

【DOI】 10.3969/j.issn.1671-6450.2023.08.016

罕见病例

## 遗传性平滑肌瘤病和肾细胞癌综合征 1 例并文献复习

叶红

作者单位: 100006 北京, 首都医科大学附属北京妇产医院/北京妇幼保健院妇科微创中心

通信作者: 叶红, E-mail: yehong@ccmu.edu.cn



【摘要】 报道 1 例遗传性平滑肌瘤病和肾细胞癌综合征患者的临床资料, 并进行文献复习。

【关键词】 遗传性平滑肌瘤病和肾细胞癌综合征; 诊断; 治疗

【中图分类号】 R737.11; R737.33 【文献标识码】 B

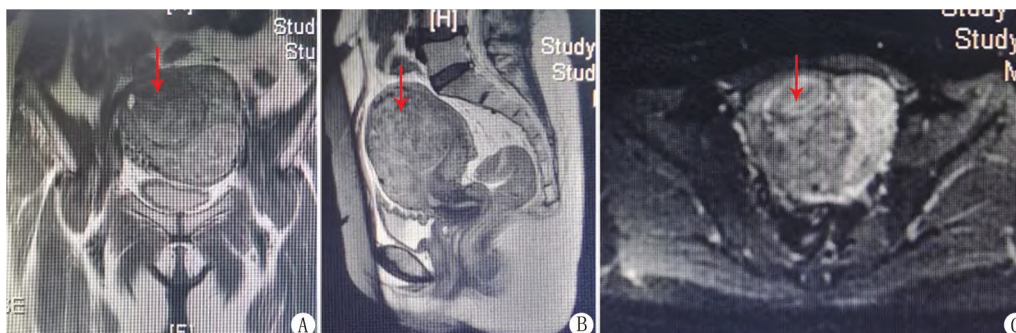
**Hereditary leiomyomatosis and renal cell carcinoma syndrome: a case report and literature review** Ye Hong. *Gynecology Minimally Invasive Center, Beijing Obstetrics and Gynecology Hospital, Capital Medical University, Beijing 100006, China*  
Corresponding author: Ye Hong, E-mail: yehong@ccmu.edu.cn

【Abstract】 Report the clinical data of a patient with hereditary leiomyomatosis and renal cell carcinoma syndrome, and review the literature.

【Key words】 Hereditary leiomyomatosis and renal cell carcinoma syndrome; Diagnosis; Treatment

患者,女,42岁,因“经量增多 10 余年,加重 1 年”于 2022 年 1 月 18 日入院。患者 10 余年前开始出现月经量增多,经量为原来的 1.5 倍,超声提示多发子宫肌瘤 1~3 cm,未治疗。1 年前经量明显增多,经量为原来的 2~3 倍,月经周期缩短为 20 d,经期延长为 10 d,伴头晕、乏力,无尿频及便秘,外院查 Hb 最低至 54 g/L,口服补铁药物治疗。5 个月前妇科检查子宫呈前位,不规则增大如孕 14 周,表面可触及多个质硬肌瘤结节,复查 Hb 76 g/L。宫腔镜检查(2021 年 9 月 24 日):宫深 12 cm,宫腔形态失常,宫腔内宫底部可见一球形肌瘤样占位性病变突入宫腔,诊断为壁间肌瘤(贯穿型)。诊刮子宫内膜病理(月经第 13 天):增殖期子宫内膜。临床考虑多发子宫肌瘤伴贫血,予促性腺激素释放激素激动剂(GnRHa)预处理 3 周期,复查 Hb 134 g/L。患者既往体健,孕 2 产 1,2012 年行剖宫产术,术中同时剔除 2 枚子宫肌瘤(术后病理不详,自诉为良性);既往月经规律,初潮年龄 13 岁,4~5 d/28 d,月经量中,无痛经,末次月经:2021

年 10 月 7 日。父母均体健,否认家族遗传性疾病。盆腔超声(2021 年 8 月 23 日):子宫前位,子宫体大小 9.1 cm × 9.8 cm × 8.3 cm,肌层回声不均,肌壁间见多个低回声结节(大于 10 个),较大位于宫底部,部分突向宫腔,大小为 5.9 cm × 6.1 cm × 5.5 cm,彩色多普勒血流成像(CDFI)示结节周边及内部可见条状血流信号。盆腔增强 MR(2021 年 11 月 12 日):子宫多发肌壁间浆膜下肌瘤,部分为富细胞肌瘤;子宫肌层内小出血灶(见图 1)。患者入院后行开腹探查术,术中见子宫增大如孕 14 周,前壁及宫底、后壁多发壁间及浆膜下肌瘤结节,直径 1~6 cm,较大者位于前壁近宫底处,遂行开腹子宫肌瘤剔除术,剔除子宫肌瘤 9 枚,术后病理诊断:子宫多发性平滑肌瘤,符合延胡索酸水化酶缺陷型(FH 缺陷型)平滑肌瘤,部分区形态符合伴奇异性核平滑肌瘤,进一步基因检测,为 FH 缺陷胚系突变,诊断为遗传性平滑肌瘤病和肾细胞癌综合征。患者术后恢复良好,1 周后出院。目前患者在定期随诊中,尚未发现肾癌征象。



注:A. T2 加权像冠状位;B. T2 加权像矢状位;C. DWI 横断面;箭头示子宫肌瘤。

图 1 遗传性平滑肌瘤病和肾细胞癌综合征患者 MR 图像

**讨 论** 遗传性平滑肌瘤病和肾细胞癌(hereditary leiomyomatosis and renal cell carcinoma,HLRCC)综合征又称为 Reed 综合征,是一种常染色体显性遗传癌症综合征,由于编码延胡索酸水合酶(fumarate hydratase, FH)的胚系基因杂合突变导致<sup>[1]</sup>,临床上表现为皮肤平滑肌瘤、子宫肌瘤、侵袭性肾细胞癌三种病症及罕见的膀胱恶性肿瘤和莱迪格细胞癌(Leydig cell cancer)等。临床上大部分患者以良性平滑肌瘤为常见或首发疾病,易被漏诊,但HLRCC患者有发生恶性程度高预后差的肾癌可能,且存在家族发病。FH广泛存在于真核生物线粒体中,在人类其基因位于染色体1q42.2, FH是三羧酸循环中催化延胡索酸水合生成苹果酸的关键酶,其基因失活突变可发生诸多代谢相关产物改变、信号通路异常,导致多种疾病及肿瘤发生,目前已明确存在FH基因胚系突变的两类疾病为FH缺乏症和HLRCC综合征: FH缺乏症是一种常染色体隐性遗传病,可伴有FH基因纯合性或复合杂合性突变,多导致新生儿因脑病、发育不良和神经系统疾病死亡<sup>[2]</sup>;而HLRCC综合征则表现为皮肤平滑肌瘤、女性子宫肌瘤及侵袭性肾细胞癌三大特征,其发病年龄通常为从青春期到成年,病症随着年龄的增加而逐渐显露。目前报道国内外约有200个HLRCC患病家族,但发病率尚无数据统计,一项人群基因组研究发现, FH基因突变总发生率约为1/1 000,可能存在部分无症状携带者<sup>[2]</sup>,有症状的HLRCC发生皮肤平滑肌瘤和子宫肌瘤的外显率(76%~100%和80%~90%)明显高于肾细胞癌(15%~20%),总体外显率为90%~100%<sup>[3]</sup>。

需要注意的是,在非HLRCC综合征的子宫肌瘤患者中,也存在FH缺陷型子宫平滑肌瘤,在总体肌瘤中约占1.4%,其与HLRCC综合征一样,在病理切片免疫组织化学染色时呈现FH(-),但仅有0.24%患者与HLRCC综合征有关,二者的区别在于FH缺陷型子宫肌瘤是体细胞FH基因发生突变,仅限于子宫肌瘤病灶细胞发生突变,患者正常组织没有发生基因突变,即无胚系基因突变<sup>[4]</sup>,单纯FH缺陷型子宫平滑肌瘤是良性肿瘤,患者并非后续发生肾细胞癌的高风险人群。另外,研究发现在FH缺陷的情况下,胞质内大量延胡索酸蓄积,进而导致胞质内2-琥珀酸-半胱氨酸(2-succinocysteine, 2SC)过表达,故可以通过免疫组化检测2SC来佐证是否存在FH基因缺陷,临床上根据病理切片中肿瘤细胞的形态学特征及免疫组织化学染色(FH-/2SC+)的结果作为FH基因突变的初步诊断<sup>[5]</sup>,但病理形态学和免疫组化无法区分FH是体细胞突变还是胚系突变,且已有研究发现, FH及2SC与FH突变基因检测结果并不能完全吻合,因此,若病理切片形态学特征符合FH缺陷型子宫平滑肌瘤,即使免疫组织化学染色结果显示部分FH(+)或FH(-),也应进行基因突变检测<sup>[5-6]</sup>,以防误诊或漏诊。

HLRCC综合征罹患侵袭性肾细胞癌的风险较正常人群升高10%~16%,虽然肾细胞癌的外显率只有15%,平均发病年龄为40~46岁,晚于子宫和皮肤平滑肌瘤病发病时间,但也有文献报道约有7%的患者在20岁前即可发生肾癌,且肾细胞癌生物学行为具有高度侵袭性,多为体积较小、早期即发生转移的2型乳头状肾细胞癌,恶性度高、预后差<sup>[7]</sup>,故临床发现患者

为FH缺陷型子宫平滑肌瘤应行FH基因检测以明确诊断。本例患者在病理切片发现FH(-)后,完善基因检测提示FH缺陷胚系突变,确诊为HLRCC综合征,肾癌高风险。

对于妇科子宫平滑肌瘤,遵循患者年龄、是否生育、肌瘤大小等综合因素制定HLRCC综合征治疗方式,如子宫肌瘤剔除手术或子宫切除手术,重点是患者后续应尽快进行肾癌相关筛查,由于肾细胞癌多位于肾皮质,体积偏小,故临床上对于肾脏的检查建议使用分辨率较高的MR进行筛查,以免漏诊。国内学者报道通过无创性观察活体组织代谢及生化变化的磁共振波谱技术(MRS),成功实现了HLRCC综合征相关肾细胞癌的早期精准识别,改善了患者预后<sup>[8]</sup>。

总之,HLRCC综合征是FH基因发生了胚系突变,具有遗传性,临床中需告知患者在生育前行遗传咨询,对于有明确HL(-)RCC家族史和已发现FH基因胚系突变的患者建议从8~10岁开始进行肾癌筛查<sup>[6]</sup>,关注泌尿系疾病相关症状并长期、定期随诊,以早期发现肾脏肿瘤,做到早诊早治,改善患者预后。

**参 考 文 献**

- [1] Ooi A. Advances in hereditary leiomyomatosis and renal cell carcinoma (HLRCC) research[J]. Semin Cancer Biol, 2020, 61: 158-166. DOI: 10.1016/j.semcancer. 2019. 10. 016.
- [2] Shuch B, Li S, Risch H, et al. Estimation of the carrier frequency of fumarate hydratase alterations and implications for kidney cancer risk in hereditary leiomyomatosis and renal cancer [J]. Cancer, 2020, 126: 3657-3666. DOI: 10.1002/cncr. 32914.
- [3] Alam NA, Barclay E, Rowan AJ, et al. Clinical features of multiple cutaneous and uterine leiomyomatosis; An underdiagnosed tumor syndrome[J]. Arch Dermatol, 2005, 141: 199. DOI: 10.1001/archderm. 141. 2. 199.
- [4] Rabban JT, Chan E, Mak J, et al. Prospective detection of germline mutation of fumarate hydratase in women with uterine smooth muscle tumors using pathology-based screening to trigger genetic counseling for hereditary leiomyomatosis renal cell carcinoma syndrome: A 5-year single institutional experience[J]. Am J Surg Pathol, 2019, 43(5): 639-655. DOI: 10.1097/PAS. 0000000000001222.
- [5] Lau HD, Chan E, Fan AC, et al. A clinicopathologic and molecular analysis of fumarate hydratase-deficient renal cell carcinoma in 32 patients[J]. Am J Surg Pathol, 2020, 44(1): 98-110. DOI: 10.1097/PAS. 0000000000001372.
- [6] Xu Y, Kong W, Cao M, et al. Genomic profiling and response to immune checkpoint inhibition plus tyrosine kinase inhibition in FH-deficient renal cell carcinoma [J]. Eur Urol, 2022, 14: S0302-2838(22) 02406-X. DOI: 10.1016/j.eururo. 2022. 05. 029.
- [7] Cancer Genome Atlas Research Network, Linehan WM, Spellman PT, et al. Comprehensive molecular characterization of papillary renal-cell carcinoma [J]. N Engl J Med, 2016, 374(2): 135-145. DOI: 10.1056/NEJMoa1505917.
- [8] Wu G, Liu G, Wang J, et al. MR spectroscopy for detecting fumarate hydratase deficiency in hereditary leiomyomatosis and renal cell carcinoma syndrome [J]. Radiology, 2022, 305(3): 631-639. DOI: 10.1148/radiol. 212984.

(收稿日期: 2023-01-30)