

延胡索酸水合酶缺陷型子宫平滑肌瘤1例

周洋帆¹, 田甜², 孙欣², 戴旭³, 王灵芝^{2*}

¹青岛大学医学部, 山东 青岛

²青岛大学附属医院妇科, 山东 青岛

³中国人民解放军联勤保障部队第九七零医院妇产科, 山东 威海

收稿日期: 2023年12月15日; 录用日期: 2024年1月9日; 发布日期: 2024年1月16日

摘要

患者女性, 44岁, 已婚已育, 因“子宫肌瘤2次剔除术后8年, 经量增多1年”于2022年10月29日入院, 查体示: 外阴发育正常, 阴道通畅, 宫颈暴露困难, 光滑, 宫体前位, 如孕5个月大小, 形态不规则, 质中, 活动可, 无压痛。双侧附件区未扪及明显异常。辅助检查: ① 妇科超声: 子宫前位, 约15.8 cm × 11.0 cm × 10.2 cm, 包膜欠光滑, 外形欠规则, 肌层回声不均匀, 肌层内见多发低回声结节及团块, 较大者右后壁下段8.8 cm × 5.8 cm (外凸), 均边界清; ② 血红蛋白: 94 g/L。术后病理提示: 家族遗传性平滑肌瘤。

关键词

遗传性平滑肌瘤病, 延胡索酸水合酶, 子宫平滑肌瘤, 基因突变

A Case of Fumarate Hydratase Deficiency Uterine Leiomyoma

Yangfan Zhou¹, Tian Tian², Xin Sun², Xu Dai³, Lingzhi Wang^{2*}

¹Medical College, Qingdao University, Qingdao Shandong

²Department of Gynecology, Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao Shandong

³Department of Gynecology, China People's Liberation Army Joint Logistics Support Force No. 970 Hospital, Weihai Shandong

Received: Dec. 15th, 2023; accepted: Jan. 9th, 2024; published: Jan. 16th, 2024

Abstract

A 44-year-old married woman was admitted to the hospital on October 29th, 2022 because of “8
*通讯作者。

years after the second myomectomy, the menstrual flow increased by one year". Physical examination showed that the vulva developed normally, the vagina was unobstructed, the cervical exposure was difficult, smooth, and the uterus was in the front position, such as the size of 5 months pregnant, irregular in shape, medium in quality, movable and without tenderness. No obvious abnormality was found in bilateral adnexal areas. Auxiliary examination: ① Gynecological ultrasound: the uterus is in the anterior position, about 15.8 cm × 11.0 cm × 10.2 cm, the capsule is not smooth, the shape is irregular, the echo of the muscular layer is uneven, and multiple hypoechoic nodules and masses are seen in the muscular layer, and the lower part of the right posterior wall is 8.8 cm × 5.8 cm (protruding), with clear boundaries; ② Hemoglobin: 94 g/L. Postoperative pathological findings: familial leiomyoma.

Keywords

Hereditary Leiomyomatosis, Fumarate Hydratase, Leiomyoma of Uterus, Gene Mutation

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 病例摘要

患者女性, 44岁, 已婚已育, G2P2, 因“子宫肌瘤2次剔除术后8年, 经量增多1年”于2022年10月29日入院。患者15年前剖宫产时行子宫肌瘤切除术, 大小约10 cm, 术后3月复查, B超提示: 子宫肌瘤残留, 大小不详, 8年前因子宫肌瘤较大致贫血再次行子宫肌瘤切除术, 术后2月复查, B超提示: 子宫肌瘤残留, 大小不详, 无月经改变。1年前经量增多, 伴乏力, 因重度贫血于外院给予输血治疗, 超声提示子宫肌瘤多发性。妇科查体: 外阴发育正常, 阴道通畅, 宫颈暴露困难, 光滑, 宫体前位, 如孕5个月大小, 形态不规则, 质中, 活动可, 无压痛。双侧附件区未扪及明显异常。辅助检查: ① 经阴道彩色多普勒超声检查: 子宫前位, 约15.8 cm × 11.0 cm × 10.2 cm, 包膜欠光滑, 外形欠规则, 肌层回声不均匀, 肌层内见多发低回声结节及团块, 较大者右后壁下段8.8 cm × 5.8 cm (外凸), 均边界清。② 血红蛋白: 94 g/L。入院后完善术前检查排除手术禁忌证, 于2022年10月31日行“经腹全子宫切除术 + 双侧输卵管切除术 + 盆腔粘连分解术”, 术中见: 子宫与大网膜、膀胱、直肠广泛粘连, 子宫约5月孕大, 探及多枚肌瘤, 直径1 cm至9 cm不等, 位于浆膜下、肌层间、黏膜下, 大的肌瘤位于宫颈及子宫下段, 双侧附件外观未见明显异常, 未扪及异常结节, 因黏连严重, 肌瘤位置低, 渗血严重, 术中出血约1200 ml, 予输血3 U红细胞, 血浆570 ml。术中冰冻: 子宫平滑肌瘤。术后病理免疫组化示: SMA (弱+), Caldesmon (+), CD10 (-), FH (-), Ki-67 (+, 5%)。提示家族遗传性平滑肌瘤(图1)。结合临床及病理结果, 考虑患者为延胡索酸水合酶缺陷型子宫平滑肌瘤。术后随访患者: 患者皮肤无明显异常, 患者母亲及表姐均于40余岁因子宫肌瘤行子宫切除术, 患者双胞胎妹妹29岁产检发现子宫肌瘤行剖宫产并子宫肌瘤切除术, 产后2年复查提示子宫肌瘤, 6年前行腹腔镜下子宫肌瘤切除术, 现子宫肌瘤持续存在, 大小不详。患者术后1年复查泌尿系超声, 提示右肾下极可见约1.3 × 0.7 cm无回声, 边清规整, 内透声可, 超声意见为右肾囊肿, 嘱定期复查, 根据诊断标准考虑患者疑似为HLRCC综合征, 向患者告知相关病情及风险, 建议患者及家属定期复查泌尿系超声, 加做基因检测。

2. 讨论

子宫平滑肌瘤是常见的妇科良性肿瘤, 发病率较高。延胡索酸水合酶(fumarate hydratase, FH)缺陷型子

宫平滑肌瘤(fumarate hydratase-deficiency in uterine leiomyomas, FH-DUL)属于罕见的平滑肌肿瘤亚型,多为散发性,与 FH 基因体细胞突变有关;也可表现为遗传性平滑肌瘤病和肾细胞癌(hereditary leiomyomatosis and renal cell carcinoma, HLRCC)综合征,与 FH 胚系突变有关[1]。延胡索酸水合酶(FH)是由位于染色体 1q43 上的 FH 基因编码, FH 染色阴性由于 FH 基因突变导致,最常见的是错义突变。FH 基因突变通过基因失活造成 FH 的活性丢失或者下降,进而引起细胞内延胡索酸的累积,糖酵解增加[2],进而改变各种细胞信号传导途径,包括:增加的 HIF1 α 活性、增加的 NRF2 活性和减弱的细胞铁稳态[3],从而有利于肿瘤发生。FH 缺陷型子宫平滑肌瘤显示出比散发性平滑肌瘤显著的更高的微血管密度[4],伴随血管的生成可能会促进肿瘤的生长。此外,延胡索酸蓄积似乎会通过增强上皮间质转化(Epithelial to mesenchymal transfer, EMT)来促进肿瘤的进展和转移[5]。



Figure 1. (A) and (B) HE staining of pathology FH (-) in uterine leiomyoma with fumarate hydratase deficiency; (C) The expression of caldesmon in FH-deficient uterine leiomyoma

图 1. (A)和(B) 延胡索酸水合酶缺陷型子宫平滑肌瘤病理 FH (-)在子宫平滑肌瘤中的 HE 染色; (C) Caldesmon 在 FH 缺陷型子宫平滑肌瘤中表达

临床表现上,延胡索酸水合酶缺陷型子宫平滑肌瘤与普通子宫平滑肌瘤相似,主要可表现为经量增多、经期延长、月经周期缩短等,但是 FH 缺陷型子宫平滑肌瘤患者具有肌瘤数目更多、肌瘤直径较大、发病年龄较早的特征,研究表明, FH 缺陷型子宫肌瘤具有早发性,大约早 10 年[6]。Zahraa [7]的研究统计了 429 名 HLRCC 女性患者,其中 356 名(83%)存在子宫肌瘤,诊断的平均年龄为 32.06 岁 \pm 6.6 SD (范围 17~48 岁),其中 65.2%子宫肌瘤的手术治疗选择:77.2%接受子宫切除术,17.2%接受子宫肌瘤切除术。表明子宫切除术是 FH 缺陷型子宫肌瘤最主要的治疗方式。本病例中患者首次行子宫肌瘤切除术年龄为 29 岁,术后多次复发,此次入院症状有经量增多、贫血、扪及腹部包块等,考虑患者现 44 岁,已行 2 次行子宫肌瘤切除术,无生育要求,且子宫较大,直径约 15.8 cm \times 11.0 cm \times 10.2 cm,肌瘤较大者约 8.8 cm \times 5.8 cm,遂行全子宫切除术 + 双侧输卵管切除术,术中见多发肌瘤、瘤体大、血运丰富。

延胡索酸水合酶缺陷型子宫平滑肌瘤可通过临床特征及组织学特征进行初步诊断,通过病理及分子基因检测进行确诊。其形态学特征主要为:低倍镜下鹿角形血管、肺泡状水肿、平滑肌细胞链状分布、细胞核奇特;高倍镜下大核仁、周围有晕状包围的胞浆嗜酸性小球[8]。本病例病理如图 1 所示,符合 FH 缺陷型子宫平滑肌瘤相关特点。

FH 基因突变是 HLRCC 的分子遗传学特征,建议行进一步相关遗传基因检测及相关系统检查。HLRCC 是罕见的常染色体显性遗传性疾病,主要临床表现包括:皮肤平滑肌瘤、早发性子宫平滑肌瘤及肾癌。皮肤平滑肌瘤临床表现特点为发生在四肢、躯干为主的多个大小不等痛性的斑疹或丘疹,摩擦或寒冷刺激下有刺痛感。虽然皮肤平滑肌瘤是 HLRCC 患者最敏感和特异的临床标志性症状,但子宫平滑肌瘤往往是女性患者的首要表现[9]。肾细胞癌为主要死因,其侵袭性强,II 型乳头状肾细胞癌在 HLRCC 患者中最常出现,此外也可能出现集合管癌和透明细胞癌[10]。Patel 等[11]总结相关研究提出的 HLRCC 诊断标准,包含 2 条主要标准、4 条次要标准和明确诊断。当符合一条及以上主要诊断标准时,则可能

诊断 HLRCC 综合征；当符合两条及以上次要诊断标准时，则可能疑似 HLRCC 综合征。主要标准为：① 多发性皮肤平滑肌瘤，特别是伴随刺痛；② 一个或多个具有特征性刺痛的毛发平滑肌瘤。次要标准为：① 孤立性平滑肌瘤和 HLRCC 家族史；② 40 岁前出现 II 型乳头状肾细胞癌；③ 女性 40 岁前出现严重的伴有临床表现的子宫肌瘤；④ 符合上述标准之一的一级家庭成员，或有二级父系家庭女性成员在 40 岁前出现严重临床表现的子宫肌瘤。明确诊断：种系延胡索酸水合酶突变实验阳性。本病例中，患者子宫肌瘤早发、症状重，免疫组化示 FH 阴性，有子宫肌瘤家族史，疑似 HLRCC 综合征，需定期复查泌尿系超声，监测有无肾脏肿瘤。

综上所述，FH 缺陷型子宫平滑肌瘤具有发病早、症状重等临床特征，需与散发性子宫肌瘤进行鉴别，综合其临床症状、病理及家族史进行诊断，治疗方式主要为手术治疗，因其复发风险高，若患者无生育要求，建议行全子宫切除术，FH 基因突变对 HLRCC 具有指导意义，进行针对性筛查，及早介入临床干预、制定诊疗方案，对患者预后及生存意义重大。

参考文献

- [1] 许倩雯, 黄海建, 李柏成, 等. 延胡索酸水合酶缺陷型子宫平滑肌瘤 29 例临床病理特征[J]. 临床与实验病理学杂志, 2022, 38(3): 299-303. <https://doi.org/10.13315/j.cnki.cjcep.2022.03.009>
- [2] 姜隽樾, 郑昕焯, 陈丽, 等. 延胡索酸水合酶缺陷型子宫平滑肌瘤 8 例临床分析并文献复习[J]. 福建医药杂志, 2022, 44(6): 114-116.
- [3] Ooi, A. (2020) Advances in Hereditary Leiomyomatosis and Renal Cell Carcinoma (HLRCC) Research. *Seminars in Cancer Biology*, **61**, 158-166. <https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2019.10.016>
- [4] Uimari, O., Ahtikoski, A., Kämpjärvi, K., Butzow, R., Järvelä, I.Y., Ryyänen, M., Aaltonen, L.A., Vahteristo, P. and Kuismin, O. (2021) Uterine Leiomyomas in Hereditary Leiomyomatosis and Renal Cell Cancer (HLRCC) Syndrome Can Be Identified through Distinct Clinical Characteristics and Typical Morphology. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*, **100**, 2066-2075. <https://doi.org/10.1111/aogs.14248>
- [5] Zhang, C., Li, L., Zhang, Y. and Zeng, C. (2021) Hereditary Leiomyomatosis and Renal Cell Cancer: Recent Insights into Mechanisms and Systemic Treatment. *Frontiers in Oncology*, **11**, Article 686556. <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.686556>
- [6] 杨华, 冯凤芝, 范融, 等. 延胡索酸水合酶缺陷相关子宫肌瘤临床特点分析[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2022, 38(3): 319-322. <https://doi.org/10.19538/j.fk2022030114>
- [7] Chayed, Z., Kristensen, L.K., Ousager, L.B., Rønland, K. and Bygum, A. (2021) Hereditary Leiomyomatosis and Renal Cell Carcinoma: A Case Series and Literature Review. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, **16**, Article No. 34. <https://doi.org/10.1186/s13023-020-01653-9>
- [8] Rabban, J.T., Chan, E., Mak, J., Zaloudek, C. and Garg, K. (2019) 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. *The American Journal of Surgical Pathology*, **43**, 639-655. <https://doi.org/10.1097/PAS.0000000000001222>
- [9] Reyes, C., Karamurzin, Y., Frizzell, N., et al. (2014) Uterine Smooth Muscle Tumors with Features Suggesting Fumarate Hydratase Aberration: Detailed Morphologic Analysis and Correlation With S-(2-Succino)-Cysteine Immunohistochemistry. *Modern Pathology*, **27**, 1020-1027. <https://doi.org/10.1038/modpathol.2013.215>
- [10] 赵子辰, 王文慧, 冯凤芝. 遗传性平滑肌瘤病及肾细胞癌综合征研究进展[J]. 实用妇产科杂志, 2018, 34(4): 257-260.
- [11] Patel, V.M., Handler, M.Z., Schwartz, R.A., et al. (2017) Hereditary Leiomyomatosis and Renal Cell Cancer Syndrome: An Update and Review. *Journal of the American Academy of Dermatology*, **77**, 149-158. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2017.01.023>