

## 综述

DOI: 10.3969/j.issn.0253-9802.2022.01.003

## 延胡索酸水合酶缺陷型平滑肌瘤的研究进展

王晴 郑晶莹 丁连英 赵韦欣 王梦齐 赵淑华

**【摘要】** 延胡索酸水合酶(FH)缺陷型平滑肌瘤是子宫平滑肌瘤的一种罕见病理类型,它是FH基因胚系或体系突变引起,且以后者居多。该病虽较为罕见,但当它作为遗传性平滑肌瘤病和肾细胞癌(HLRCC)综合征的前哨表现时,严重的症状体征导致的早期手术以及术后病理为HLRCC综合征提供了早期诊断的可能。FH缺陷型平滑肌瘤的诊断以系统化的诊断方法为主,形态学和免疫组织化学染色有助于提高检出率,但价值有限。虽然FH缺陷型平滑肌瘤的生物学潜能低,但突变来源不同导致患者治疗和预后也大不相同。因此对于临床医师而言,散发性和遗传性FH缺陷型子宫平滑肌瘤的鉴别是一个巨大挑战。该文就FH缺陷型子宫平滑肌瘤的临床表现、形态学特征、诊断与鉴别诊断、治疗及预后做一综述。

**【关键词】** 子宫平滑肌瘤;延胡索酸水合酶;遗传性平滑肌瘤病和肾细胞癌;基因突变;鉴别诊断

**Research progress on fumarate hydratase-deficient uterine leiomyoma** Wang Qing, Zheng Jingying, Ding Lianying, Zhao Weixin, Wang Mengqi, Zhao Shuhua. Department of Gynaecology and Obstetrics, the Second Hospital of Jilin University, Changchun 130000, China

Corresponding author, Zhao Shuhua, E-mail: zhaoshuhua-1966@163.com

**【Abstract】** Fumarate hydratase (FH)-deficient uterine leiomyoma is a rare pathological type of uterine leiomyoma, which is caused by FH gene germ-line or system mutations, primarily the latter cause. Although this disease is rare, when it is a sentinel manifestation of hereditary leiomyomatosis and renal cell carcinoma (HLRCC) syndromes, its severe symptoms and signs lead to early surgery and post-operative pathology that offers the possibility of early diagnosis of the aggressive consequences of this hereditary disease. Systematic diagnosis is the main diagnostic methods. Morphological and immunohistochemical staining are helpful to improve the detection rate, whereas their values are limited. Although the biological potential of FH-deficient uterine leiomyoma is low, the treatment and prognosis of patients significantly vary due to different sources of mutations. Therefore, how to distinguish sporadic and hereditary uterine fibroids is a great challenge for clinicians. In this article, clinical manifestations, morphological features, diagnosis and differential diagnosis, treatment and prognosis of FH-deficient uterine leiomyoma were reviewed.

**【Key words】** Uterine leiomyoma; Fumarate hydratase; Hereditary leiomyomatosis and renal cell carcinoma; Gene mutation; Differential diagnosis

子宫平滑肌瘤是女性生殖系统最常见的良性肿瘤,恶变率极低。延胡索酸水合酶(FH)缺陷型平滑肌瘤是子宫平滑肌瘤的一种特殊病理类型,现有报道的发生率不一,发病年龄比一般子宫平滑肌瘤提前10年<sup>[1]</sup>。它既可能为FH基因的胚系突变,也可是体系突变,两者的治疗及预后大相径庭。因临床罕见且缺乏回顾性研究,现就FH缺陷型平滑肌瘤的研究进展作一综述,以加深临床医师对该病的认识和理解,提高诊治水平。

### 一、病因

FH缺陷型平滑肌瘤是一种由FH基因突变引

起的女性生殖系统良性疾病。根据FH基因突变来源不同,分为2种情况,一是胚系突变,与遗传性平滑肌瘤病和肾细胞癌(HLRCC)综合征相关。HLRCC综合征又叫Reed综合征,是一种罕见的FH基因胚系突变的常染色体显性遗传性疾病,受累的人群易出现皮肤平滑肌瘤、早发性子宫平滑肌瘤和肾癌。1973年,Reed等报道了2个家族的成员表现为常染色体显性遗传的皮肤平滑肌瘤和子宫平滑肌瘤,以及1例20岁的肾细胞癌患者,因此被命名为Reed综合征。2001年Launonen等提出了HLRCC综合征,2002年Tomlinson等证实HLRCC综合征是由编码FH基因的胚系杂合子致

病变导致。据报道,全世界已发现超过300例HLRCC综合征患者<sup>[13]</sup>。编码FH基因位于常染色体1q 42.3-43,大多数HLRCC综合征患者都会有FH基因的突变导致FH染色阴性,包括错义、无义、移码、插入、剪接位点突变和完全缺失等,以错义突变最常见<sup>[45]</sup>。但也有FH染色阳性的报道,这可能与突变类型不同导致蛋白表达不同有关<sup>[3,68]</sup>。绝大多数女性HLRCC综合征患者会出现子宫平滑肌瘤,而当不涉及肾癌这一群体时,HLRCC综合征又叫多发性皮肤和子宫肌瘤病,简称MCUL<sup>[5]</sup>。Miettinen等<sup>[9]</sup>提出这是一种FH的双等位基因失活导致的疾病,即存在胚系和体系等位基因的失衡,符合经典的克努森(Knudson)抑癌基因失活假说。二是体系突变的散发性平滑肌瘤,FH缺陷型平滑肌瘤以体系突变居多。Rabban等<sup>[10]</sup>进行的一项包含2060例子宫平滑肌瘤的研究中,有1.4%为FH缺陷型平滑肌瘤,仅0.24%与HLRCC综合征有关。

## 二、临床表现

FH缺陷型平滑肌瘤的临床表现与一般子宫平滑肌瘤无异,包括经量增多、经期延长、腹痛、腹胀等,但HLRCC综合征中的肌瘤一般多而大(至少有1个直径 $\geq 10$  cm)且容易复发,症状体征更加严重,在术中发现肌瘤的数量和体积均较术前多和大<sup>[7,11]</sup>。FH缺陷型平滑肌瘤中的HLRCC综合征患者发病年龄比一般子宫平滑肌瘤更低,临床表现更加复杂和特殊。此综合征中的皮肤平滑肌瘤可发生在皮肤直毛肌、生殖器、乳头和血管上,以皮肤直毛肌上多见。临床表现为皮肤上出现多个大小不等痛性的斑疹或丘疹,可分布在躯干、上下肢、头、颈等。直毛肌为能量感受器,因此这些隆起的皮损在受到摩擦或寒冷刺激时会导致皮神经受压和缺血而产生痛觉<sup>[4,6,8,11]</sup>。有学者总结HLRCC综合征的主要临床诊断标准是伴有刺痛的多发性皮肤或毛发平滑肌瘤<sup>[2,7]</sup>。因此,皮肤损害是HLRCC综合征中最敏感和特异的表现,也是最早出现的表现。肾癌为HLRCC综合征中不常见却是最严重的临床表现,可出现腰痛、血尿等,是患者死亡的主要原因。据统计约15%的MCUL患者会发展为侵袭性肾癌,主要为2型乳头状肾癌<sup>[1,6,9]</sup>。乳头状肾癌可分为1型和2型,前者与胚系MET基因突变有关,HLRCC综合征中的肾癌主要是2型,为胚系FH基因突变所致。此型肾癌发病年龄早,发病阶段高,侵袭性高,早期易转移,预后

极差,但HLRCC综合征中的子宫平滑肌瘤有助于早期发现侵袭性肾癌。

## 三、形态学特征

大体上,与典型子宫平滑肌瘤的质硬、漩涡样结构不同,FH缺陷型平滑肌瘤大多软而无形。组织学上,在生殖系FH突变的背景下发生的平滑肌瘤细胞可能表现出独特的形态学特征,被称为FH-d形态学,包括高细胞性、突出的核仁、核周透明晕、胞浆嗜酸性、细胞质纤维状、鹿角样血管、细胞呈链样和栅栏样排列<sup>[4]</sup>。由于这些平滑肌瘤细胞的核异型性及大体形态的不同,可能会被过度诊断为平滑肌肉瘤,但平滑肌肉瘤中可能并无FH基因缺陷。FH的免疫组织化学染色(IHC)有助于鉴别,如Llamas-Velasco等<sup>[8]</sup>报道7例平滑肌肉瘤FH染色均为阳性。Siegler等<sup>[4]</sup>报道31例平滑肌肉瘤FH染色均为阳性。Harrison等<sup>[12]</sup>报道88例平滑肌肉瘤无1例出现FH染色缺失。也有学者提出平滑肌肉瘤与FH突变有关,不能排除为偶然事件,所以不能过分依赖IHC<sup>[1,6,12]</sup>。Chan等<sup>[6]</sup>提出FH的IHC结果与平滑肌瘤类型及FH-d形态学范围无明显相关性,说明IHC对FH-d形态学没有独特的价值。为避免漏诊,对于年轻的子宫平滑肌瘤患者,即使在FH的IHC阳性情况下,也应该考虑对有FH-d形态学特征的患者进行适当的遗传咨询和检测。尽管并非所有的FH缺陷型平滑肌瘤的FH IHC均呈阴性,但IHC对于避免误诊为平滑肌肉瘤或恶性潜能不确定的平滑肌肿瘤还是有意义的。FH-d形态学还可以出现在各种子宫平滑肌瘤,最常见的是有奇异细胞核的平滑肌瘤,也有常规的和细胞性平滑肌瘤,可以是弥漫性和局灶性存在,而这可能是FH基因的体细胞突变,而不是胚系突变。

## 四、诊断及鉴别诊断

常见的子宫平滑肌瘤主要依靠影像学检查及妇科体格检查作出诊断并给予个体化治疗,恶变率极低,积极治疗后不会影响寿命。Chayed等<sup>[15]</sup>指出HLRCC综合征相关肾癌的平均诊断年龄比散发性肾癌要早27.32年,这就突出了早期筛查的重要性。因此对于此型平滑肌瘤,最重要的是期望通过子宫平滑肌瘤识别出HLRCC相关肾癌,通过常见的子宫平滑肌瘤人群缩小HLRCC综合征可疑人群范围。FH缺陷型平滑肌瘤是HLRCC相关肾癌最

常见的前哨表现,几乎所有的HLRCC综合征女性有症状性子宫肌瘤,其发病年龄在肾癌之前,集中在30~40岁,是少见的遗传性妇科肿瘤综合征的良性前哨肿瘤。因此,子宫平滑肌瘤术后监测更加重要,IHC发现FH染色异常的患者,转诊正式的遗传咨询可以尽早使部分HLRCC综合征患者受益。Rabban等<sup>[10]</sup>提出在散发性子宫平滑肌瘤中发生HLRCC综合征的诊断标准:低倍镜下可见鹿角形血管、肺泡状水肿、链状分布的平滑肌细胞,细胞核奇特;高倍镜下可见大核仁,周围有晕状的胞浆嗜酸性小球。若出现低倍镜下的任何一种形态学特征,就应进行高倍镜评估,若仍符合标准,建议进行HLRCC综合征的正式遗传基因检测评估。Alsolami等<sup>[13]</sup>又提出因缺乏特异性,仅凭形态学不足以识别与HLRCC相关的子宫肌瘤。FH缺乏会导致肿瘤细胞延胡索酸堆积,引起细胞内蛋白质琥珀酸盐异常。将半胱氨酸残基修饰为S-(2-琥珀酸)-半胱氨酸(2SC),而2SC也可以通过IHC检测出来,且较FH更加敏感和具有特异性,可能有助于鉴别,但由于其抗体未商业化,未能常规应用于临床<sup>[15-16]</sup>。但是FH基因异常并不等同于HLRCC,仅仅依靠FH是否表达会造成一部分综合征患者的漏诊。因此,散发性与遗传性的鉴别仍是一个巨大挑战,虽然FH-d形态学的临床价值有限,但它的确有助于提高HLRCC综合征的检出率。对有更为严重的子宫肌瘤临床症状的年轻女性,应充分了解其既往史、家族史,常规行组织病理学检查及IHC,对FH表达异常的患者应积极转诊分子遗传性检测,以期提早干预侵袭性肾癌,使患者受益。

### 五、治疗及预后

子宫平滑肌瘤的治疗不言而喻,但包括促性腺激素释放激素和宫内节育器在内的保守治疗却对HLRCC综合征中的子宫平滑肌瘤大多无效,因此HLRCC综合征的年轻肌瘤患者一般会经历至少1次子宫肌瘤切除术,因反复复发且症状严重选择再次手术或者子宫切除术,患者年龄通常<40岁。子宫切除术是这类患者最佳的治疗方式。但需要注意的是,HLRCC综合征中的子宫肌瘤与散发性子宫肌瘤相比,雌激素、孕激素受体和缺氧诱导血管生成因子表达增加,且血管化程度更高,因此在手术时应特别注意出现出血等并发症<sup>[3]</sup>。在HLRCC综合征中同时存在的皮肤平滑肌瘤的治疗

可根据病情严重程度以及病变范围选择相应的药物(首选作用于平滑肌细胞的药物)、手术和物理疗法(冷冻、激光等)。Miettinen等<sup>[9]</sup>对1583例子宫肌瘤患者的随访以及对平滑肌肉瘤的检测发现FH缺陷型子宫平滑肌瘤的生物学潜能很低,但HLRCC综合征相关肾癌这一特殊类型恶性程度高,子宫和皮肤平滑肌瘤的尽早发现和治疗可使此型肾癌患者受益。由于肾癌具有快速侵袭性生长的特点,一旦发生,即使肾癌体积很小,也不建议积极监测,而应广泛手术切除<sup>[11]</sup>。由于此型肾癌对于化学治疗、免疫治疗或传统靶向治疗无反应,目前转移性肾癌的治疗还是基于抗血管生成药和免疫治疗,如舒尼替尼、贝伐单抗、厄洛替尼等<sup>[3,11]</sup>。但针对性治疗仍未有相关临床试验数据公布。而散发性FH缺陷型子宫平滑肌瘤多见,恶变率低,预后较好。对于FH缺陷型子宫平滑肌瘤中的HLRCC综合征群体需要高度重视,因其大多并发严重的肾脏病变而致预后差。因此对无任何相关临床表现的群体可能不需要进行分子遗传性检测,价格昂贵且收益甚低<sup>[12]</sup>。建议对有高危因素(阳性家族史:女性曾行早期子宫切除术、有皮肤病变或相关肾脏病变,男性曾有皮肤病变或相关肾脏病变)的群体每2年行1次皮肤检查,8~10岁起每年进行1次腹部影像学检查,15岁起每年进行妇科咨询,18岁起进行子宫切除及计划生育方面的咨询,以改善预后<sup>[3,15]</sup>。

### 六、结语

综上所述,FH缺陷型平滑肌瘤的鉴别诊断十分关键,是否能识别出HLRCC相关平滑肌瘤对患者后续治疗及预后具有重要意义。FH缺陷型平滑肌瘤及相关综合征的诊治仍有一段很长的路要走。

### 参 考 文 献

- [1] Garg K, Rabban J. Hereditary leiomyomatosis and renal cell carcinoma syndrome associated uterine smooth muscle tumors: bridging morphology and clinical screening. *Genes Chromosomes Cancer*, 2021, 60 (3): 210-216.
- [2] Seo J Y, Ahn J Y, Keam B, et al. Genotypic and phenotypic characteristics of hereditary leiomyomatosis and renal cell cancer syndrome in Korean patients. *Ann Lab Med*, 2021, 41 (2): 207-213.
- [3] Sánchez-Heras A B, Castillejo A, García-Díaz J D, et al. Hereditary leiomyomatosis and renal cell cancer syndrome in Spain: clinical and genetic characterization. *Cancers (Basel)*,

- 2020, 12 ( 11 ): 3277.
- [4] Siegler L, Erber R, Burghaus S, et al. Fumarate hydratase ( FH ) deficiency in uterine leiomyomas: recognition by histological features versus blind immunoscreening. *Virchows Arch*, 2018, 472 ( 5 ): 789-796.
- [5] Bayley J P, Launonen V, Tomlinson I P. The FH mutation database: an online database of fumarate hydratase mutations involved in the MCUL ( HLRCC ) tumor syndrome and congenital fumarase deficiency. *BMC Med Genet*, 2008, 9 : 20.
- [6] Chan E, Rabban J T, Mak J, et al. Detailed morphologic and immunohistochemical characterization of myomectomy and hysterectomy specimens from women with hereditary leiomyomatosis and renal cell carcinoma syndrome ( HLRCC ) . *Am J Surg Pathol*, 2019, 43 ( 9 ): 1170-1179.
- [7] Lau H D, Chan E, Fan A C, et al. A clinicopathologic and molecular analysis of fumarate hydratase-deficient renal cell carcinoma in 32 patients. *Am J Surg Pathol*, 2020, 44 ( 1 ): 98-110.
- [8] Llamas-Velasco M, Requena L, Kutzner H, et al. Fumarate hydratase immunohistochemical staining may help to identify patients with multiple cutaneous and uterine leiomyomatosis ( MCUL ) and hereditary leiomyomatosis and renal cell cancer ( HLRCC ) syndrome. *J Cutan Pathol*, 2014, 41 ( 11 ): 859-865.
- [9] Miettinen M, Felisiak-Golabek A, Wasag B, et al. Fumarase-deficient uterine leiomyomas: an immunohistochemical, molecular genetic, and clinicopathologic study of 86 cases. *Am J Surg Pathol*, 2016, 40 ( 12 ): 1661-1669.
- [10] Rabban J T, 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. *Am J Surg Pathol*, 2019, 43 ( 5 ): 639-655.
- [11] Linehan W M, Rouault T A. Molecular pathways: Fumarate hydratase-deficient kidney cancer-targeting the Warburg effect in cancer. *Clin Cancer Res*, 2013, 19 ( 13 ): 3345-3352.
- [12] Harrison W J, Andrici J, Maclean F, et al. Fumarate hydratase-deficient uterine leiomyomas occur in both the syndromic and sporadic settings. *Am J Surg Pathol*, 2016, 40 ( 5 ): 599-607.
- [13] Alsolami S, El-Bahrawy M, Kalloger S E, et al. Current morphologic criteria perform poorly in identifying hereditary leiomyomatosis and renal cell carcinoma syndrome-associated uterine leiomyomas. *Int J Gynecol Pathol*, 2014, 33 ( 6 ): 560-567.
- [14] 陆清园, 莫祥兰. 延胡索酸水合酶缺陷型子宫平滑肌瘤三例临床病理观察. *中华病理学杂志*, 2019, 48 ( 12 ): 964-966.
- [15] Chayed Z, Kristensen L K, Ousager L B, et al. Hereditary leiomyomatosis and renal cell carcinoma: a case series and literature review. *Orphanet J Rare Dis*, 2021, 16 ( 1 ): 34.

( 收稿日期: 2021-06-02 )

( 本文编辑: 林燕薇 )