

结节性硬化症相关肾血管平滑肌脂肪瘤 诊治专家共识

中华医学会泌尿外科学分会

一、结节性硬化症的概念与发病机制

结节性硬化症 (tuberous sclerosis complex, TSC) 是一种以全身多器官血管平滑肌脂肪瘤 (angiomyolipomas, AML) 病变为特征的常染色体显性遗传性疾病。TSC 几乎可以累及人体所有的器官和系统,最常见的是皮肤、脑、肾脏、肺和心脏的良性肿瘤,由于正常实质被多种类型细胞结构所替代,导致相应器官或系统出现功能障碍。TSC 新生儿发病率为 1/6 000 ~ 1/10 000^[1]。1880 年法国医学家 Bourneville 报道 1 例存在癫痫、偏瘫和精神异常的 15 岁女孩尸检结果,推测大脑皮层的结节性硬化改变是导致癫痫发作的原因,并以此命名为“脑回结节性硬化”,因此该病也被称为 Bourneville 病^[1]。

1908 年 Berg 首次报道了 TSC 具有遗传特性^[1],1935 年 Gutherh 和 Penrose 提出 TSC 是常染色体显性遗传性疾病^[2]。1987 年, Fryer 等^[3]通过对 19 个家系患者的 26 个多态性位点标记的连锁分析,确定了 TSC 的第 1 个致病基因 TSC1,定位于染色体 9q34.3,含有 23 个外显子,总长度为 50 kb,编码相对分子质量为 130 000、由 1 164 个氨基酸组成的 AML 蛋白。随后一些家系分析结果表明,部分 TSC 患者与染色体 9q34.3 区域并不相连锁,提示 TSC 致病基因位点存在差异性。1992 年 Kandt 等^[4]最终确定了 TSC 的第 2 个致病基因 TSC2,定位于 16p13.3,含有 41 个外显子,总长度 45 kb,编码相对分子质量为 190 000、由 1 784 个氨基酸组成的马铃薯球蛋白。

TSC1 或 TSC2 基因突变后激活下游哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mammalian target of rapamycin, mTOR) 信号通路,正常细胞中 mTOR 通路可调节基因转录、蛋白质翻译、核糖体合成等生物过程,影响

细胞生长、增殖、分化、凋亡、自噬等生命活动。在多数肿瘤中,都存在 mTOR 通路的活化,mTOR 的活化会导致细胞生长和增殖失控,从而导致肿瘤的发生。TSC2 基因突变容易引起严重的肾血管平滑肌脂肪瘤 (renal angiomyolipomas, RAML)、肾囊肿并增加肾癌进展的风险,因而 TSC2 基因突变型比 TSC1 突变型临床表现更严重^[5-6]。

二、TSC 的诊断

TSC 的诊断采用 2012 年 6 月第 2 届国际 TSC 共识会议诊断标准^[7],这是针对 1998 年第 1 届国际 TSC 共识会议所提出的临床诊断标准的一个升级版。

(一) 基因诊断

检测到 TSC1 或 TSC2 基因致病性突变可以确诊为 TSC。致病性突变包括明确导致 TSC1 或 TSC2 蛋白质功能失活的突变(如框移突变或无义突变)、蛋白合成受阻的突变(如大片段基因缺失)、或影响蛋白质功能的错义突变(评估网址: <http://www.LOVD.nl/TSC1>, <http://www.LOVD.nl/TSC2>)。其他类型的 TSC1 或 TSC2 基因突变,若无明确对蛋白质功能的影响则不能确诊 TSC。值得注意的是,应用传统的基因检测方式有 10% ~ 25% 的 TSC 患者无法检出基因突变,因此,基因检测阴性不能排除 TSC。

(二) 临床诊断

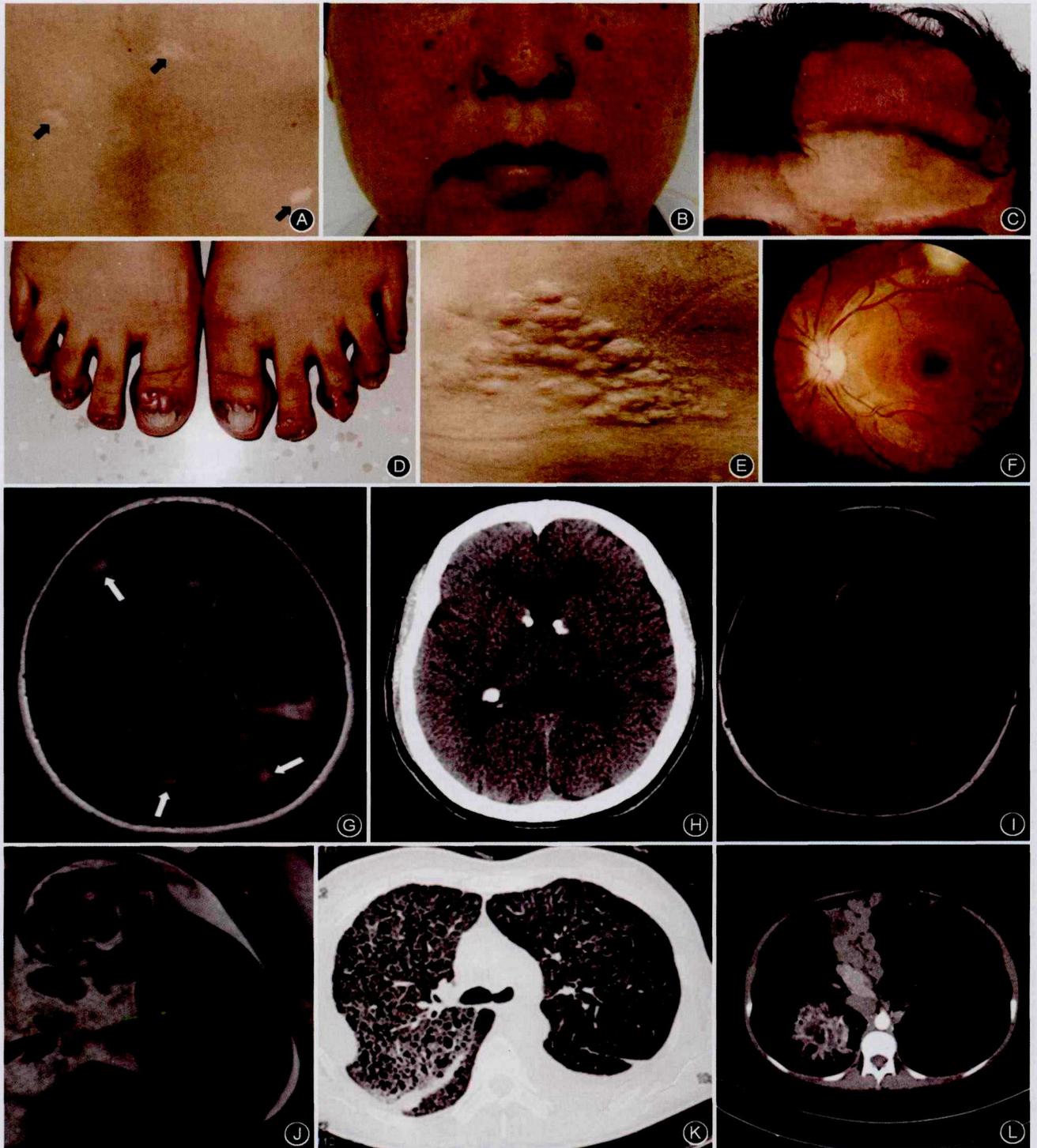
TSC 的临床特征分为主要特征(图 1)和次要特征(图 2)。患者具有 2 个主要特征或 1 个主要特征 + 2 个以上次要特征可确诊为 TSC,仅有 RAML 和淋巴管肌瘤病 (lymphangiomyomatosis, LAM) 两个主要特征,无其他特征不能确诊为 TSC;患者具有 1 个主要特征或 2 个次要特征为可疑诊断。

主要特征包括:

1. 色素脱失斑 (≥3 处,最小直径 5 mm);
2. 血管纤维瘤 (≥3 个) 或头部纤维斑块;
3. 指(趾)甲纤维瘤 (≥2 个);

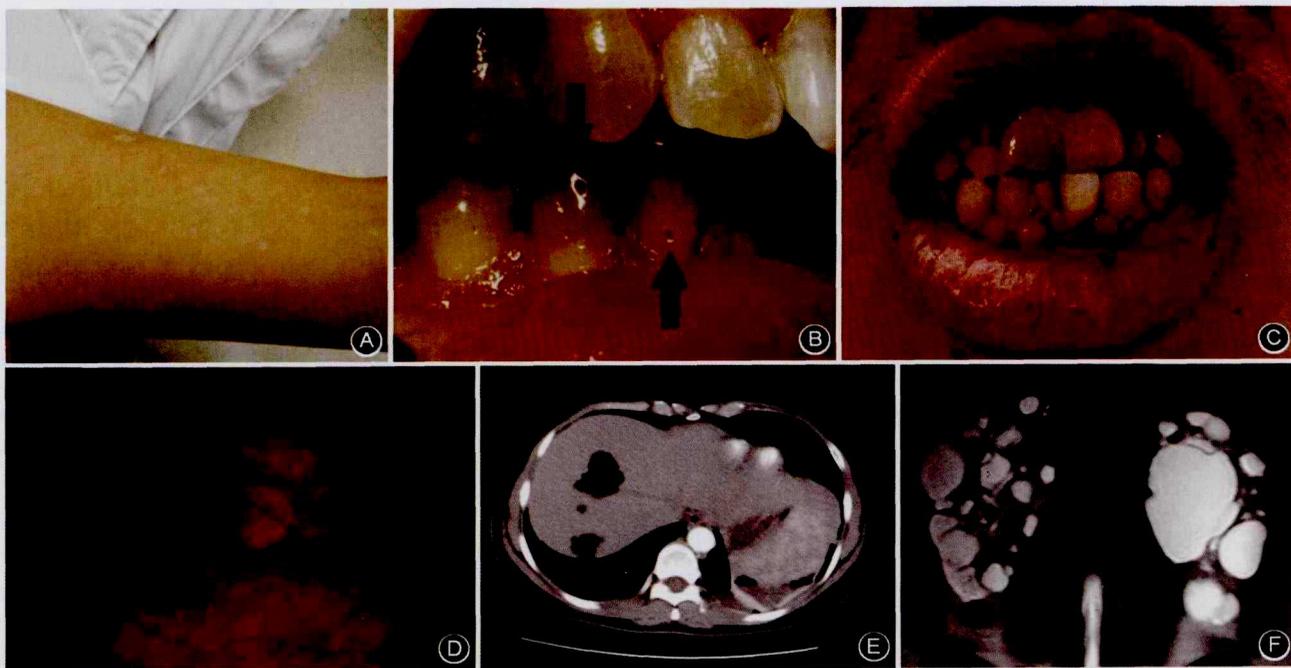
DOI:10.3760/cma.j.issn.1000-6702.2017.05.001

通信作者:李汉忠,Email:lihanzhong@medmail.com.cn;王林辉,Email:wlhui@medmail.com.cn;孔垂泽,Email:xiaoxiao1998@21cn.com



A. 色素脱失斑(箭头所示); B. 血管纤维瘤; C. 头部纤维斑块; D. 指(趾)甲纤维瘤; E. 鲨革斑; F. 视网膜血管平滑肌脂肪瘤; G. 皮质发育不良(箭头所示); H. 室管膜下结节; I. 室管膜下巨细胞星形细胞瘤; J. 心脏横纹肌瘤(箭头所示); K. 淋巴管肌瘤病; L. 肾血管平滑肌脂肪瘤
 图 1 结节性硬化症临床诊断主要特征

- | | |
|------------------------------|------------------|
| 4. 鲨革斑; | 7. 室管膜下结节; |
| 5. 多发性视网膜 AML; | 8. 室管膜下巨细胞星形细胞瘤; |
| 6. 皮质发育不良(包括皮质结节和脑白质放射状移行线); | 9. 心脏横纹肌瘤; |
| | 10. LAM; |



A. “斑澜”皮损; B. 牙釉质点状凹陷(箭头所示); C. 口腔纤维瘤; D. 视网膜色素斑(箭头所示); E. 非肾血管平滑肌脂肪瘤; F. 多发性肾囊肿
图2 结节性硬化症临床诊断次要特征

11. RAML(≥ 2 个)。

次要特征包括:

1. “斑澜”皮损;
2. 牙釉质点状凹陷(>3处);
3. 口腔纤维瘤(≥ 2 个);
4. 视网膜色素斑;
5. 非 RAML;
6. 多发性肾囊肿。

专家共识:推荐采用第2届国际 TSC 共识会议诊断标准,对于疑似诊断病例或因科学研究要求可对患者进行基因检测,对于其他确诊病例可根据情况建议进行基因检测。

三、TSC 相关 RAML 的诊断

TSC 累及肾脏可表现为 RAML、多发肾囊肿及肾癌。RAML 可见于 70%~80% 的成年 TSC 患者,常为双侧、多发病变,肿瘤大小及数量随年龄增长而逐渐增加,从而出现腹部巨大肿块、阵发性或持续性腹痛,甚至发生急性腹膜后大出血,严重者可造成低血容量休克甚至死亡,少数患者可出现肾功能不全、尿毒症等终末期肾病,是 TSC 成年患者最常见的致死原因。TSC-RAML 的主要特点是双侧病变、多发、肾脏结构改变,极易导致出血和肾功能损害,这些都与散发的 RAML 不同^[8]。

RAML 的诊断主要依靠影像学检查。超声检查

价廉易得,典型的图像表现为强回声光团,界限清楚,内部回声不均匀,但也可因肿瘤继发出血或液化,肿瘤内成分比例不同而导致图像表现为低回声、无回声或混合回声等。CT 检查表现为大小不等、多房状、有分隔、边缘清晰的低密度脂肪成分,有条索状组织存在。CT 值一般为 $-40 \sim -20$ HU, CT 值 < -10 HU 可认为有脂肪组织存在,如有出血或脂肪成分较少,其密度增加,CT 值为 $20 \sim 60$ HU,增强扫描可不均匀强化,但乏脂肪 RAML 具有强化均匀和持续的特点。MRI 检查 RAML 中的脂肪成分 T1 加权像显示高信号, T2 加权像显示低信号,压脂序列有助于与腹膜后脂肪鉴别。专家组推荐平扫 MRI 为诊断及随访 TSC-RAML 的首选影像学检查。

TSC-RAML 临床分级推荐采用荷兰乌得勒支大学医学中心的分级标准^[9], MRI 或腹部增强 CT 检查评估患者 RAML 的大小、数目及肾脏形态, TSC-RAML 临床分级依据表 1 进行评估。

四、TSC 相关 RAML 的治疗

TSC-RAML 治疗的总体原则是最大限度地保留肾脏功能,延长患者生存时间。主要治疗方法包括:观察等待、药物治疗、动脉栓塞和手术。

1. 观察等待:观察等待是一种非药物、非手术的治疗措施,包括患者疾病教育、生活方式指导、定期监测等。由于 TSC-RAML 组织学上是良性的,虽然

表 1 RAML 的临床分级标准

分级	RAML 数目(个)	RAML 大小(cm)	肾脏解剖形态
0 级	无法评估 ^a	无法评估 ^a	正常
1 级	≤5	1.0~3.5	正常
2 级	>5	1.0~3.5	正常
3 级	≤5	至少 1 个直径 ≥3.5	解剖结构完整
4 级	>5	1~4 个直径 ≥3.5	解剖结构完整
5 级	>5	至少 5 个直径 ≥3.5	解剖结构尚可辨认
6 级	>5	至少 1 个直径 ≥5.0	解剖结构不能辨认

注:RAML 为肾血管平滑肌脂肪瘤;^aCT 或 MRI 检查无法评估最大直径 <1.0 cm 的 RAML 病灶

其中上皮样 AML 具有潜在恶性可能,但其发展过程较难预测,并非所有患者均会出现肿瘤破裂出血,因此对于部分低分级患者,观察等待可以是一种合适的处理方式,尤其是肿瘤直径 <3 cm、无明显不适症状的未成年患者。

长期以来,散发 RAML 干预标准为肿瘤直径 ≥4 cm、有症状、疑似恶性肿瘤及育龄妇女中的 RAML^[10]。RAML 直径 ≥4 cm 后破裂出血的风险显著增加,但是近年也有研究证实对于散发性 RAML,即使肿瘤直径 ≥4 cm,由于生长速度较慢,也可采取主动监测的方式^[11]。但对于 TSC-RAML 患者来说,仍需密切监测肿瘤的爆发性增长及恶性潜能^[12]。与散发 RAML 患者相比,TSC-RAML 患者的肿瘤生长速度显著快于散发患者。乏脂肪 RAML 在 TSC 中并不常见,但是如果怀疑或病灶生长速度 >0.5 cm/年,则需要穿刺活检。

专家共识:TSC-RAML 治疗的根本目的在于保留现有肾单位及肾功能。观察等待也是肿瘤直径 <3 cm、无明显不适症状的未成年患者的首选治疗方式。

2. 药物治疗:2012 年国际 TSC 委员会推荐 mTOR 抑制剂作为治疗 TSC-RAML 的一线治疗方案。目前,依维莫司是国内外唯一获得批准用于治疗 TSC-RAML 的 mTOR 抑制剂。

EXIST-2 为一项随机、双盲、安慰剂对照的国际多中心 III 期临床试验,纳入 118 例 TSC-RAML 或 LAM-RAML 患者,以 2:1 的比例将患者随机分为依维莫司组(79 例,10 mg/d)和安慰剂组(39 例),以目标 RAML 体积缩小 >50% 为主要研究终点。该研究 2011 年 7 月 30 日的数据显示,依维莫司组有效率为 42%,而安慰剂组为 0。依维莫司治疗 24 周时,55% (39/71) 的患者 RAML 体积较基线水平减小 >50%,安慰剂组为 0;依维莫司组 80% (57/71)

的患者 RAML 体积较基线水平减小 >30%,安慰剂组为 3% (1/33)^[13]。2016 年,EXIST-2 研究小组再次更新临床研究数据至 2013 年 5 月 1 日,结果显示依维莫司组在平均口服药物 28.9 个月时,54% 的患者 RAML 体积缩小 >50%;治疗 96 周时,RAML 体积缩小 >30% 和 >50% 的患者比例分别为 81.6% 和 64.5%^[14]。EXIST-2 研究小组发现血浆中血管内皮生长因子 D (vascular endothelial growth factor D, VEGF-D) 和 IV 型胶原 (collagen type IV, COL-IV) 不仅与 TSC-RAML 患者基线 RAML 体积相关,还可以作为监测依维莫司疗效的指标^[13]。

依维莫司治疗 TSC-RAML 期间应主动监测患者的肿瘤生长状况、血压和肾功能,最初每 6~8 周监测 1 次,直到患者无明显不良反应,然后每 3~4 个月监测 1 次。有择期手术时,术前 1 周应停止治疗,术后 1 周继续治疗。TSC 患者合并高血压时首选活化控制基因转录的激酶 RAS 抑制剂,当使用 mTOR 抑制剂时避免使用血管紧张素转化酶抑制剂 (angiotensin converting enzyme inhibitors, ACEI) 类药物。虽然患者在 EXIST-2 试验中治疗时间长达 3 年,但依维莫司治疗的最佳持续时间仍不清楚,需要进一步研究。

专家共识:对 TSC-RAML 治疗推荐口服依维莫司 10 mg,1 次/d。定期监测患者血药浓度,每 3~6 个月进行 MRI 或 CT 检查,以评估靶病灶大小变化情况。

3. 选择性肾动脉栓塞:TSC-RAML 最大肿瘤直径 <3 cm 者肿瘤增长较缓慢,一般没有必要行介入动脉栓塞等有创性治疗;50%~60% 的瘤体直径 >3 cm 者可出现自发性出血,甚至突发腹膜后大出血导致死亡^[15]。选择性肾动脉栓塞是目前控制 RAML 活动性出血和预防瘤体破裂出血的首选治疗手段。Ewalt 等^[16]报道经导管栓塞治疗 16 例 TSC-RAML 的长期疗效,共行 18 次栓塞治疗 27 个肿瘤,术中未发生并发症,术后 11 例发生栓塞后综合征,随访 3~9 年,16 例肿瘤体积均有不同程度缩小,未出现出血和肾衰竭。相对于散发性 RAML 患者,TSC-RAML 患者行选择性肾动脉栓塞治疗术后复发率明显增高,且对肾功能可能有一定损伤。

RAML 的大小并不是评价出血风险的唯一因素,还需考虑肿瘤的血管富集及脂肪含量。肿瘤内部是否存在直径 >5 mm 的微小动脉瘤也是需要评估的因素。对于脂肪含量较多和血管富集较少的 RAML,栓塞后的肿瘤缩小效果并不是很理想。

2012 年国际 TSC 委员会推荐选择性肾动脉栓塞作为 TSC-RAML 破裂出血的首选治疗方式^[1],并在栓塞后使用类固醇激素,应尽可能避免施行肾切除术或肾部分切除术等损失肾单位的手术。

专家共识:推荐选择性动脉栓塞为 TSC-RAML 破裂出血的首选治疗方案。

4. 手术或其他治疗:对于 mTOR 抑制剂治疗无效或进展的 TSC-RAML、具有恶性潜能的上皮样 AML 以及部分单个巨大的 TSC-RAML 患者,手术治疗是一种有效的选择。对于部分破裂出血风险较高的 TSC-RAML 的患者,局部射频及微波消融治疗也可采用,但是对于术后远期肾脏功能评估的试验数据目前尚不多。除因大量出血需进行抢救性手术外,应尽量避免肾切除术等导致肾功能不全或尿毒症的手术。

执笔专家:张玉石

参与讨论和审定专家(按单位汉语拼音排序):北京大学第一医院泌尿外科(何志嵩),第二军医大学附属长征医院泌尿外科(王林辉),第四军医大学附属西京医院泌尿外科(武国军、袁建林),复旦大学附属肿瘤医院泌尿外科(施国海、叶定伟),复旦大学附属中山医院泌尿外科(郭剑明),华中科技大学同济医学院附属同济医院(胡志全),山东大学齐鲁医院泌尿外科(史本康),山东省肿瘤医院(边家盛),上海交通大学医学院附属仁济医院泌尿外科(张进),天津医科大学肿瘤医院泌尿肿瘤科(姚欣),中国人民解放军总医院泌尿外科(郭刚、张旭),中国医科大学附属第一医院泌尿外科(孔垂泽),中国医学科学院北京协和医院泌尿外科(李汉忠、张玉石),中山大学附属第一医院泌尿外科(陈凌武),中山大学附属肿瘤医院泌尿外科(韩辉、周芳坚),中山大学孙逸仙纪念医院泌尿外科(姚友生)

参 考 文 献

- [1] Gomez MR. History of the tuberous sclerosis complex[J]. Brain Dev, 1995, 17, Suppl: 55-57.
- [2] Gomez M. Tuberous sclerosis [M]. New York: Raven Press, 1979.
- [3] Fryer AE, Chalmers A, Connor JM, et al. Evidence that the gene for tuberous sclerosis is on chromosome 9[J]. Lancet, 1987, 1: 659-661.
- [4] Kandt RS, Haines JL, Smith M, et al. Linkage of an important gene locus for tuberous sclerosis to a chromosome 16 marker for polycystic kidney disease[J]. Nat Genet, 1992, 2:37-41. DOI: 10.1038/ng0992-37.
- [5] 蔡斌,李汉忠,张玉石. 结节性硬化症相关肾脏血管平滑肌脂肪瘤患者临床表型与基因型的关系[J]. 中华泌尿外科杂志, 2016, 37: 912-915. DOI:10.3760/cma.j.issn.1000-6702.2016.12.009.
- [6] 蔡斌,李汉忠,张玉石. 基于目标序列捕获二代测序技术对结节性硬化症相关肾脏病变患者的基因诊断[J]. 中华泌尿外科杂志, 2016, 37: 465-469. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1000-6702.2016.06.018.
- [7] Northrup H, Krueger DA, International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Group. Tuberous sclerosis complex diagnostic criteria update: recommendations of the 2012 International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Conference [J]. Pediatr Neurol, 2013, 49: 243-254. DOI: 10.1016/j.pediatrneurol.2013.08.001.
- [8] 李书强,李汉忠,张玉石. 结节性硬化症相关肾脏巨大血管平滑肌脂肪瘤九例报告[J]. 中华泌尿外科杂志, 2014, 35: 891-895. DOI:10.3760/cma.j.issn.1000-6702.2014.12.003.
- [9] Eijkemans MJ, van der Wal W, Reijnders LJ, et al. Long-term follow-up assessing renal angiomyolipoma treatment patterns, morbidity, and mortality: an observational study in tuberous sclerosis complex patients in the netherlands [J]. Am J Kidney Dis, 2015, 66:638-645. DOI: 10.1053/j.ajkd.2015.05.016.
- [10] Nelson CP, Sanda MG. Contemporary diagnosis and management of renal angiomyolipoma[J]. J Urol, 2002, 168(4 Pt 1):1315-25. DOI: 10.1097/01.ju.0000028200.86216.b2.
- [11] Bhatt JR, Richard PO, Kim NS, et al. Natural history of renal angiomyolipoma (AML): most patients with large AMLs >4cm can be offered active surveillance as an initial management strategy [J]. Eur Urol, 2016, 70:85-90. DOI: 10.1016/j.euro.2016.01.048.
- [12] Cai Y, Li H, Zhang Y. Re: Bhatt JR, Richard PO, Kim NS, et al. Natural history of renal angiomyolipoma (AML): most patients with large AMLs >4cm can be offered active surveillance as an initial management strategy. Eur Urol, 2016, 70:85-90 [J]. Eur Urol, 2017, 71: e141-e142. DOI: 10.1016/j.euro.2016.10.014.
- [13] Bissler JJ, Kingswood JC, Radzikowska E, et al. Everolimus for angiomyolipoma associated with tuberous sclerosis complex or sporadic lymphangioleiomyomatosis (EXIST-2): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial [J]. Lancet, 2013, 381:817-824. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)61767-X.
- [14] Bissler JJ, Kingswood JC, Radzikowska E, et al. Everolimus for renal angiomyolipoma in patients with tuberous sclerosis complex or sporadic lymphangioleiomyomatosis: extension of a randomized controlled trial [J]. Nephrol Dial Transplant, 2016, 31:111-119. DOI: 10.1093/ndt/gfv249.
- [15] Vekeman F, Magestro M, Karner P, et al. Kidney involvement in tuberous sclerosis complex: the impact on healthcare resource use and costs [J]. J Med Econ, 2015, 18:1060-1070. DOI: 10.3111/13696998.2015.1075995.
- [16] Ewalt DH, Diamond N, Rees C, et al. Long-term outcome of transcatheter embolization of renal angiomyolipomas due to tuberous sclerosis complex. See 1 citation found by title matching your search [J]. J Urol, 2005, 174:1764-1766. DOI: 10.1097/01.ju.0000177497.31986.64.
- [17] Krueger DA, Northrup H, International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Group. Tuberous sclerosis complex surveillance and management; recommendations of the 2012 International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Conference. [J] Pediatr Neurol, 2013, 49: 255-265. DOI: 10.1016/j.pediatrneurol.2013.08.002.

(收稿日期:2017-04-27)

(本文编辑:霍红梅)