

• 临床论著 •

家族遗传性结节硬化症合并成人肾母细胞瘤

徐峰 李晓欣 孙文学 叶雄俊 熊六林 田燕

【摘要】 目的 报道首例家族遗传性结节硬化症合并成人肾母细胞瘤病例,探讨其发病机制,寻求有效的治疗方法。**方法** 回顾性分析该患者的遗传特性、发病特点,并探讨其发病机理及可能的治疗方法。**结果** 患者家族中连续5代出现结节硬化症,均以皮肤表现为主。患者面部皮肤表现为面部血管纤维瘤,四肢肢端表现为甲周纤维瘤,同时影像学发现右肾占位伴区域淋巴结转移,病理提示为肾母细胞瘤,考虑为家族遗传性结节硬化症合并成人肾母细胞瘤,予放线菌素D、长春地辛、吡柔比星三联药物化疗,取得初步疗效。**结论** 目前国内外无家族遗传性结节硬化症合并成人肾母细胞瘤的报道,该病发病原因不明,可供选择的治療方式有限。

【关键词】 结节性硬化症; Wilms 瘤

Familial genetic tuberous sclerosis complex associated with Wilms' tumor in adult Xu Feng, Li Xiaoxin, Sun Wenxue, Ye Xiongjun, Xiong Liulin, Tian Yan. Department of Urology, Beijing ChangPing Hospital, Beijing 102200, China

Corresponding author: Xu Feng, Email: xufeng1800@163.com

【Abstract】 Objective To report the first familial genetic tuberous sclerosis complex(TSC) associated with Wilms' tumor in adult, and inquire into its pathogenesis and look for an effective treatment. **Methods** A retrospective analysis was used in the clinical data of the patient to analyze its genetic characteristics, clinical feature, pathogenesis and discuss the possible treatment. **Results** The skin manifestation of TSC was appeared in her family for five generations, the facial angiofibroma was wide spread in her face from birth and Koenen tumor appeared in her acra since 20 years old, an occupying lesion in her right kidney with regional lymph node metastasis was detected by imaging examination, pathological examination hinted as a Wilms' tumor, we conform the disease as a familial genetic TSC associated with Wilms' tumor. A trimodality therapy of actinomycin D, vindesine and pirarubicin was prescribed for the patient, her right kidney occupying shrunk after a month and a half. **Conclusion** There is no article to report about the familial genetic TSC associated with Wilms' tumor in adult so far, and its pathogenesis is unclear, so the treatment we can choose is limited.

【Key words】 Tuberous sclerosis; Wilms tumor

结节硬化症(TSC)是一种以TSC1和TSC2肿瘤抑制基因突变而导致的mTOR(mammalian target of rapamycin)信号通路过度活跃以及下游细胞功能异常为特征的常染色体显性遗传病,表现为多器官的错构瘤综合征,可累及脑、眼、心、肾、肺、肝脏和皮肤,发生率大约为1/10 000^[1-3]。该患者同时

出现皮肤与肾脏双重受累,而且肾脏表现为肾母细胞瘤,目前国外仅有2例儿童患者报道^[4]。本例患者为成年女性,且家族中连续5代出现TSC,为国内外首次报道。

临床资料

一、一般资料

本例患者于2014年1月收治,为43岁中年女性,内蒙古鄂尔多斯人。因体检发现右肾占位1月余收入院。1个月前影像学检查(超声和CT)发现右肾占位,遂于当地医院行经皮肾穿刺活检,病理

DOI:10.3877/cma.j.issn.1674-0785.2014.10.011

作者单位:102200 北京市昌平区医院泌尿外科(徐峰、孙文学);空军总医院 皮肤病医院(李晓欣、田燕);北京大学人民医院泌尿外科(叶雄俊、熊六林)

通讯作者:徐峰, Email: xufeng1800@163.com

提示为肿瘤性病变,经北京协和医院病理科会诊,提示为右肾母细胞瘤可能性大。既往史:自出生起,双侧面部即有血管纤维瘤,20岁左右开始出现四肢肢端甲周纤维瘤,有高血压病史8年。个人史无特殊。月经及婚育史:生长发育过程正常,17岁来月经,有宫外孕史、适龄结婚,生育1子,其子24岁,未婚未育,目前无TSC表现。

家族史:家族中连续5代出现TSC表现(图1),均以皮肤表现为主,该患者既往无癫痫发作,无肿瘤性及其他遗传病史,其姐姐(45岁)出现TSC典型三联征:癫痫、智力障碍、面部血管纤维瘤。

查体:智力正常,双侧眉弓以下面部皮肤广泛出现红色大小不等的局限性隆起的颗粒状结节(早期表现类似丘疹,晚期病灶呈瘢痕样赘生),呈蝶形分布,双侧鼻翼及鼻梁亦广泛累及,以双侧面部及双侧鼻翼为甚,嘴唇上下皮肤均有累及(图2)。肾脏查体无明显阳性发现。

二、实验室检查

实验室检查:肌酐 $49\mu\text{mol/L}$,尿素 3.83mmol/L ,与该疾病相关实验室检查无明显阳性结果。

三、影像学检查

泌尿系CT扫描(图3):右肾下极可见团块状及稍低密度病变,大小约 $6.2\text{cm}\times 5.6\text{cm}$,类圆形,略呈分叶状,边界清楚,密度不均匀,平扫CT值约 $14\sim 39\text{HU}$,增强扫描明显不均匀强化,动脉期CT值最高约 56HU ,静脉期CT值最高约 86HU ,双肾可见多发类似病灶,最大者位于右肾门水平肾盂旁,椭圆形,大小约 $1.7\text{cm}\times 1.5\text{cm}$;右肾前内侧可见一不规则形病灶,大小约 $2.6\text{cm}\times 1.6\text{cm}$,密度不均匀,强化方式同上面病灶;双肾可见多发点状及类圆形囊性病灶,最大者位于右肾下极,大小约 $1.3\text{cm}\times 1.2\text{cm}$,增强扫描未见强化。右肾左前方可见多发团块状囊实性肿物,最大者大小约 $6.9\text{cm}\times 6.5\text{cm}$,边界清楚,类圆形,轮廓光滑,密度不均匀,内见分隔,增强扫描实性成分延迟强化;右肾静脉从病灶后方走行,部分管腔变细。

诊断结论:右肾占位,可符合肾母细胞瘤,双肾多发病灶、右肾前内侧病灶,考虑转移,右肾左前方多发占位,考虑淋巴结转移,右肾静脉受侵不排除。

四、超声引导下经皮肾穿刺病理检查

北京大学人民医院第一次病理结果:肿瘤组织,肿瘤细胞呈巢状分布,伴有轻-中度异型。免疫

组化染色结果:CK(-),CK7(-),CK20(-),CD10(-),Vimentin(+),PAX-2(+),PAX-8(-),Ki-67(10%+),WT1(+),CD117(弱+),KS-Cadherin(-),P504(-),TFE3(-),CK7(-),hepatocyte(-),GPC3(-),CgA(-),Syn(-),CD56(-),S-100(-),结合临床考虑分化幼稚肿瘤,考虑成人型肾母细胞瘤可能性大。

第二次病理结果:免疫组化染色结果:CK7(-),EMA(-),CD57(-),P53(散在+),WT-1(弥漫++),CD99(部分+),Ki-67(10%+)。可见小腺泡样排列的肿瘤成分,细胞小,其间可见少数瘤巨细胞,结合免疫组化染色结果,考虑肾母细胞瘤可能性大。

五、治疗方法及结果

患者有TSC皮肤表现,同时影像学检查考虑为肾母细胞瘤,伴随区域淋巴结转移,肾静脉受侵不排除,结合2次病理结果:考虑为肾母细胞瘤。初步予放线菌素D、长春地辛、吡柔比星三联药物化疗,追踪随访1个半月,复查泌尿系CT提示肾脏肿瘤较前缩小,但患者白细胞出现锐减($1.5\times 10^9/\text{L}$)。

讨 论

TSC累及肾脏出现肾母细胞瘤的发病机制目前还不太清楚,从遗传背景来看,可能系WT1等位基因上的TP53变异或缺失,TSC2完全失活而导致肾母细胞瘤的发生^[4]。约有40%出现家族遗传性,呈常染色体显性遗传^[5]。涉及的突变基因为TSC1,位于9q34(编码产生错构瘤蛋白,hamartin)^[6]和TSC2,位于16p13.3(编码抗结核菌素蛋白,tuberin)^[7],TSC2突变率明显高于TSC1,前者大约是后者的3倍^[8]。

TSC以多脏器出现错构瘤综合征为特征,累及肾脏而出现的病变有肾血管平滑肌脂肪瘤、肾囊肿、肾癌、嗜酸性细胞瘤^[9],合并恶性肿瘤者极为罕见。本例患者为成年女性,TSC累及肾脏出现肾母细胞瘤更为罕见。

众所周知,肾母细胞瘤是一种好发于儿童的恶性肿瘤,发生于成人者约占3%。肾母细胞瘤主要涉及突变基因为WT1(位于11p13)^[10],此外还有WTX(位于Xq11.1)、CTNNB1(β -catenin gene,位于3p22.1),TP53(位于17p13.1)。

本例患者TSC合并肾母细胞瘤不仅为成人患



图1 结节硬化症在该家族中的发病的示意图 图2 患者面部：血管纤维瘤；四肢肢端：甲周纤维瘤（Konen瘤）；患者手指甲周用刀片削过，反复生长

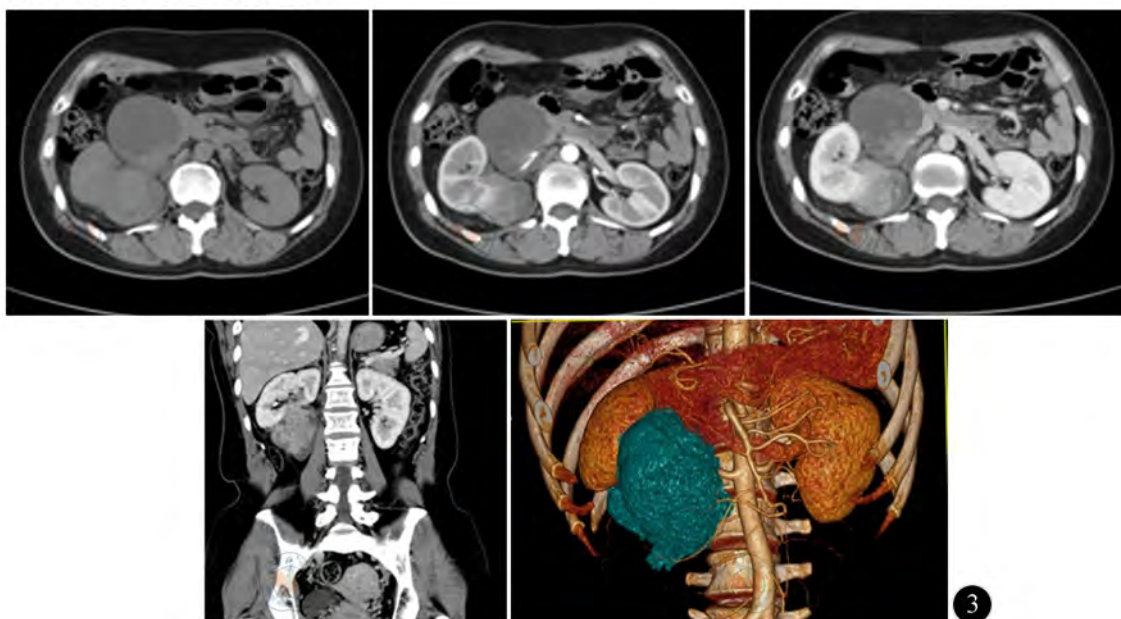


图3 患者泌尿系CT扫描图像

者，而且其家族中连续5代出现TSC症状，表现为明显的家族显性遗传特性，极为罕见，经检索未见国内外文献报道。

因该患者影像学检查提示为肾占位伴区域淋巴结转移，肾静脉受侵不排除，病理考虑为肾母细胞瘤。故初步予放线菌素D、长春地辛、吡柔比星三联药物化疗，取得初步成效，但出现白细胞锐减现象，需要重新调整方案。最近文献报道mTOR通路阻断剂依维莫司（又称雷帕霉素）^[11-12]，对TSC合并室管膜下巨细胞星形细胞瘤和血管平滑肌脂肪瘤患者有效。相关文献发现早期阻断mTOR通路，可能限制TSC造成的相关损伤以及延缓其进展^[2]，特别是对于有家族遗传性患者，更应早期阻断，但TSC本身是一种良性病变，对于儿童来说，

早期使用免疫抑制剂，对其免疫、造血系统及生长发育等影响较大，长期使用存在很多不确定因素，因此在临床应用，需权衡利弊，根据具体情况来选择合适的治疗方案。对于本例患者而言，TSC已经出现皮损及合并出现肾母细胞瘤，使用依维莫司治疗可能为时已晚，可作为二线方案来选择。目前国内关于该病报道的文献非常有限，可采取的治疗方案较少，我们期待更佳的治疗方案的产生。

参考文献

- [1] Sampson JR, Harris PC. The molecular genetics of tuberous sclerosis[J]. Hum Mol Genet, 1994, 3: 1477-1480.
- [2] Kotulska K, Borkowska J, Jozwiak S. Possible prevention of tuberous sclerosis complex lesions[J]. Pediatrics, 2013, 132(1): e239-242.
- [3] Curatolo P, Bombardieri R, Jozwiak S. Tuberous Sclerosis[J]. Lancet,

2008, 372(9639): 657-668.

[4] Spreafico F, Notarangelo LD, Schumacher RF, et al. Clinical and molecular description of a Wilms tumor in a patient with tuberous sclerosis complex[J]. *Am J Med Genet A*, 2011, 155A(6): 1419-1424.

[5] 李跃兴, 向军益, 李洁, 等. 结节性硬化症伴发肝肾血管平滑肌脂肪瘤的CT表现[J]. *中国医学科学院学报*, 2013, 35(2): 136-139.

[6] van Slegtenhorst M, de Hoogt R, Hermans C, et al. Identification of the tuberous sclerosis gene TSC1 on chromosome 9q34[J]. *Science*, 1997, 277(5327): 805-808.

[7] European Chromosome 16 Tuberous Sclerosis Consortium. Identification and characterization of the tuberous sclerosis gene on chromosome 16[J]. *Cell*, 1993, 75(7): 1305-1315.

[8] Northrup H, Au KS. Tuberous sclerosis complex//Gene Reviews at Gene Tests: Medical Genetics Information Resource (database online) [OL]. University of Washington, Seattle. 1997-2011[2014-02-06]. <http://www.genetests.org>.

[9] Rouvière O, Nivet H, Grenier N, et al. Kidney damage due to tuberous sclerosis complex: Management recommendations[J]. *Diagn Interv Imaging*, 2013, 94(3): 225-237.

[10] Bonetta L, Kuehn SE, Huang A, et al. Wilms tumor locus on 11p13 defined by multiple CpG island-associated transcripts[J]. *Science*, 1990, 250(4983): 994-997.

[11] Franz DN, Belousova E, Sparagana S, et al. Efficacy and safety of everolimus for subependymal giant cell astrocytomas associated with tuberous sclerosis complex (EXIST-1): a multicentre, randomised, placebo-controlled phase 3 trial[J]. *Lancet*, 2013, 381(9861): 125-132.

[12] Józwiak S, Stein K, Kotulska K. Everolimus (RAD001): first systemic treatment for subependymal giant cell astrocytoma associated with tuberous sclerosis complex[J]. *Future Oncol*, 2012, 8(12): 1515-1523.

(收稿日期: 2014-04-06)

(本文编辑: 郝锐)

徐峰, 李晓欣, 孙文学, 等. 家族遗传性结节硬化症合并成人肾母细胞瘤 [J/CD]. *中华临床医师杂志: 电子版*, 2014, 8 (10): 1847-1850.

