

· 案例分析 ·

腹腔镜肾部分切除术治疗 BHD 综合征 1 例并文献复习

李梦旭, 魏若晶, 连文峰, 宋立杰, 魏红建, 马 龙

(保定市第一中心医院泌尿外科, 河北 保定 071000)

[摘要] 报道 1 例 BHD 综合征双肾癌患者行腹腔镜肾部分切除术治疗的成功经验, 探讨腹腔镜治疗 BHD 综合征肾癌的有效性和治疗方案。患者 CT 检查示右肾上下极双发占位, 左肾上极占位, 分二期行腹腔镜肾部分切除术, 病理结果显示肾细胞癌嫌色胞型。基因序列检查证实患者为 BHD 综合征, 术后每 3 个月复查患者双肾恢复良好。腹腔镜肾部分切除术是治疗 BHD 综合征双肾癌的可选方式, 可以在完整切除肿瘤的同时最大限度地保留肾功能。

[关键词] BHD 综合征; 双肾癌; 腹腔镜肾部分切除术; 病例报告

DOI: 10.3969/j.issn.1009-5519.2023.07.039

中图法分类号: R692.9

文章编号: 1009-5519(2023)07-1258-03

文献标识码: B

BHD 综合征是由 BIRT、HOGG 和 DUBE 于 1977 首次发现, 是由位于第 17 号常染色体的 FLCN 基因缺失突变引起的显性遗传病, 主要表现为多发性纤维毛囊肿、多发性肺囊肿或自发性气胸、双侧多发肾细胞癌^[1-2], 其临床表现外显率不尽相同。STEINLEIN 等^[3] 研究报道超过 90% 的患者会出现皮肤损害, 70%~84% 出现双侧肺囊肿, 5%~10% 出现自发性气胸, 12%~4% 出现肾脏肿瘤。而詹永忠^[4] 通过研究对我国 BHD 综合征患者的研究发现, 约 8% 的 BHD 综合征患者患有肾癌, BHD 综合征相关性肾细胞癌多为双侧或单侧多发, 其病理类型多为嫌色细胞瘤或嗜酸细胞瘤或二者兼有^[5-6]。本院采用腹腔镜分期腹腔镜肾部分切除术治疗 BHD 综合征相关性多发双肾癌患者 1 例, 结合文献对治疗 BHD 综合征相关性多发肾癌的有关问题进行讨论。

1 临床资料

1.1 病例介绍 患者, 男, 45 岁。因检查发现双肾占位半月入院。患者既往 2 次肺大泡切除术病史, 其父母、兄弟姐妹及 2 子女均无特殊病史。查体: 全身浅表淋巴结无肿大, 腹部平坦, 未见包块。双肾区未见隆起, 无明显叩痛。

1.1.1 首次住院

(1) 辅助检查如下。肾小球滤过率(GFR): 左肾 28.0 mL/min, 右肾 31.0 mL/min, 总肾 58.9 mL/min。肺部 CT: 双肺肺大泡术后, 双肺肺气肿。头部 CT: 双侧基底节区、半卵圆中心多发腔隙灶及软化灶可能。泌尿系增强 CT 示右肾下极外侧肾实质变薄, 左肾大小形态尚可, 双肾上极、右肾下极分别可见多个类圆形低密度灶(图 1~3), 大者位于右肾上极, 大小约 3.4 cm×3.1 cm, 边界清晰, 右肾上极病变边缘可见结节状高密度影, 增强扫描明显强化, 左侧肾上

腺可见不规则软组织结节(图 3), 大小约 1.9 cm×1.5 cm, 增强扫描明显强化。结果显示: 右肾多发占位, 左肾上极占位, 均考虑肾癌, 左侧肾上腺转移可能大。术前诊断: (1) 双肾肿物; (2) 左侧肾上腺肿物; (3) 双肺肺大泡术后; (4) 双肺肺气肿。

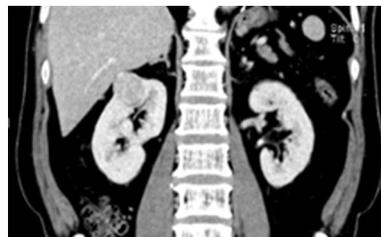


图 1 右肾上极肿物



图 2 右肾下极肿物



图 3 左肾上极肿物

(2) 治疗情况: 考虑患者双肾多发占位, 右侧上下极双发占位, 为最大限度地保护患者肾功能, 于 2020 年

11 月决定先行腹腔镜左肾保留肾单位肿瘤切除+左肾上腺切除术。手术顺利,术后病理显示:肾细胞癌嫌色细胞型(图 4),大小约 2.5 cm×2.5 cm×2.0 cm。左肾上腺皮质增生,局部纤维组织增生。

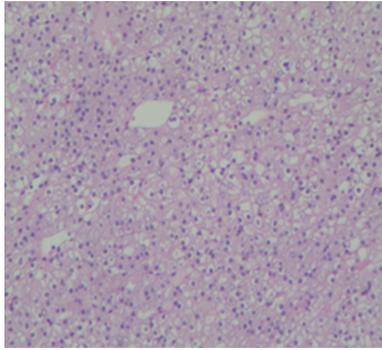


图 4 术后病理(HE 染色,100×)

1.1.2 二次住院

(1)辅助检查如下。待患者病情稳定后,于 2020 年 12 月再次住院,二次术前查 GFR:左肾 23.9 mL/min,右肾 36.8 mL/min,总肾 60.7 mL/min,双肾核磁共振成像示左侧肾上腺及左肾上腺术后改变,右肾多发占位,考虑肾癌可能大,上极占位内散在出血可能大。双肾多发小囊肿(Bosniak I 级)。行腹腔镜右肾保留肾单位上下极肿瘤切除术。

(2)治疗情况:考虑患者右肾上下极均存在肿物,切下极肿物为内生型,给予腹腔镜右肾保留肾单位上下极肿瘤切除术,手术顺利,术后病理右肾上腺、下极肿物组织学类型:肾细胞癌,嫌色细胞型;肿物大小:2.5 cm×2.3 cm(上极)和 2.7 cm×1.8 cm(下极);未见明确脉管内癌栓;断端未见癌侵犯;病理学分期:T1aNxMx。

1.2 预后 预后基因检测证实为 BHD 综合征,3 个月复查 GFR:左肾 25.0 mL/min,右肾 31.2 mL/min,总肾 56.2 mL/min,之后每个 3 月复查 1 次。

2 讨论

散发性肾癌的发病年龄通常在 60 岁以后,且多为单侧发病,而遗传性肾癌的发病年龄更早,且双侧或多中心性多见,且正常肾组织再发肿瘤的概率较高,因此对于遗传性肾癌的治疗应更加谨慎合理。BHD 综合征相关性肾癌作为遗传性肾癌的一种,主要与 17 号染色体 FLCN 基因突变有关^[7],目前已发现 200 多种突变基因^[8]。作为一种抑癌基因,其表达产物通过哺乳动物雷帕霉素靶蛋白通路参与能量代谢,抑制细胞生长和增殖^[9]。SCHMIDT 等^[7]于 2015 年提出疑诊和确诊标准,疑诊标准:(1)存在大于或等于 2 个临床表现与毛囊纤维瘤和(或)毛盘瘤相符的皮肤病变,且大于或等于 1 个皮肤病变组织学为毛囊纤维瘤;(2)主要位于肺基底部的双侧多发肺囊肿,伴或不伴 40 岁之前发生自发性气胸病史,尤其在有相

似肺部表现的家族史时;(3)双侧多发性肾嫌色细胞癌,或肾嫌色细胞和嗜酸细胞混合型肿瘤,尤其是在有 50 岁以下发生肾脏肿瘤家族史的患者中;(4)在患者或家庭成员中,皮肤、肺或肾脏表现联合存在。确诊标准:DNA 序列分析发现 FLCN 基因种系突变。相较于散发肾癌其发病年龄更早,PAVLOVICH 等^[10]发现 BHD 综合征相关肾癌的平均年龄为 50.4 岁,有报道最年轻的发病年龄为 20 岁,最常见的病理类型为嫌色细胞癌和肾嗜酸细胞癌二者混合型嗜酸细胞癌(约 50%)^[11],其次为嫌色细胞癌(约 35%)、肾透明细胞癌(约 9%)和肾嗜酸细胞癌(约 5%)^[7]。因此,对双肾多发肿瘤的患者,尤其对合并多发性纤维毛囊肿、多发性肺囊肿或自发性气胸,应考虑 BHD 综合征的可能,并行基因检测。但由于 BHD 综合征相关性肾癌多发多中心的特性,目前国内外对其治疗方式的选择尚无统一论。

遗传性肾癌的治疗方式主要有冷冻治疗、射频消融治疗及保留肾单位手术治疗。冷冻治疗及射频消融治疗具有创伤小、恢复快的优势,更适于孤立肾或身体素质无法耐受手术的患者。虽然洪保安等^[12]通过经皮射频消融术对肾肿瘤患者进行治疗取得了良好的效果,但 STAMATAKIS 等^[13]认为射频消融术会增加将来随访及再发肿瘤治疗的难度,建议对身体可以耐受手术的患者均行保留肾单位手术治疗。同时对 BHD 综合征相关性肾癌,通常为多中心性,需要切除发现所有肿瘤,因此保留肾单位的肾部分切除术更具有优势。PRESTON 等^[14]通过对 BHD 肾癌癌株的研究发现,通过抑制葡萄糖的代谢可以减低细胞的繁殖,为将来治疗 BHD 综合征伴发肾癌提供了新的思路。

本例患者为散发性 BHD 综合征,其家族中未见其他阳性表达患者,行双侧保留肾单位手术后恢复良好,完整地切除了患者双侧多发 3 处肿瘤,最大限度地保留患者肾单位。为将来再发肿瘤手术治疗提供可能,提示保留肾单位手术治疗 BHD 综合征相关性肾癌可以最大限度地切除肿瘤,保护患者肾功能,降低肾功能衰竭透析的风险。

对于双肾多发肿瘤的治疗先后顺序、手术方式选择、两侧手术间隔时间等^[15-16],目前国内外并无统一标准。王保军等^[17]通过对 64 例双肾癌患者的研究发现,同时行双侧肿瘤的手术治疗会增加术后急性肾功能衰竭的风险,分期双侧行手术能最大限度的保留患者的肾功能,分期双侧行手术的顺序不影响患者术后肾功能的恢复。王杭等^[18]认为,双侧肾肿瘤均需行肾部分切除时,应先行治疗病情简单和容易操作的一侧,最大限度保留一侧肾功能,为再次手术打下良好基础。这与我们的观点相同,本例患者双侧多发肾

癌,左侧单发右侧双肿瘤,行分期手术,采取了先易后难的策略,先行治疗左侧单发肿瘤,待患者恢复后再治疗复杂的右侧双肿瘤,取得了良好效果,并且患者GFR较术前无明显下降,减低了肾功能不全透析的风险。

总的来说保留肾单位手术治疗 BHD 相关性多发肾癌,可以最大限度地切除发现肿瘤,保护患者肾功能,可以使患者最大限度的受益,为将来再发肿瘤的手术治疗提供可能。

参考文献

- [1] 徐文帅,田欣伦,杨燕丽,等. Birt-Hogg-Dubé 综合征:一种遗传性的肺部囊性疾病[J]. 中华结核和呼吸杂志,2019,42(4):284-286.
- [2] FURUYA M, NAKATANI Y. Pathology of Birt-Hogg-Dubé syndrome: A special reference of pulmonary manifestations in a Japanese population with a comprehensive analysis and review[J]. *Pathol Int*,2019,69(1):1-12.
- [3] STEINLEIN O K, ERTL-WAGNER B, RUZI CKA T, et al. Birt-Hogg-Dubé syndrome: An underdiagnosed genetic tumor syndrome[J]. *J Dtsch Dermatol Ges*,2018,16(2):278-283.
- [4] 詹永忠. 淋巴管肌瘤病(LAM)诊疗新技术应用评估和 Birt-Hogg-Dubé(BHD)综合征临床特征分析[D]. 北京:北京协和医学院,2015.
- [5] HOUWELING A C, GIJEZEN L M, JONKER M A, et al. Renal cancer and pneumothorax risk in birt-hogg-dube syndrome: An analysis of 115 FLCN mutation carriers from 35 BHD families [J]. *British J Cancer*,2011,105(12):1912-1919.
- [6] MITSUKO F, HISASHI H, YAO M, et al. Birt-Hogg-Dubé syndrome associated renal cell carcinoma: Histopathological features and diagnostic conundrum[J]. *Cancer Science*,2020,111(1):15-22.
- [7] SCHMIDT L, SLINEHAN W M. Molecular genetics and clinical features of Birt-Hogg-Dubé syndrome [J]. *Nat Rev Urol*,2015,12(10):558-569.
- [8] LIU K, XU W, TIAN X, et al. Genotypic characteristics of Chinese patients with BHD syndrome and functional analysis of FLCN variants [J]. *Orphanet J Rare Dis*,2019,14(1):223-225.
- [9] 陈健,纪志刚. 肾细胞癌相关遗传性综合征[J]. 协和医学杂志,2016,7(2):136-140.
- [10] PAVLOVICH C P, GRUBB R L, HURLEY K, et al. Evaluation and management of renal tumors in the Birt-Hogg-Dubé syndrome [J]. *J Urology*,2005,173(5):1482-1486.
- [11] 孟漱石,刘彦国,王俊. Birt-Hogg-Dubé 综合征诊治进展[J]. 国际遗传学杂志,2018,41(5):414-419.
- [12] 洪保安,杜鑫,纪永鹏,等. 经腹腔镜微波消融联合肾部分切除术治疗肾肿瘤的安全性和疗效 [J]. 中华医学杂志,2021,101(46):3794-3798.
- [13] STAMATAKIS L, RLAMBROS M, MIDDELTON L, et al. Diagnosis and management of BHD-associated kidney cancer [J]. *Familial Cancer*,2013,12(3):397-402.
- [14] PRESTON R S, PHILP A, CLAESSENS T, et al. Absence of the Birt-Hogg-Dubé gene product is associated with increased hypoxia-inducible factor transcriptional activity and a loss of metabolic flexibility [J]. *Oncogene*,2011,30(8):1159-1173.
- [15] 杨启维,王志向,许传亮,等. 同时性散发性双肾癌的手术和资料策略[J]. 中华泌尿外科杂志,2016,37(1):90-94.
- [16] 黄庆波,马鑫,王保军,等. 机器人辅助腹腔镜保留肾单位手术治疗同时性双侧肾肿瘤:策略与疗效分析[J]. 微创泌尿外科杂志,2017,6(1):14-18.
- [17] 王保军,巩会杰,张旭,等. 同时性散发性双肾癌的手术治疗策略研究[J]. 微创泌尿外科杂志,2014,3(5):283-285.
- [18] 王杭,许培榕,张思弘,等. 非遗传性双侧同时性肾癌的诊治经验[J]. 中华泌尿外科杂志,2019,40(5):361-364.

(收稿日期:2022-09-06 修回日期:2022-12-17)