·病例报道· doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2024.16.029
网络首发 https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20240507.1049.006(2024-05-07)

延胡索酸水合酶缺陷型子宫平滑肌瘤 1 例报道*

刘婷婷[1,2],万晨昕[3],夏 萌[2],赵小晓[4],卢娇兰[1],张英杰[1],张 淳[2△]
(1.江汉大学医学部,武汉 430056;2.华中科技大学同济医学院附属武汉中心医院妇科,武汉 430014;3.华中科技大学同济医学院,武汉 430030;4.华中科技大学同济医学院附属武汉中心医院病理科,武汉 430014)

[关键词] 延胡索酸水合酶缺陷型子宫平滑肌瘤;遗传性平滑肌瘤病和肾细胞癌综合征;子宫肌瘤
[中图法分类号] R737.33 [文献标识码] B [文章编号] 1671-8348(2024)16-2554-04

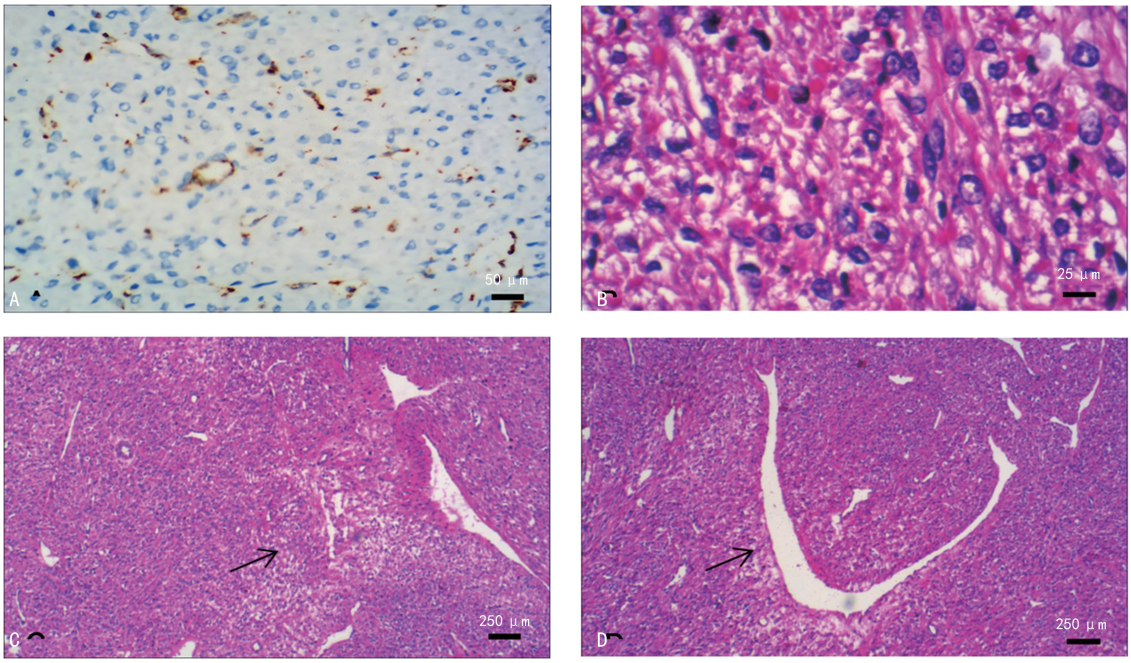
子宫肌瘤是女性最常见的盆腔良性肿瘤,育龄期女性发病率可达 25%,围绝经初期女性发病率高达 70%[1]。延胡索酸水合酶(fumarate hydratase,FH)缺陷型子宫平滑肌瘤十分罕见,仅占子宫平滑肌瘤的 0.4%~2.6%[2],与遗传性平滑肌瘤病和肾细胞癌(hereditary leiomyomatosis and renal cell cancer,HLRCC)综合征密切相关。FH 缺陷型子宫平滑肌瘤发病早,易复发,患者常因月经改变、巨大子宫平滑肌瘤就诊,需警惕恶变可能。研究显示 FH 缺陷型子宫平滑肌瘤患者及家族成员易患侵袭性肾细胞癌,因此专家认为 FH 缺陷型子宫平滑肌瘤患者及家族成员,甚至后代应积极接受基因监测,对可能罹患肾癌的 HLRCC 综合征患者进行密切监控,制订可行的监测计划,从而降低恶性肿瘤引发的死亡率。本文旨在通过回顾本病例探讨 FH 缺陷型子宫平滑肌瘤患者的诊治过程及临床意义。

1 临床资料

患者 36 岁,因“体检发现子宫肌瘤 2 年”于 2022 年 10 月 14 日入院。患者两年前体检发现子宫肌瘤,大小约 2 cm×3 cm×2 cm,无其他不适,未予特殊治疗。既往有脑膜瘤手术史,患高血压 2 年。患者平素月经欠规则,月经量偏多,伴经期腰痛及轻度痛经。孕 1 产 1,顺产 1 胎。体格检查:外阴及阴道发育良好,宫颈轻度糜烂,脐下 2 横指水平盆腔右前方可触及一较大肿块,质硬,活动度可,无压痛,双侧附件区未见明显异常。四肢躯干无丘疹或结节。2022 年 10 月 14 日妇科彩超示:子宫体积增大,约 10.2 cm×8.4 cm×9.1 cm;右前壁宫体肌层内可见一较大低回声区,大小约 10.0 cm×6.5 cm×7.9 cm,内侧面距子宫内膜最短距离约 0.4 cm,内部回声不均,周边可见较丰富血流信号;子宫内膜厚约 1.2 cm,回声不均,宫腔内可见数处稍高回声区,其中较大一处约 1.6 cm×1.2 cm,有血流信号;双侧附件未见明显异常,盆腔未见积液。血红蛋白 117 g/L,血糖类抗原 125、糖类抗原 CA199 水平均在正常范围内。泌尿系彩超未见明显异常。

因患者有月经量偏多症状且彩超提示宫腔内异常回声,于 2022 年 10 月 17 日行宫腔镜检查:子宫腔形态欠规则,子宫前位,宫腔深 11.5 cm,子宫内膜中等厚度,宫体、宫腔左右侧壁、前后壁见数个长 0.5~1.5 cm 息肉样新生物,质软,粉红色,有蒂与内膜相连,蒂部较宽,双侧输卵管开口清晰可见,宫颈管形态正常,行宫腔镜下子宫内膜新生物切除术、诊刮术。术后病理:宫腔新生物符合子宫内膜息肉样改变,免疫组化 PAX-2(+),PTEN(-)。于 2022 年 11 月 21 日在全身麻醉下行腹腔镜下子宫肌瘤剔除术,术中见:子宫增大约孕 3^{+} 月大小,子宫变形严重,形态不规则,子宫体部前壁肌壁间至浆膜下有一个直径约 10 cm 的肌瘤,色白,质硬,肌瘤较深,突向黏膜下生长,行子宫肌瘤剔除术。术后剖视标本:子宫肌瘤色白,质硬,切面呈漩涡状。术后病理:子宫平滑肌瘤,局部富于细胞,细胞有一定不典型性,未见明确见奇异性核,可见间质肺水肿样结构及鹿角样血管,散在嗜酸性核仁及核周空晕,可见胞质内嗜酸性小球,结合形态及免疫组化符合 FH 缺陷型子宫平滑肌瘤,免疫组化 SMA(+),Desmin(+),SDHB(+),FH(-),Ki-67 约 5%。2022 年 12 月 1 日同济医院病理切片会诊:细胞异型性明显,伴间质水肿,镜下形态符合 FH 缺陷型子宫平滑肌瘤,建议行延胡索酸水合酶基因检测。FH 缺陷型子宫平滑肌瘤常规病理图片见图 1。患者因已婚已育,要求观察,未行进一步检查。为减少复发,术后予醋酸戈舍瑞林缓释植入剂(3.6 mg/支,1 支/次,28 d 注射 1 次,腹前壁皮下注射)治疗 6 个周期,患者停药后于 2023 年 6 月 22 日月经来潮,点滴出血近 1 周,暗红色,无痛经。术后随访至今,未见肌瘤复发及其他不适。

基金项目:湖北省武汉市卫健委基金资助项目(WZ22Q40)。 △ 通信作者,E-mail:18008633845@163.com。



A：肿瘤细胞中 FH 明显表达缺失，血管中表达完整；B：散在嗜酸性核仁及核周空晕；C：箭头所示肺水肿样结构；D：箭头所示鹿角样血管。

图 1　FH 缺陷型子宫平滑肌瘤常规病理图片

2　讨　论

FH 基因是肿瘤抑制基因，胚系突变导致体内延胡索酸异常蓄积从而促进 HLRCC 综合征的发生，临床表现有子宫肌瘤、皮肤平滑肌瘤和肾癌[3]。前二者属于良性肿瘤，恶变罕见，而后者极具侵袭性，约 70% 的肾细胞癌患者因早期转移在 5 年内死亡[4]。在 HLRCC 综合征人群中，FH 缺陷型子宫平滑肌瘤的外显率高，且发病年龄早于肾癌，因此通过发现 FH 缺陷型子宫平滑肌瘤，有望监测 HLRCC 相关肾肿瘤的发生发展。

2.1　发病机制

在人类基因组中，编码 FH 的基因定位于 1q43 号染色体上，但 FH 基因缺陷在子宫肌瘤形成中的具体致病机制尚不完全清楚。可能的机制包括 TCA 循环失调、假性缺氧、琥珀酸酯化修饰、铁稳态破坏、同源重组修复缺陷[5]。

2.2　临床特征

研究表明 FH 缺陷型子宫平滑肌瘤发病平均年龄为 30 岁，比散发的子宫肌瘤（40 岁）提前了 10 年。FH 缺陷型子宫平滑肌瘤常为多发或单发巨大，数量 1～150 个，体积 39.9～395.7 cm^3[6]。本例患者发现子宫肌瘤时 34 岁，月经量增多伴轻度痛经，与以往研究一致，B 超提示单个大肌瘤，体积 513.5 cm^3，2 年时间肌瘤增大 500 cm^3，肌瘤体积明显大于以往报道。这提示了年轻育龄期女性出现子宫肌瘤时，要定期体检，密切关注肌瘤变化，避免发展成巨大肌瘤，当肌瘤多发或单发巨大时，临床医生要考虑到 FH 缺陷型子宫平滑肌瘤的可能，尤其对于短期内迅速增大的子宫肌瘤一定要警惕恶变。

2.3　诊断方法

FH 缺陷型子宫平滑肌瘤首选影像学检查，以彩超为主，必要时结合磁共振。一项 26 例 FH 缺陷型子宫平滑肌瘤彩超结果提示均为低回声肿物，其中 16 例有团块变性和/或周边血流丰富[7]。

组织病理学检查可辅助该类型肌瘤的诊断。FH 缺陷型子宫平滑肌瘤镜下可以看到较为独特的形态学特征，例如鹿角状血管和肺泡样水肿区域，卵形核呈链状生长，似神经鞘瘤样外观，存在嗜酸性核仁、清晰的核周晕及嗜酸性胞质包涵体[8-9]。奇异核与富于细胞型平滑肌瘤在 FH 缺陷型子宫平滑肌瘤中的占比也明显增高[10]。FH 染色与 2SC 染色常被用于诊断和筛查 FH 缺陷型子宫平滑肌瘤，敏感度较高[11]。FH 缺陷型子宫平滑肌瘤需与子宫平滑肌肉瘤相鉴别，CHAPEL 等[12]在 348 例子宫平滑肌肉瘤标本检出 7 例 FH 阴性，镜下可见鹿角样血管、肺泡水肿结构、嗜酸性细胞质包涵体等 FH 缺陷型子宫平滑肌瘤的形态学特征，但平滑肌肉瘤细胞坏死，核多形性，有丝分裂增加有助于二者鉴别。

组织学 FH 表达异常的高危患者应积极采取分子基因检测并进行遗传风险评估。HLRCC 综合征主要与 FH 基因胚系突变有关，POPP 等[13-14]研究发现 2.7%～13.9% FH 缺陷子宫平滑肌瘤患者携带 FH 基因胚系变异，目前已发现近 300 种致病性 FH 基因突变类型和 300 个 HLRCC 综合征家庭。FH 缺陷型子宫平滑肌瘤、HLRCC 综合征与 FH 基因突变类型三者之间的关系仍需不断探索。王小熙等[15]认为需结合 FH 缺陷型子宫肌瘤患者的临床特征、组织学形态、免疫组织化学染色及基因测序多方位信息，充分整合后做出综合判断，才能更准确地遴选出可能罹患 HLRCC 综合征肾脏肿瘤的患者及家族成员。

本病例超声提示肌瘤周边血流信号丰富，有间质肺水肿样结构及鹿角样血管，嗜酸性核仁及核周空晕，胞质内嗜酸性小球，免疫组化 FH 阴性等特征，符合 FH 缺陷型子宫平滑肌瘤的病理诊断标准，遗憾的是患者未进行基因检测。

2.4 *治疗及预后*

FH 缺陷型子宫平滑肌瘤首选手术治疗，术后恢复生育能力及预防复发值得临床医生关注与重视。杨华等[6]研究发现 FH 基因突变组 90%的患者在术后 1 年之内肌瘤复发，鉴于 FH 缺陷型子宫平滑肌瘤发病机制未明，国内外尚缺乏足够的数据佐证促性腺激素释放激素激动剂(GnRH-a)与桂枝茯苓胶囊配伍米非司酮等预防复发的疗效，因此预防复发仍需大量临床数据指导。本病例患者在子宫肌瘤剔除后，选择继续 GnRH-a 治疗，即在月经来潮第 1 天皮下注射 GnRH-a 后隔 4 周再次注射，连续 6 个周期的 GnRH-a 治疗后，于 2023 年 6 月 22 号月经来潮，暗红色点滴出血 1 周，未诉其他不适，未见肌瘤复发。

癌症预防和早期发现是提高生存率的关键，皮肤平滑肌瘤患者应每两年做一次皮肤科检查。高危成员 15 岁以后每年进行妇科检查来监测子宫肌瘤，在 18 岁之前咨询子宫切除和计划生育。从 10 岁开始，每年对肾脏进行核磁共振造影以寻找早期肾细胞癌[16-17]。

综上所述，FH 基因突变可能导致 HLRCC 综合征发生，外显率高的 FH 缺陷型子宫平滑肌瘤可成为发现致死率极高的肾肿瘤的前哨。因此建议免疫组化检测异常的人群及其家庭成员、后代应积极接受基因检测，以制订有效的监测计划，并向 HLRCC 患者和家庭成员提供遗传咨询，以及致病基因遗传给后代的风险评估等服务。特别对于发病年龄较小、肌瘤多发、短期内复发的子宫肌瘤患者应尽早行基因检测，明确诊断，有针对性地指导临床治疗并积极随访。

参考文献

[1] 子宫肌瘤的诊治中国专家共识专家组. 子宫肌瘤的诊治中国专家共识[J]. 中华妇产科杂志，2017，52(12)：793-800.

[2] SIEGLER L，ERBER R，BURGHAUS S，et al. Fumarate hydratase (FH) deficiency in uterine leiomyomas：recognition by histological features versus blind immunoscreening[J]. Virchows Arch，2018，472(5)：789-796.

[3] OOI A. Advances in hereditary leiomyomatosis and renal cell carcinoma (HLRCC) research[J]. Semin Cancer Biol，2020，61：158-166.

[4] CHAYED Z，KRISTENSEN L K，OUSAGER L B，et al. Hereditary leiomyomatosis and renal cell carcinoma：a case series and literature review[J]. Orphanet J Rare Dis，2021，16(1)：34.

[5] SCIACOVELLI M，GONCALVES E，JOHNSON T I，et al. Fumarate is an epigenetic modifier that elicits epithelial-to-mesenchymal transition[J]. Nature，2016，537(7621)：544-547.

[6] 杨华，冯凤芝，范融，等. 延胡索酸水化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)：319-22.

[7] 严世罕，谢熙，沈玉玲，等. 延胡索酸水合酶缺陷型子宫平滑肌瘤 26 例的临床分析[J]. 深圳中西医结合杂志，2022，32(23)：15-18.

[8] DEVEREAUX K A，SCHOOLMEESTER J K. Smooth muscle tumors of the female genital tract[J]. Surg Pathol Clin，2019，12(2)：397-455.

[9] 尹晓娜，段婷，陈豪，等. 延胡索酸水合酶缺失型子宫平滑肌瘤 3 例临床病理和分子遗传学分析[J]. 临床与实验病理学杂志，2020，36(9)：1062-1066.

[10] 魏晓霞，李雷，刘天明，等. 子宫多发性平滑肌瘤中延胡索酸水合酶的表达研究[J]. 华西医学，2022，37(8)：1197-1202.

[11] MULLER M，GUILLAUD-BATAILLE M，SALLERON J，et al. Pattern multiplicity and fumarate hydratase (FH)/S-(2-succino)-cysteine (2SC) staining but not eosinophilic nucleoli with perinucleolar halos differentiate hereditary leiomyomatosis and renal cell carcinoma-associated renal cell carcinomas from kidney tumors without FH gene alteration[J]. Mod Pathol，2018，31(6)：974-983.

[12] CHAPEL D B，SHARMA A，MACCIO L，et al. Fumarate hydratase and S-(2-Succinyl)-cysteine immunohistochemistry shows evidence of fumarate hydratase deficiency in 2% of uterine leiomyosarcomas：a cohort study of 348 tumors[J]. Int J Gynecol Pathol，2023，42(2)：120-135.

[13] POPP B，ERBER R，KRAUS C，et al. Targeted sequencing of FH-deficient uterine leiomyomas reveals biallelic inactivating somatic fumarase variants and allows characterization of missense variants[J]. Mod Pathol，2020，33(11)：2341-2353.

[14] PATEL V M，HANDLER M Z，SCHWARTZ R A，et al. Hereditary leiomyomatosis and renal cell cancer syndrome：an update and review[J]. J Am Acad Dermatol，2017，77(1)：149-158.

[15] 王小熙，刘岩，刘凌超，等. 延胡索酸水合酶缺陷型子宫平滑肌瘤 80 例临床病理及分子遗传学分析[J]. 中华病理学杂志，2023，52(6)：574-

579.
[16] 王晴,郑晶莹,丁连英,等.延胡索酸水合酶缺陷型平滑肌瘤的研究进展[J].新医学,2022,53(1):10-13.
[17] YU Y,ZHENG M,ZHU W,et al. Hereditary leiomyomatosis and renal cell cancer (HLRCC): case series and review of the literature[J]. Urol Oncol,2021,39(11):791.

(收稿日期:2024-01-18　修回日期:2024-04-29)
(编辑:石　芸)

·病例报道·

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2024.16.030
网络首发　https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20240507.1138.014(2024-05-07)

诺卡菌脑膜炎伴侧脑室积脓 1 例报道并文献复习

童　理,李鑫泰,杨剑文△
(湖南师范大学附属第一医院/湖南省人民医院神经内科,长沙 410002)

[关键词]　诺卡菌;化脓性脑膜炎;侧脑室积脓;宏基因组二代测序
[中图法分类号]　R742　　**[文献标识码]**　B　　**[文章编号]**　1671-8348(2024)16-2557-04

化脓性脑膜炎是由化脓性细菌感染引起的急性脑和脊髓及其软脊膜、软脑膜、脑脊液、蛛网膜、蛛网膜下腔的炎症,是一种极为严重的颅内感染性疾病。常表现为高热、头痛、呕吐、精神行为异常、意识水平改变等。诺卡菌是一种需氧、革兰氏染色阳性的及部分耐酸的化脓性细菌,此细菌导致中枢神经系统感染较罕见,症状缺乏特异性且常规病原学培养假阴性高,国内外对其报道较少。随着检测手段进步,如病原宏基因组二代测序(mNGS)的广泛应用,罕见病原体的检出率逐渐增高,现对本院 1 例经 mNGS 诊断为诺卡菌脑膜炎伴侧脑室积脓患者进行报道并结合相关文献进行回顾。

1　临床资料

1.1　一般资料

患者,男,76 岁,农民,湖南省永州市人。因发热伴四肢乏力 1 周余,于 2023 年 6 月到本院就诊,表现为 1 周余前无明显诱因发热,最高体温 38 ℃,伴寒战、四肢乏力,无头痛、呕吐、肢体抽搐、大小便失禁、意识障碍,到本院就诊前在当地医院行胸部 CT 提示肺部感染;腰椎穿刺脑脊液白细胞、蛋白升高;头部磁共振示双侧脑室后角积脓,考虑颅内感染。予以美罗培南抗感染,地塞米松抗炎,调脂,降糖等治疗后症状无明显好转,遂转入本院治疗。自发病以来患者精神较差,体力差,大便未解,小便正常,体重变化不明显。患者既往有“糖尿病、脑梗死”病史,无后遗症;否认肝炎、结核、心脏病、高血压史,否认精神疾病史,否认手术、外伤、输血史、食物、药物过敏史;无吸烟、饮酒、冶游史。患者婚姻生育史、家族史无特殊,长期务农。

1.2　入院查体及辅助检查

入院查体:体温 38.9 ℃,脉搏每分钟 113 次,呼吸每分钟 20 次,血压 169/90 mmHg。患者嗜睡,精神极差,双肺呼吸音粗糙,可闻及湿啰音。心、腹查体无特殊,颈抗阳性,四肢肌力 4 级,肌张力增高,四肢腱反射++,双布、克氏征、地右巴氏征阳性。胸部 CT:双肺散在感染、双肺下叶间质性病变(图 1);头部 CT:双侧基底节区、双侧脑室旁多发腔隙性脑梗死;脑萎缩。入院当天腰椎穿刺:压力 120 mm H_2O,脑脊液淡黄色,清晰透明,Pandy 试验++,白细胞升高(159.00×10^6/L),红细胞升高(10.00×10^6/L),中性粒细胞 0.70,淋巴细胞 0.30;葡萄糖 1.23 mmol/L,氯 111.00 mmol/L,乳酸脱氢酶 111.0 U/L,脑脊液蛋白 1 356.3 mg/L,腺苷脱氨酶 1.58 U/L;脑脊液葡萄糖/同期血糖 0.16。降钙素原(1.73 ng/mL)、C 反应蛋白(11.80 mg/L)、白细胞计数(15.08×10^9/L)、中性粒细胞计数(13.83×10^9/L)、中性粒细胞百分率(91.7%)均升高。

1.3　诊断及治疗

初步诊断为颅内感染,予以美罗培南 2.0 g(每天 3 次)+万古霉素 1 g(每天 2 次)抗感染,阿托伐他汀调脂、喜炎平清热排毒、醒脑静促醒及化痰、护胃、护脑、止头痛等治疗。新型冠状病毒肺炎核酸检测、输血前 4 项、呼吸道病原体核酸 9 项、G、GM 试验均为阴性。入院后 2 d 脑脊液 mNGS 检测结果见图 2。予以复方新诺明 2 片(每天 2 次)+亚胺培南 1 g(每天 3 次)+利奈唑胺 0.6 g(每天 2 次)抗感染。入院后 6 d 因患者炎性指标高、mNGS 及多次痰培养示酵母样真菌感染加用醋酸卡泊芬净(首剂 70 mg,之后 50 mg,每天 1 次)抗真菌治疗。住院期间多次行肺泡灌洗、康复治疗。入院后 5 d 患者神志转清,入院后 7 d 腰椎穿刺测压力 80 mm H_2O,脑脊液无色水样,清晰透明,Pandy 试验阴性,白细胞计数 100.00×10^6/L,中

△ **通信作者**,E-mail:yangjw941168@sina.com。