

文章编号 1006-8147(2015)01-0072-03

论 著

输尿管肾源性腺瘤临床诊治分析(附5例报告)

郜海涛,赵耀瑞,王 勇,赵 鹏,杨宪法,杨福江,孙 光,徐 勇

(天津医科大学第二医院泌尿外科,天津市泌尿外科研究所,天津 300211)

摘要 目的:探讨输尿管肾源性腺瘤的发病机制、临床病理特点及诊治方法。方法:回顾性分析5例病理检查确诊为输尿管肾源性腺瘤患者的临床资料。结果:5例患者中,腰部疼痛3例,肉眼血尿1例,体检发现1例;所有患者行泌尿系超声及CT检查,均提示有输尿管上段扩张伴不同程度肾积水,其中4例伴有输尿管结石;3例行输尿管切开取石+肿物切除术,1例行输尿管镜钬激光碎石术+肿物活检术+钬激光肿物切除术,1例行输尿管切开肿物切除术。术后随访中位数18个月(10~36个月),均未见复发转移。结论:输尿管肾源性腺瘤其病理形态学特点仍然是正确诊断的关键。手术是治疗该病的主要方法。

关键词 肾源性腺瘤;输尿管;病理诊断

中图分类号 R73 7.13

文献标志码 A

肾源性腺瘤(nephrogenic adenoma, NA)是一种发生于泌尿系统的少见良性病变,主要发生于膀胱(80%),发生于输尿管者罕见,仅5%^[1]。本文收集5例发生于输尿管的肾源性腺瘤,结合相关文献探讨其临床病理特征、诊断、鉴别诊断及治疗和预后。

1 资料与方法

1.1 一般资料 我院2003年1月-2013年4月共有病理检查确诊为输尿管NA病例5例,男4例,女1例。发病年龄51~75岁,平均63岁。其中以腰部疼痛为主要临床症状3例,肉眼血尿1例,体检发现1例。位于左侧输尿管2例,右侧输尿管3例,均为单侧单发。

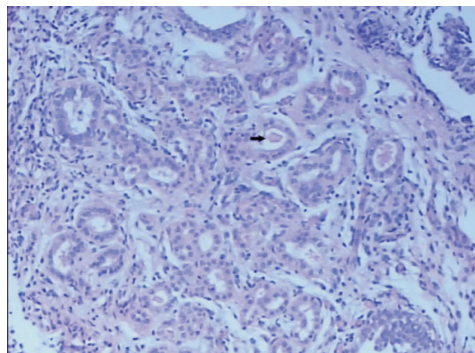
1.2 辅助检查 所有患者均行尿常规检查,其中尿常规WBC升高2例,镜下血尿2例,尿蛋白阳性2例。3例行尿脱落瘤细胞吡啶橙荧光染色均为阴性。5例患者中4例有肾功能损伤,尿素氮(BUN)7.70~28.56 mmol/L,平均14.97 mmol/L;血肌酐(SCr)160.2~284.9 μmol/L,平均229.1 μmol/L。所有患者行泌尿系超声及CT检查,均提示有患侧输尿管上段扩张伴不同程度肾积水。其中1例CT示:右输尿管管壁增厚;后行MR示:右输尿管上段突然截断,其下端输尿管显影缺失。本组5例患者中,4例伴有患侧输尿管结石,肿物位于结石下方或包裹结石,结石直径:1.2~2 cm,平均1.5 cm。

1.3 治疗方法 5例患者均于全麻下行手术治疗,3例行输尿管切开取石+肿物切除术,其中1例为因输尿管镜下见输尿管上段梗阻较重,转开放行输尿管切开取石术+肿物切除术;1例行输尿管镜钬激光

碎石术(双侧)+肿物活检术+钬激光肿物切除术;1例行输尿管切开肿物切除术。5例均为单侧单发,其中4例发生于输尿管上段,1例发生于中段,均未见肌层浸润。4例伴有输尿管结石者,见结石与周围粘连严重,结石部位输尿管黏膜见息肉样增生物,病变范围0.3 cm×0.5 cm~0.8 cm×1.2 cm;另1例于输尿管上段约L4~L5位置,见乳头状增生组织,环绕输尿管一圈,长约3~4 cm,切除肿物。所有患者术中均放置双“J”管,1月后膀胱镜下拔除。

2 结果

术后病理证实5例均为输尿管肾源性腺瘤。光镜下,肿物被覆单层立方上皮或低柱状上皮细胞,向深处延伸构成小管状或乳头状结构,管腔可扩张,其内含有嗜酸性分泌物(图1)。细胞胞质嗜酸性,胞核圆形或椭圆形,胞核略增大但异型性不明显,未见核分裂像。上皮黏膜固有层周围可见血管增生、扩张及大量慢性炎细胞浸润,间质水肿。电镜下见上皮细胞胞浆内有大量线粒体。



单层立方上皮或低柱状上皮细胞,排列成小管状结构,箭头示其内含有嗜酸性分泌物(HE,×10)

图1 输尿管肾源性腺瘤

Fig 1 Nephrogenic adenoma of ureter

作者简介 郜海涛(1989-),男,硕士在读,研究方向:泌尿系统肿瘤;
通信作者:赵耀瑞, E-mail: zhaoyaorui@sina.com。

随访时间中位数 18 个月(10~36 个月),5 例患者均未见局部复发转移。术后 3 月复查泌尿系超声,患侧肾积水均不同程度缓解;4 例肾功能损伤者,2 例尿素氮及肌酐恢复正常,1 例好转,1 例未恶化。

3 讨论

肾源性腺瘤最早由 David 于 1949 年报道并描述了其病理特点,称之为“膀胱错构瘤”。1950 年, Friedman 和 Kühlenbeck 发现该肿物形态与中肾小管结构很相似,认为其起源于残留的中肾管,并命名为肾源性腺瘤。其可见于肾盂、输尿管、膀胱、尿道、前列腺等部位,主要发生于膀胱,于输尿管者罕见,仅 5%^[1]。可发生于任何年龄,男性多见(男女比例 2:1)^[2],本组 5 例男女比例 4:1,可能与例数较少有关;儿童发病不足 10%,且未见发生于膀胱之外的报道。常无典型的临床症状,可有血尿、尿频或尿痛等。

3.1 发病机制 目前关于 NA 的发病机制还有争议,早期观点认为 NA 起源于胚胎中肾管残留,是一种发育异常,随着临床的发现,一般被认为是尿路上皮对长期慢性刺激而发生的一种细胞间转化,这些刺激因素包括慢性感染、既往泌尿系统创伤、泌尿道结石、长期放置导管及肾移植免疫抑制剂的使用等^[3-4]。本组 4 例伴发输尿管结石,其中 1 例反复出现结石,符合这一观点。然而近期的证据显示,NA 并非一种化生病变,而是剥脱的肾小管上皮细胞在泌尿道的种植扩散。Mazal 等^[5]采用细胞遗传学方法研究一组接受肾移植后发生膀胱 NA 的患者,发现这些病变是由于供体肾脱落的肾小管上皮细胞种植于受体受损的膀胱黏膜所致;同时, Tong 等^[6]运用免疫组织化学方法对 39 例非肾移植患者肾源性腺瘤进行研究,腺瘤均强表达肾脏特异性转录因子 PAX2,提示非肾移植患者的肾源性腺瘤来源于脱落的自体肾小管上皮细胞。

输尿管肾源性腺瘤一般局限于固有层,但也有罕见病例报告提示病变可渗透肌层甚至周围脂肪组织。其机制可能是创伤或者结石损伤泌尿道黏膜,从而为脱落的肾小管上皮细胞种植提供条件^[7]。而且与膀胱壁相比,输尿管或肾盂壁层较薄仅 1 mm,更易渗透至脂肪层。这在一定程度上解释了 NA 与慢性感染、既往泌尿系统创伤、泌尿道结石、长期放置导管等密切联系的原因。

3.2 临床特点 肾源性腺瘤临床表现缺乏特异性,病变多为单灶,在 18%的病例中病灶是多发的,本组 5 例均为单发。其临床表现可能与病变位置有关,发生于膀胱者易出现肉眼血尿、尿频^[8];发生于

尿道前列腺部则常出现尿路梗阻、夜尿症^[9];发生于输尿管、肾盂则主要为腰部疼痛及镜下血尿,腰痛多是由肿物或结石引起的输尿管梗阻、扩张和肾积水所致。由于输尿管及肾盂部位 NA 的肿物组织填塞容易形成上尿路梗阻,其可能严重影响单侧肾功能,甚至发生肾衰竭。本组中,4 例伴有不同程度肾功能不全, BUN 均值 14.97 mmol/L; SCr 均值 229.1 μmol/L。其中 1 例因双侧输尿管结石、双肾积水,术前 SCr 284.9 μmol/L、BUN 28.56 mmol/L,术后 3 月,复查 SCr 221.0 μmol/L、BUN 16.00 mmol/L。

超声检查多提示患侧肾积水,梗阻上段输尿管扩张。本组 5 例均有不同程度肾积水情况,4 例肾功能受损。CT 及静脉肾盂造影(IVU)有助于显示输尿管肾源性腺瘤的病变部位及造成的梗阻程度,但当有结石存在时,检查无特异性。此时,逆行尿路造影检查可能发现结石周围或结石下方输尿管腔内有充盈缺损,有助于诊断。

3.3 诊断及鉴别诊断 NA 多于腔镜检查或影像学检查发现,但易误诊为炎性息肉或癌,术前活检或术中冰冻病理有助于减少误诊。其体积多较小,直径一般<1 cm,亦有位于膀胱病变大至 7 cm 者,本组 1 例病变位于输尿管,范围 3 cm×4 cm,已属罕见。肉眼观常呈息肉状或乳头状,偶呈弥漫不规则形。

目前,肾源性腺瘤确诊主要依靠病理形态学检查。镜检示混合型为主,以管状形态(40%)多见,类似于肾小管或中肾样小管,此外还有囊状、乳头状和局灶实体状。被覆单层立方上皮或低柱状上皮细胞,部分呈“鞋钉”样上皮,核圆形、椭圆形,胞核异型性不明显,未见核分裂像,少有核仁,胞质弱嗜酸性,间质水肿,黏膜固有层周围炎细胞浸润背景。囊腔可扩张,常见嗜酸性分泌物^[10]。电镜下:腺管外包绕基底膜,上皮细胞胞浆内有多量线粒体,腔面有微绒毛^[11]。

免疫组织化学检查,可有效地避免误诊。文献报道,在 NA 免疫组化中,多数上皮标记 EMA、HCK、CK7、水通道蛋白-1 等阳性,部分 E-钙粘蛋白、CB1、CD10、P504S(AMACR)阳性, p63、p53、PSA、PAP 等阴性, Ki-67 增殖指数呈低表达。近年来有文献研究发现, PAX2 和 PAX8 在肾源性腺瘤中特异表达,为其诊断及鉴别提供有力依据^[12]。但由于实验条件的差异及人为因素干扰,各实验组免疫组化结果不尽相同, Cossu-Rocca 等^[13]报道 S-100A1 在 NA 中的阳性率达 94%,但是 López 等^[14]报道 S-100A1 在 NA 不表达。P504S(AMACR)、CD10、p63 等表达亦无统一结论。因此,在实际诊断中,应使用成组的免疫组

化标记,如 PAX8(+)、EMA(+)、p63(-)等,有助于 NA 的明确诊断。

临床上,输尿管息肉与输尿管 NA 患者症状相似,尤其是输尿管结石较长时间在局部管壁嵌顿,慢性刺激形成的炎性息肉。有文献指出,输尿管结石伴发息肉患者,结石处理后结石部位的局限息肉也就随之消失,应避免对息肉过度切除造成输尿管出血、穿孔及术后狭窄等并发症;而输尿管 NA 在结石处理后不能自行消失,如不完整切除处理,则可能造成输尿管梗阻的进一步加重,损伤肾功能,故术前及术中鉴别两种疾病有重要意义。输尿管息肉多发于 20~40 岁,而本组 5 例输尿管 NA 均大于 50 岁,表明对于中老年患者,要考虑输尿管 NA 可能。肉眼观,输尿管息肉多呈柱状或分叶状,边缘平滑,粉红色或棕褐色^[15],可与输尿管 NA 区别。鉴别困难时,考虑术中取冰冻活检明确诊断。

有文献报道,13.5%的 NA 与移行细胞癌并存^[14],且其肉眼观无特异性,故容易误诊为恶性病变。临床上,输尿管 NA 主要与移行细胞癌相鉴别。后者肿瘤组织沿尿路上皮分布,而 NA 为立方细胞、柱状细胞或扁平细胞沿乳头表面排列,通常不难鉴别。当 NA 是管状、囊性或者实性结构,特别是侵入固有层或浅肌层时,需格外注意与分化好的、巢状变异的移行细胞癌鉴别。在同一病灶出现管状、囊性、巢状或者实性结构是 NA 的典型特点,疏松的间质和炎症背景也倾向于 NA,而间质纤维化是移行细胞癌的特征。如前文所述,NA 表达 PAX8 但不表达 p63,这与移行细胞癌的表达恰恰相反。

3.4 治疗与预后 输尿管 NA 最常见的治疗方式是肿瘤切除术。由于输尿管管腔小,输尿管镜下钬激光或冷刀切除 NA 只适合较小肿物,当肿物较大或形成重度梗阻时,则需行输尿管探查并完整切除肿物。总体上预后良好,无需化疗。但报道称其有 38%~75%的总体复发率,需要长期密切随访,本组 5 例平均随访 18 个月,均未见复发及转移。

综上,NA 为尿路上皮的一种良性病变,其组织学形态接近肾小管,以管状结构为主。其发病机制尚不清楚,目前认为是由尿路上皮损伤后脱落肾小管的种植引起。输尿管肾源性腺瘤临床表现及检查缺乏特异性,但其与输尿管结石伴发的炎性息肉及

移行细胞癌的鉴别诊断至关重要。病理形态学检查仍是确诊该病的基础,形态不典型时成组免疫组织化学检查有助于鉴别诊断。

参考文献:

- [1] Zougkas K, Kalafatis M, Kalafatis P. Nephrogenic adenoma of the urinary bladder[J]. *Int Urol Nephrol*, 2004, 36(4): 513
- [2] Oliva E, Young R H. Nephrogenic adenoma of the urinary tract: a review of the microscopic appearance of 80 cases with emphasis on unusual features[J]. *Mod Pathol*, 1995, 8(7): 722
- [3] Fournier G, Menut P, Moal M C, et al. Nephrogenic adenoma of the bladder in renal transplant recipients: a report of 9 cases with assessment of deoxyribonucleic acid ploidy and long-term followup[J]. *J Urol*, 1996, 156(1): 41
- [4] Amin W, Parwani A V. Nephrogenic adenoma[J]. *Pathol Res Pract*, 2010, 206(10): 659
- [5] Mazal P R, Schaufler R, Altenhuber-Müller R, et al. Derivation of nephrogenic adenomas from renal tubular cells in kidney-transplant recipients[J]. *N Engl J Med*, 2002, 347(9): 653
- [6] Tong G X, Melamed J, Mansukhani M, et al. PAX2: a reliable marker for nephrogenic adenoma[J]. *Mod Pathol*, 2006, 19(3): 356
- [7] DiIombi M, Ross H M, Mercalli F, et al. Nephrogenic adenoma: a report of 3 unusual cases infiltrating into perinephric adipose tissue [J]. *Am J Surg Pathol*, 2013, 37(4): 532
- [8] Peecker R, Aldenborg F, Fall M. Nephrogenic adenoma—a study with special reference to clinical presentation[J]. *Br J Urol*, 1997, 80(4): 539
- [9] 刘坤,王勇,孟峻嵩,等.尿道肾源性腺瘤 2 例[J]. *实用医学杂志*, 2011, 27(18): 3440
- [10] Rahemtullah A, Oliva E. Nephrogenic adenoma: an update on an innocuous but troublesome entity[J]. *Adv Anat Pathol*, 2006, 13(5): 247
- [11] 张征,牛远杰,孙光,等.输尿管肾源性腺瘤一例报告[J]. *中华泌尿外科杂志*, 2000(10): 61
- [12] Piña-Oviedo S, Shen S S, Truong L D, et al. Flat pattern of nephrogenic adenoma: previously unrecognized pattern unveiled using PAX2 and PAX8 immunohistochemistry[J]. *Mod Pathol*, 2013, 26(6): 792
- [13] Cossu-Rocca P, Contini M, Brunelli M, et al. S-100A1 is a reliable marker in distinguishing nephrogenic adenoma from prostatic adenocarcinoma[J]. *Am J Surg Pathol*, 2009, 33(7): 1031
- [14] López J I, Schiavo-Lena M, Corominas-Cishek A, et al. Nephrogenic adenoma of the urinary tract: clinical, histological, and immunohistochemical characteristics[J]. *Virchows Arch*, 2013, 463(6): 819
- [15] Childs M A, Umbreit E C, Krambeck A E, et al. Fibroepithelial polyps of the ureter: a single-institutional experience[J]. *J Endourol*, 2009, 23(9): 1415

(2014-05-20 收稿)