超、CT或MRI等。而对于妊娠期妇女,以上治疗及随访应更加积极。本例患者入院前未行任何腹部检查,本次因腹痛、发热就诊才发现巨大AML(>20 cm)存在,考虑最初可能出现肿瘤自发破裂引起小血管出血,但出血量不大,未危及生命。后因肿块过大,与正常肾组织分界不清,外科认为已无手术指征,暂予保守治疗。

根据本例患者资料,结合相关文献,笔者体会:(1)TSC患者突然出现腹痛、发热等表现时应首先考虑伴发脏器肿瘤破裂的可能,尽早完善血常规、腹部影像学检查,防止因肿瘤破裂大出血致失血性休克而危及生命。(2)TSC患者常有智能低下,对病痛反应程度低,病程中应定期检查评估各脏器情况。

[参考文献]

- [1] Narayanan V. Tuberous sclerosis complex: genetics to pathogenesis[J]. *Pediatr Neurol*,2003,29: 404-409.
- [2] Cassetty C T. Tuberous sclerosis complex (Bourneville disease)[J]. *Dermatol Online J*,2004,10: 17.
- [3] Laass M W, Spiegel M, Jauch A, Hahn G, Rupprecht E, Vogelberg C, et al. Tuberous sclerosis and polycystic kidney disease in a 3-month-old infant[J]. *Pediatr Nephrol*,2004,19: 602-608.
- [4] Green A J, Smith M, Yates J R. Loss of heterozygosity on chro-

- mosome 16p13.3 in hamartomas from tuberous sclerosis patients[J]. *Nat Genet*,1994,6:193-196.
- [5] Green A J,Johnson P H,Yates J R. The tuberous sclerosis gene on chromosome 9q34 acts as a growth suppressor[J]. *Hum Mol Genet*,1994,3:1833-1834.
- [6] Henske E P,Scheithauer B W,Short M P,Wollmann R,Nahmias J,Hornigold N,et al. Allelic loss is frequent in tuberous sclerosis kidney lesions but rare in brain lesions[J]. *Am J Hum Genet*,1996,59:400-406.
- [7] Tee A R,Fingar D C,Manning B D,Kwiatkowski D J,Cantley L C,Blenis J. Tuberous sclerosis complex-1 and -2 gene products function together to inhibit mammalian target of rapamycin (mTOR)-mediated downstream signaling[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*,2002,99:13571-13576.
- [8] El-Hashemite N,Zhang H,Henske E P,Kwiatkowski D J. Mutation in TSC2 and activation of mammalian target of rapamycin signalling pathway in renal angiomyolipoma[J]. *Lancet*,2003,361:1348-1349.
- [9] Mouded I M,Tolia B M,Bernie J E,Newman H R. Symptomatic renal angiomyolipoma; report of 8 cases,2 with spontaneous rupture[J]. *J Urol*,1978,119:684-688.
- [10] Hélénon O,Merran S,Paraf F,Melki P,Correas J M,Chrétien Y,et al. Unusual fat-containing tumors of the kidney: a diagnostic dilemma[J]. *Radiographics*,1997,17:129-144.
- [11] Zhong D R, Ji X L. Hepatic angiomyolipoma-misdiagnosis as hepatocellular carcinoma; a report of 14 cases[J]. *World J Gastroenterol*,2000,6:608-612.
- [12] Makhlof H R,Ishak K G,Shekar R,Sesterhenn I A,Young D Y,Fanburg-Smith J C. Melanoma markers in angiomyolipoma of the liver and kidney: a comparative study[J]. *Arch Pathol Lab Med*,2002,126:49-55.
- [13] Mizuguchi T,Katsuramaki T,Nobuoka T,Nishikage A,Oshima H,Kawasaki H,et al. Growth of hepatic angiomyolipoma indicating malignant potential[J]. *J Gastroenterol Hepatol*,2004,19:1328-1330.
- [14] Prando A. Renal angiomyolipoma: relationships between tumor size,aneurysm formation, and rupture [J]. *Int Braz J Urol*,2002,28:578-579.
- [15] Oesterling J E,Fishman E K,Goldman S M,Marshall F F. The management of renal angiomyolipoma[J]. *J Urol*,1986,135:1121-1124.
- [16] Antonopoulos P,Drossos C,Triantopoulou C,Picramenos D,Dalamarinis C,Costacopoulos A. Complications of renal angiomyolipomas: CT evaluation[J]. *Abdom Imaging*,1996,21:357-360.
- [17] Yamamoto S,Nakamura K,Kawanami S,Aoki T,Watanabe H,Nakata H. Renal angiomyolipoma: evolutionary changes of its internal structure on CT[J]. *Abdom Imaging*,2000,25:651-654.
- [18] Nelson C P,Sanda M G. Contemporary diagnosis and management of renal angiomyolipoma [J]. *J Urol*,2002,168(4 Pt 1):1315-1325.
- [19] Ewalt D H,Diamond N,Rees C,Sparagana S P,Delgado M,Batchelor L,et al. Long-term outcome of transcatheter embolization of renal angiomyolipomas due to tuberous sclerosis complex[J]. *J Urol*,2005,174:1764-1766.

[本文编辑] 贾泽军