临床研究 文章编号:0253-3626(2009)12-1767-04

肾恶性血管平滑肌脂肪瘤 1 例报告及文献复习

杨春蓉,张 徽,黄 伟

(重庆医科大学分子医学与肿瘤研究中心 病理学教研室,重庆 400016)

【摘 要】目的:探讨肾恶性血管平滑肌脂肪瘤(Malignant renal angiomyolipoma,MRAML)的临床病理特点,以提高对该病的认识。方法:分析本院病理科室收集的肾恶性血管平滑肌脂肪瘤标本,进行 HE 染色,光镜观察,免疫组化(S-P 法)染色,结合临床诊治资料并复习文献。结果:肿瘤组织学形态示上皮样细胞、平滑肌样细胞以不同比例出现,可见厚壁血管,核分裂象明显,并可见病理性核分裂象及灶性坏死区域。免疫组化:上皮样及平滑肌样细胞都特征性表达黑色素特异性标识(4MB-45)、上皮膜抗原(Epithelial membrane antigen,EMA)、平滑肌标识(Actin)等。结论:B 超、CT、MRI 是诊断肾恶性血管平滑肌脂肪瘤的重要检查方法,家族史和详细的体格检查能够给我们提供重要的诊断线索,组织病理学特点结合免疫组化标记有助于该瘤的确诊。

【关键词】肾恶性血管平滑肌脂肪瘤;免疫组化:上皮样细胞

【中国图书分类法分类号】R737.11 【文献标识码】A 【收稿日期】2009-04-17

Malignant renal angiomyolipoma a case report and literature review

YANG Chun-rong, et al

(*Department of pathology, College of Basic Medical Science, Chongqing Medical University*)

【Abstract】*Objective*: To investigate the clinicopathological features of malignant renal angiomyolipoma, to raise awareness of the disease. *Methods*: The malignant renal angiomyolipoma specimens collected by the pathology departments of the First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University were analyzed.The specimens were under HE staining, light microscopy observation and immunohistochemistry(SP method) staining.The information of clinical diagnosis and treatment were reviewed. *Results*: The characteristic histological patterns of the tumor was that epithelial cells, smooth muscle cells and fat cells appears in different proportion, thick-walled blood vessels could be seen, the mitosis was obvious, especially the pathological ones. Immunohistochemistry showed that epithelioid and smooth muscle cells characteristictly expresse HMB-45、EMA、Actin, and so on. *Conclusion*: B-ultrasonagraphy, CT, MRI is an important methods in the diagnosis of malignant renal angiomyolipoma, detailed family history and physical examination to be able to provide us with important clues to the diagnosis and pathological characteristics combined with immunohistochemistry is important in the final confirmation of the tumor.

【Key words】Malignant renal angiomyolipoma; Immunohistochemistry; Epithelial-like cells

肾血管平滑肌脂肪瘤(Renal angiomyolipoma, RAML)起源于肾间质细胞,是肾脏最常见的良性肿瘤,约占全部肾肿瘤的 1%~2%,80%为成年女性,伴有结节性硬化者约 45%,常为双侧,为常染色体显性遗传,属于遗传的家族性疾病。RAML 由不同比例的成熟脂肪组织、平滑肌和发育畸形的厚壁血管组成,常发生于肾皮质,可以达到很大的体积,出现被膜浸润。由于肿瘤中各种成分的分化程度和构成比例差异非常大,常易于造成诊断失误。而肾恶性血管平滑肌脂肪瘤是相当罕见的,并且它们在组织病理学上大多数是上皮来源的。本文报道了 1 例恶性肾血管平滑肌脂肪瘤不伴结节性硬化症的病例,经过 B 超、CT 检查,联系临床资料,最终通过组织病理切片及免疫组化等方法得以确诊。现报道如下。

1 临床病例资料

1.1 一般资料

患者,女,60 岁,因"间断血尿中带血块 1 月,全程无痛性肉眼血尿 4 d"入院。有右腰部胀痛、尿不禁感、恶心、呕吐

作者介绍:杨春蓉(1983-),女,硕士,研究方向:肿瘤病理学。

通讯作者:张 徽,男,教授,E-mail:zhanghui200157@sina.com。

等。查体:腹部稍平,右中腹部可扪及一质中肿块,表面不光滑,边界不清,可推动,压痛(+)。右肾区叩痛(+),左肾区无叩痛,双输尿管走行区无压痛,膀胱区无叩痛。患者既往有结核病史,无高血压、糖尿病史。B 超、CT 均可见实性占位性病变,入院诊断为肾肿瘤。

1.2 影像学检查

腹部 B 超示右肾上极实性占位性病变,形状不规则,肾门处稍增强回声,结合病史,考虑血凝块,右肾积水,不除外肾癌,膀胱、左肾超声未见明显异常;腹部彩超示右肾实性占位性病变,肾周及腔静脉未见癌栓,双侧输尿管、下腔静脉未见异常,肝局灶性钙化;静脉肾盂造影(Intravenous pyelography, IVP)示右侧肾盂肾盏轻度积水;膀胱镜示右侧输尿管口喷血,左侧壁见一憩室;逆行尿路造影示右侧肾中盏见一充盈缺损;CT 检查:右肾中上部占位,考虑肾癌,右肾盂明显扩张,密度不均匀,考虑右肾积水,含血凝块,左肝囊肿;尿路平片(Kidney ureter bladder, KUB)示右侧第 4、5 腰椎间隙见多个结节状高密度影,右骶骨上缘下方见点状致密影,考虑结石。

1.3 实验室检查

尿常规示 RBC+++、WBC +;血常规、大便常规正常。肝功、肾功、血糖、血脂、血浆蛋白正常。

1.4 术中所见

在全麻下行右肾癌根治切除术。术中见:右肾中上极一个类圆形肿块,呈灰白色,分叶状,质韧,肾包膜粘连,输尿管残端长 8~11 cm,大小约 7.8 cm × 7 cm × 4 cm,与肾周脂肪无明显粘连,腔静脉前近肾门处见一肿大质软的淋巴结,同侧肾上腺无异常。

1.5 病理材料及方法:

术中取切除肾脏、肿瘤及肾门肿大淋巴结送病检,标本用 10%中性福尔马林液固定,常规制片,HE 染色。免疫组化采用 S-P 法。

2 病理学检查结果

2.1 巨检

肾脏大小 13 cm × 8 cm × 4 cm。肿瘤位于肾上极,约 7.8 cm × 7 cm × 4 cm,灰白色,分叶状,质韧,边界不清,有灶性坏死、出血,肾包膜粘连,输尿管残端长约 8~11 cm。肾门淋巴结 2 个(见图 1)。

2.2 光镜

低倍镜下,肿瘤组织呈浸润性生长,与正常组织分界不清,没有包膜。肿瘤细胞弥漫分布,主要由上皮样细胞和梭形平滑肌样细胞构成,脂肪成份不明显(见图 2)。肿瘤组织呈灶性坏死,肿瘤与正常组织的交界区域有残存的肾小球和肾小管,局部有纤维玻变,可见厚壁血管。

高倍镜下,细胞异型性明显,大小形状不等,核大且染色明显加深,偶有多核巨细胞,核分裂象明显,每 10 个高倍镜视野有 14 个,并可见病理性核分裂象(见图 3)。

2.3 免疫组化

①上皮标记:CK (见图 4),EMA 正常肾组织及残存的肾小管呈阳性反应,肿瘤组织呈阴性;②Actin:(见图 5) 血管平滑肌细胞呈阳性反应,部分梭形平滑肌样细胞呈阳性,而上皮样细胞呈阴性;③(中间丝)波形蛋白(Vimentin)标记肾间质 肿瘤组织呈阳性;④黑色素特异性标记(HBM-45)(见图 6)瘤组织呈弥漫阳性反应。

2.4 病理诊断

(右肾)恶性血管平滑肌脂肪瘤,肾周边缘及输尿管残端未见肿瘤累及,右肾门淋巴结未累及(0/2)。

3 讨 论

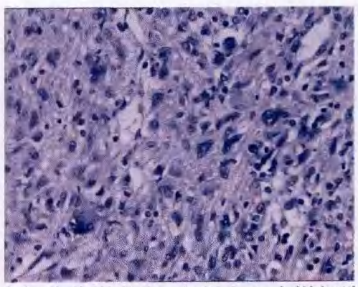
RAML 是一种良性肾病变,和结节性硬化症密切相关[1],在 1911 年由 Fischer 首先描述,1951 年由 Morgan 正式命名为 RAML。肾血管平滑肌脂肪瘤由不同比例的成熟脂肪、平滑肌和发育畸形的厚壁血管组成。这 3 种成分分布及变化多样,Tusi 等[2]将其分为 4 种类型:① 典型的 RAML。②肌瘤样型(脂肪成分≤10%)。③脂肪瘤样型 (脂肪成分≥70%)。④血管瘤样型。肿瘤内血管丰富且发育畸形,又缺乏内弹力层是其破裂出血的病理基础[3]。RAML 分为两种类型,一种为伴有结节性硬化,多为双侧多发,肿瘤较小;另一种为不伴有结节性硬化,多为单侧,瘤体较大。我国伴有结节硬化者少见,本例中未见。

以往认为 RAML 为由血管、平滑肌及脂肪组成的"瘤样畸形",是一种错构瘤。1992 年 Bonetti 等[4]提出血管周上皮样细胞的概念,改变了对 RAML 的认识,将其归入血管周上皮肿瘤谱系中。近年来,克隆技术的研究表明:RAML 是单克隆增生形成的真性肿瘤,平滑肌是肿瘤的成分,而脂肪是化生的成分[5]。RAML 为良性肿瘤,但有极少数为恶性,可出现局部侵袭和远处转移,过去认为是恶变,现在的研究认为 RAML 中有一种恶性类型,即上皮样(Epithelioid)[6],细胞为上皮样多角形,核多不典型并可见散在的有丝分裂像及病理性核分裂像,在有转移者中更明显,且这种细胞有丰富的嗜酸性细胞质。肿瘤细胞有水泡状核与大核仁,和神经节细胞相似。肿瘤内常有坏死,易误诊为肾细胞癌(Renal cell



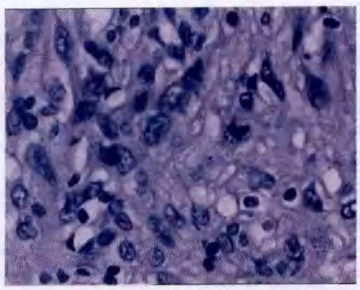
肿瘤位于肾上极，约 7.8 cm × 7 cm × 4 cm，灰白色，分叶状，质韧，边界不清，有灶性坏死、出血，肾包膜粘连

图 1　肾恶性血管平滑肌脂肪瘤大体标本



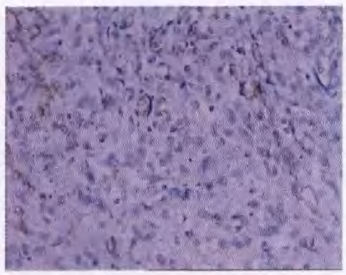
肿瘤细胞弥漫分布，主要由上皮样细胞和梭形平滑肌样细胞构成，脂肪成份不明显

图 2　肾恶性血管平滑肌脂肪瘤光镜(HE×100)



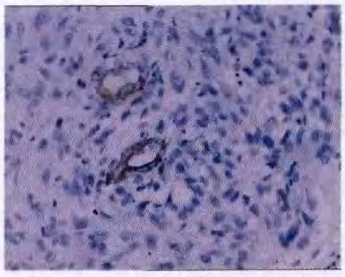
细胞异型性明显，大小形状不等，核大且染色明显加深，可见核分裂象

图 3　肾恶性血管平滑肌脂肪瘤光镜(HE×400)



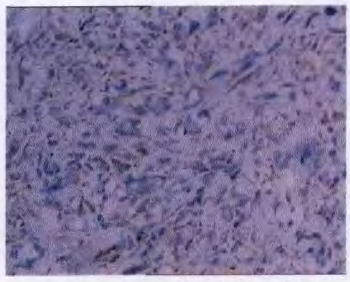
肿瘤组织呈阴性，残存的肾小管呈阳性反应

图 4　肾恶性血管平滑肌脂肪瘤上皮标记(CK)(SP×100)



部分梭形平滑肌样细胞呈阳性，而上皮样细胞呈阴性

图 5　肾恶性血管平滑肌脂肪瘤平滑肌标记(actin)(SP×100)



瘤组织呈弥漫阳性反应

图 6　肾恶性血管平滑肌脂肪瘤黑色素特异性标记(HBM-45)(SP×100)

carcinma，RCC)，在病理学方面可用免疫组化染色方法来鉴别。

RAML(包括上皮样型)中常有肿瘤细胞黑色素(Melanin)(Fontana-Masson 染色)染色呈阳性反应，如黑色素瘤 HMB-45 标记[7]，使靠近血管的多角形上皮样细胞中 HMB-45 染色阳性。当然在脂肪细胞和其他平滑肌细胞中也可阳性，但在 RCC 中为阴性，另外 3 个标记物，平滑肌肌动蛋白(Actin)、(中间丝)波形蛋白(Vimentin)和巨噬细胞标志 CD68，在 RAML 中阳性，而在 RCC 中阴性，有助于二者的鉴别。免疫组织化学分析表明，这种上皮样型 RAML 和良性的 RAML 均为 HMB-45 阳性，但前者的上皮细胞和肌性标志是阴性的。上皮样型 RAML 通常缺乏细胞角蛋白(Cytokeratins)(Pancytokeratin，MOC-31\AE1/AE3，cytokeratins7)的免疫反应。这些免疫反应使之更像一种转移癌。近年来发现特异性更高的标志物有抗黑色素-A(A103)、平滑肌肌动蛋白(Smooth muscle actin，SMA)、S-100 蛋白、CD68 等[8]。电镜下平滑肌细胞质内可见黑色素前体或黑色素颗粒、粗面内质网或致密的电子颗粒。RAML 独特的免疫特征：即其平滑肌成分既表达肌性细胞的免疫特点(SMA、CD68 阳性表达)，又表达黑色素瘤的免疫特点(HMB-45、A103 表达阳性)。这为肾细胞癌、脂肪肉瘤、平滑肌肉瘤等的鉴别提供了有利的工具。

上皮样型 RAML 又可分为无转移和有转移两类，有转移者常转移到肝和肺[9]，有转移者预后差，死亡率高达 63%。

目前还没有肾恶性血管平滑肌脂肪瘤具体的诊断标准。本例诊断主要依据其病理学及免疫组织化学表现：病理检查表明，该病例除了有和良性血管平滑肌脂肪瘤相同之处外，还出现了平滑肌样细胞和上皮样细胞的核异型性、病理性核分裂象，及其呈浸润性生长、局部出血坏死等的恶性生物学行为及表现，免疫组化显示，上皮细胞角蛋白和膜抗原阴性，但黑素瘤相关标志 HMB-45 为阳性，从而明确诊断。

RAML 多发生于成年人，女性多于男性。早期多无症状，随肿瘤的增大压迫肾包膜及瘤体内血管破裂出血可导致腰痛、血尿及腰部肿块等症状。肿瘤出血及自发性肾破裂是本病常见的并发症。特别是病灶较大，肿瘤向外生长，可突破肾包膜侵入肾周

及肾旁脂肪间隙,致使瘤内血管因明显扩张、增厚内膜缺乏弹力而发生瘤内及肾周出血。RAML 典型的三联征是腰部疼痛,肾区可触及包块和肉眼或镜下血尿,但没有任何症状而是在腹部影像学检查时偶然发现也很常见, 其他较少见的表现有恶心、呕吐、发热、高血压、贫血、肾衰,由于出血所致的低血压等。Oesterling[10]报道的 253 例中,34 例可触及肿块,57 例有血尿,并认为肿瘤直径>4 cm 者 80%有症状,而直径<4 cm 者 23%有症状,即临床症状与肿瘤大小有关。本例资料也显示了较大肿瘤者有腰痛、血尿和肿块。RAML 血管丰富,血管壁缺乏弹性蛋白,管壁虽厚抗压力弱,常形成假性动脉瘤,易在无外伤的情况下自发性突然破裂,破向肾盏则引起大量血尿,破向肾外则引起腹膜后大量积血,均可引起休克需要紧急处理。在本病例中,病人主要表现为全程无痛性血尿, 右腰部胀痛、尿不禁感、恶心、呕吐等,体格检查中右中腹部可扪及一质中肿块,并伴右肾区叩痛等,和良性 RAML 有点类似,从临床表现上难以确诊,易造成误诊。

超声和 CT 检查有助于 RAML 的诊断。腹部平片常无阳性发现,术前平片发现肿瘤内有脂肪组织的透明影是明确诊断此病的特征性表现,这取决于肿瘤内含有脂肪的多少。尿路造影主要的形态改变是肾盂肾盏受压变形,聚拢或延长,但无破坏。有的表现为肾轮廓影增大, 与一般肾肿瘤表现相同,如肿瘤很小,可无阳性发现。从造影片上很难与肾囊肿、肾癌鉴别。由于肿瘤含有大量的脂肪组织,B 超表现的影像为典型的边界清晰的强回声光团。RAML 在 CT 上的特征主要表现为肾内混杂密度类圆形肿块,瘤体内大量无强化的脂肪密度(表现为极低密度),CT 值常为负值(-20~-120 Hu)。依此可以和其他肿瘤鉴别。

RAML 应与肾癌鉴别,前者以血管、平滑肌、脂肪组织 3 种成分混合为其主要特点, 以此为基础,可与后者鉴别。当本病以平滑肌、脂肪组织单一形态为肿瘤主要成分时,需与肾的平滑肌瘤、脂肪瘤鉴别。平滑肌和脂肪成分出现异型性时,还需与肾的平滑肌肉瘤、肉瘤样癌和脂肪肉瘤鉴别。应仔细发现肿瘤中平滑肌瘤细胞的特点,发现多成分的组合,免疫组化染色 HMB45 阳性可助于鉴别[11]。

RAML 的治疗目的是切除肿瘤, 解除肿瘤引起的压迫症状, 并预防肿瘤自发性破裂和恶变。Oesterling 等[12]报道。肿瘤直径≥4 cm 者应考虑手术治疗。对直径≤4 cm 无症状的肿瘤暂不考虑手术治疗。只做定期随访。

RAML 含血管、平滑肌、脂肪 3 种成分,典型者因其含较多的脂肪成分,临床与影像学诊断并无困难。但脂肪组织含量低的 RAML 与肾癌鉴别困难,容易误诊,在本文中,我们报告一例恶性肾血管平滑肌脂肪瘤不伴结节性硬化的病例,其脂肪组织含量甚微,可能是导致其 CT、B 超误诊的重要原因。我们认为,对于恶性生物学行为的 RAML,应积极手术处理,如能完整切除肿瘤组织,疗效满意。

参 考 文 献

[1] Granata A, Basile A, Figuera M, et al. Spontaneous retroperitoneal hemorrhage due to massive rupture of renal angiomyolipoma treated with nephrectomy: an unusual onset of tuberous sclerosis complex [J]. Clin Nephrol, 2009, 71(4): 441-444.

[2] Tusi W M, Colombri R, Portmann BC, et al. Hepatic angiomyolipoma a clinicopathologic study of 30 cases and delineation of unssual morphologic variants[J]. Am J Surg Pathol, 1999, 23(1): 34-38.

[3] Kawaguchi. K, Oda y, Nakanishi K, et al. Malignant transformation of renal angiomyolipoma: A Case Report[J]. Am J Surg Pathol, 2002, 26(4): 523-529.

[4] Tallarigo C, Baldssarre R, Bianchi G, et al. Diagnostic and therapeutic problems in muhicentric real angiomyolipoma[J]. J Urol, 1992, 148(6): 1880-1884.

[5] Saxena A, Alport EC, Custead S, et al. Molecular analysis of clonality of sporadic angiomyolipoma[J]. J Pathol, 1999, 189(1): 79-84.

[6] Mai KT, Perkins DG, Collin JP. Epithelioid cell variant of renal angiomyolipoma[J]. Histopathology, 1996, 28(3): 277-280.

[7] Takahashi N, Kitahara R, Hishimoto Y, et al. Malignant transformation of renal angiomyolipoma[J]. Int J Urol, 2003, 10(5): 271-280.

[8] Ricketts R, Tamboli P, Czerniak B, et al. Tumor-to-tumor metastasis: report of 2 cases of metastatic carcinoma to angiomyolipoma of kidney[J]. Arch Pathol Lab Med, 2008, 132(6): 1016-1020.

[9] Inci O, Kaplan M, Yalcin O, et al. Renal angiomyolipoma with malignant transformation, simultaneous occurrence with malignity and other complex clinical situations[J]. Int Uro Nephrol, 2006, 38(3): 417-426.

[10] Leclerc JC, Marchal F, Stines J, et al. Epithelioid renal angiomyo lipoma: benign or malignant tumor[J]? J Radiol, 2003, 84(7): 851-854.

[11] 战忠利,张爱丽,林建韶,等.单相梭形平滑肌细胞分化型肾血管平滑肌脂肪瘤 1 例[J].诊断病理学杂志,2006,13(4):274-275.

[12] Oesterlin JE, Fishman EK, Goldman SM, et al. The management of renal angiomyolipoma[J]. J Urol, 1986, 135(6): 1121-1124.

(责任编辑:关蕴良)