

· 病例报告 ·

由肾球旁细胞瘤导致的继发性高血压低血钾 1 例病例报道
及文献复习刘兰荣^{1,2} 赵冬静^{1,3} 陈康¹ 吕朝晖¹ 母义明¹¹中国人民解放军总医院内分泌科, 北京 100853; ²山东省菏泽市成武县人民医院内分泌科 274200; ³山东省菏泽市单县中心医院内分泌科 274300

通信作者: 陈康, Email: cycon_ck@yeah.net

Secondary hypertension and hypokalemia caused by juxtaglomerular cell tumor: a case report and literature reviewLiu Lanrong^{1,2}, Zhao Dongjing^{1,3}, Chen Kang¹, Lyu Zhaohui¹, Mu Yiming¹.¹Department of Endocrinology, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China; ²Department of Endocrinology, The People's Hospital of Chengwu County, Heze 274200, China; ³Department of Endocrinology, Shanxian Central Hospital, Heze 274300, China

Corresponding author: Chen Kang, Email: cycon_ck@yeah.net

DOI: 10.3760/cma.j.cn121383-20200827-08043

肾球旁细胞瘤(juxtaglomerular cell tumor, JGCT)是一种罕见的肾脏内分泌肿瘤,可引起高血压。肾球旁细胞功能障碍导致肾素过度表达,进而导致高血压、高肾素、继发性醛固酮增高、低血钾等临床症状^[1],也有无症状的病例报告^[2]。该病1967年由Robertson等^[3]首次报道,目前国内外文献报道不到200例^[4-7]。文献报道的大多数JGCT病例是肾脏的良性肿瘤,少数病例显示为恶性肿瘤^[7-9],肿瘤常发生于20~40岁青年人,诊断年龄为6~72岁^[1,4-5]。肾素醛固酮功能试验检查提示卧位血浆肾素、醛固酮水平偏高,立位后血浆肾素和醛固酮水平可进一步升高;卡托普利试验显示服用卡托普利后血压和血浆醛固酮水平下降,血浆肾素水平变化不明显^[10]。在组织学上,JGCT由多角形细胞组成片状结构,偶见乳头状结构。肾素的免疫反应性以及电镜下细胞内菱形肾素原颗粒被认为是诊断特征^[1,5]。手术切除是治疗的最佳选择。现回顾性分析在解放军总医院第一医学中心诊治的1例JGCT患者并进行文献复习,以提高临床医生对该病的认识和诊治水平。

1 临床资料

患者一般情况:男性,14岁,因为间断性头痛伴视力下降2个月余就诊,无乏力、夜尿增多、四肢软瘫等症状,血压最高达190/140 mmHg(1 mmHg = 0.133 kPa),无高血压家族史,体检未见其他阳性体

征。实验室及内分泌功能试验检查:血钾3.05 mmol/L,同步测24 h(尿量1.6 L)尿钾46.88 mmol。尿常规检查显示尿蛋白(+),24 h(尿量1.6 L)尿蛋白定量0.28 g(正常范围<0.15 g),尿蛋白/肌酐比值192 mg/g,血肌酐、尿素氮正常。血常规、大便常规、肝功能、血脂、心肌酶、凝血功能、血清铁四项、血糖、甲功七项、性腺六项、脱氢表雄酮、生长激素、血甲氧基肾上腺素、甲氧基去甲肾上腺素、皮质醇节律、肿瘤标志物均未见明显异常。采用化学发光法测患者血浆肾素浓度(plasma renin concentration, PRC)和血浆醛固酮浓度(plasma aldosterone concentration, PAC),卧立位试验显示卧位 PRC > 500 μ IU/ml, PAC 21.3 ng/dl(1 ng/dl = 27.7 pmol/L);立位 PRC > 500 μ IU/ml, PAC 63.70 ng/dl(参考范围:卧位 PRC 2.8~39.9 μ IU/ml,立位 PRC 4.4~46.1 μ IU/ml;卧位 PAC 3.0~23.6 ng/dl,立位 PAC 3.0~35.3 ng/dl);口服卡托普利(50 mg)2 h后 PRC > 500 μ IU/ml, PAC 8.9 ng/dl。影像学检查:腹部超声显示左肾中下极实质部强回声结节,大小为1.43 cm × 1.37 cm,边界不清。双肾、肾上腺CT检查未见明显异常。肾脏磁共振成像(MRI)示左肾中部类圆形低强化病变,大小约1.2 cm × 1.4 cm,在T₁呈等信号,T₂呈稍低信号,增强扫描后未见明显强化,边缘清楚(图1)。主动脉及双侧肾动脉计算机体层摄影血管造影(CTA)未见明显异常。颅脑CT及胸部CT

平扫未见异常。眼底照相示双眼底可见明显出血或渗出。双眼造影示双眼高血压视网膜病变。双眼光学相干断层扫描:双眼视盘水肿,乳斑束间外层视网膜点团状高反射信号,遮蔽其下组织反射信号。院内眼科会诊诊断双眼高血压视网膜病变。患者病史特点:持续重度高血压,低血钾伴肾性失钾,高 PRC,高 PAC,立位后肾素和醛固酮水平进一步升高,服用卡托普利后血压、PAC 下降,PRC 水平无明显变化;影像学检查提示左肾占位、双肾上腺未见异常、双肾动脉 CTA 未见异常,合并高血压眼底病变、高血压肾损害。初步诊断考虑 JGCT 可能性大,高血压眼底病变(双眼),高血压肾损害。治疗:术前给予硝苯地平缓释片 20 mg,每日 1 次,卡托普利 25 mg,每日 3 次,螺内酯 20 mg,每日 3 次降压,氯化

钾缓释片 1g,每日 3 次补钾,血压控制在 130/80 mmHg 以下,血钾控制在 4 mmol/L 左右。给予机器人辅助后腹腔镜下左肾部分切除,大体标本可见肿瘤位于左肾实质内,切面见一结节样肿物,大小约 1.0 cm × 1.0 cm × 0.7 cm,灰白色,实性,质地中等,与周围肾组织分界不清楚。病理诊断:(左)肾小球旁器细胞瘤,大小 1.0 cm × 1.0 cm × 0.7 cm,肾实质断端未见肿瘤,免疫组化染色结果:CD34(+),Syn(+),vimentin(弱+),SMA(部分+),Ki-67 增殖指数 5%,肾素、CD117 和 CgA 均阴性,特殊染色结果:PAS 染色(+)。术后患者血压波动在 110 ~ 125/60 ~ 80 mmHg,血钾水平 3.6 ~ 4.6 mmol/L,肾素、醛固酮浓度恢复正常。



A



B



C

注:A,肾 MRI 平扫检查肿瘤在 T_1 上呈等信号;B,肾 MRI 平扫检查肿瘤 T_2 上呈略低信号;C,肾 MRI 增强扫描检查肿瘤皮质期未见明显强化,大小约 1.2 cm × 1.4 cm,边缘清楚

图 1 患者肾脏 MRI 平扫和增强扫描

2 讨论

JGCT 患者由于血压水平高且难以控制,血管活性物质分泌增多,可出现严重的靶器官损害和心血管疾病,因此,早期诊断对避免靶器官损害和过度治疗至关重要。JGCT 是源于肾脏球旁细胞的肿瘤,球旁细胞可合成、储存肾素并通过胞吐作用使肾素进入血液循环,通过肾素-血管紧张素-醛固酮系统的作用,调节机体的血压、血容量和电解质的平衡。因此,产生肾素的肿瘤患者通常表现出盐皮质激素过多的临床特征^[11],包括年轻起病的高血压,难治性高血压,低钾血症,代谢性碱中毒,头疼,乏力,肌无力等。

JGCT 作为一种罕见的继发性高血压病因,应与其他继发性高血压进行鉴别。在适当的临床条件下测量 PRC 和 PAC。依据 PRC 和 PAC 水平患者可分为三个病因亚组^[11]:原发性醛固酮增多症(低肾素,高醛固酮)、继发性醛固酮增多症(高肾素,高醛固酮)和盐皮质激素增多症(低肾素,低醛固酮)。根

据 PRC 和 PAC 的测量本例患者可归入继发性醛固酮增多症。排除肾素水平升高的常见原因,如肾动脉狭窄、主动脉缩窄和肾实质病变等^[12-13]。一旦排除了继发性醛固酮增多症的常见情况,就需要考虑罕见原因,如 JGCT。一些 JGCT 患者的肾素水平可能增加不明显,此时需要联合肾素-醛固酮功能试验与原发性醛固酮增多症鉴别^[10],如肾素-醛固酮卧位试验和卡托普利试验,原发性醛固酮增多症也可出现高血压、低血钾、血醛固酮水平升高等表现,但肾素水平低于正常,原发性醛固酮症患者立位时 PRC 有轻度升高,PAC 上升并超过正常人。JGCT 由于站立位所引起的 PRC 升高使 PAC 明显升高。

影像学检查可协助 JGCT 的定位诊断,大多数 JGCT 病例可以通过 CT 检查确定位置。对于 CT 检查误认为囊肿或小肿瘤,MRI 能更好地鉴别^[14-15]。JGCT MRI 在 T_1 为等信号或低信号肿块,在 T_2 为低强度、等强度或高强度肿块,增强扫描强化不明显^[14]。本例患者肾脏 MRI 示左肾中部类圆形低强

化肿块,肾脏 CT 未发现占位病变。

JGCT 最终诊断取决于病理特征,组织学上,肿瘤由卵圆形或多角形细胞组成,肿瘤细胞可呈片状或梁索状排列,也有排列成管状或乳头状报道,细胞质呈颗粒状,嗜酸性,糖原染色或 Bowie 染色阳性^[5,10]。该病诊断可通过细胞质中的肾素免疫反应来确定,但肾素的免疫表达也可以在其他肾肿瘤观察到,如 Wilms 瘤、肾细胞癌和肾嗜酸细胞瘤^[1,6]。免疫组化标记 CD34、vimentin、Syn 呈弥漫阳性,CD117 和平滑肌抗体(smooth muscle antibody, SMA)不同程度阳性可协助诊断^[16],本例免疫组织化学结果 CD34、vimentin、Syn 阳性, SMA 部分阳性,与上述免疫表型基本一致。

确定诊断 JGCT 后,外科手术切除是首选治疗,保留肾单元肾部分切除术是一种可行且有效的治疗方法,可最大限度地保留肾功能并能治愈高血压^[6]。患者手术前应控制其血压和维持血流动力学的稳定性,肾素-血管紧张素-醛固酮系统阻断剂是控制血压的最佳方法^[11,17],多数病人术后血压、血钾、肾素和醛固酮水平恢复正常,随访期内未见肿瘤复发和转移^[18]。本研究患者术前给予相应降压及补钾对症处理,术中血流动力未出现明显波动,术后患者血压、血钾、肾素、醛固酮水平恢复正常,随访 1 年 2 个月患者未出现肿瘤复发及转移。

综上所述,JGCT 是一种继发性高血压的罕见病因,可出现严重靶器官损害。当年轻患者出现高血压和低钾血症、肾素和醛固酮水平升高的临床特征时,应考虑到 JGCT 的可能。手术切除可使患者高血压治愈或至少显著改善。虽然大多数病例表现为肾脏的良性肿瘤,但有少许个案报道 JGCT 有复发、转移和侵犯血管情况,术后需长期随访。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Inam R, Gandhi J, Joshi G, et al. Juxtaglomerular cell tumor: reviewing a cryptic cause of surgically correctable hypertension [J]. *Curr Urol*, 2019, 13(1): 7-12. DOI: 10.1159/000499301.
- [2] Sakata R, Shimoyamada H, Yanagisawa M, et al. Nonfunctioning juxtaglomerular cell tumor [J]. *Case Rep Pathol*, 2013, 2013: 973865. DOI: 10.1155/2013/973865.
- [3] Robertson PW, Klidjian A, Harding LK, et al. Hypertension due to a renin-secreting renal tumour [J]. *Am J Med*, 1967, 43(6): 963-976. DOI: 10.1016/0002-9343(67)90256-2.
- [4] 余振球, 王锦纹, 马琳琳. 肾球旁细胞瘤 110 例诊断资料汇总分析和典型病例介绍 [J]. *中华高血压杂志*, 2018, 26(7): 693-697. DOI: CNKI; SUN; ZGGZ. 0. 2018-07-031.
- [5] Wang F, Shi C, Cui Y, et al. Juxtaglomerular cell tumor: clinical and immunohistochemical features [J]. *J Clin Hypertens (Greenwich)*, 2017, 19(8): 807-812. DOI: 10.1111/jch.12997.
- [6] Liu K, Wang B, Ma X, et al. Minimally invasive surgery-based multidisciplinary clinical management of reninoma: a single-center study [J]. *Med Sci Monit*, 2019, 25: 1600-1610. DOI: 10.12659/MSM.913826.
- [7] Hagiya A, Zhou M, Hung A, et al. Juxtaglomerular cell tumor with atypical pathological features: report of a case and review of literature [J]. *Int J Surg Pathol*, 2020, 28(1): 87-91. DOI: 10.1177/1066896919868773.
- [8] Duan X, Bruneval P, Hammadeh R, et al. Metastatic juxtaglomerular cell tumor in a 52-year-old man [J]. *Am J Surg Pathol*, 2004, 28(8): 1098-1102. DOI: 10.1097/01.pas.0000126722.29212.a7.
- [9] Shera AH, Baba AA, Bakshi IH, et al. Recurrent malignant juxtaglomerular cell tumor: a rare cause of malignant hypertension in a child [J]. *J Indian Assoc Pediatr Surg*, 2011, 16(4): 152-154. DOI: 10.4103/0971-9261.86876.
- [10] Gu WJ, Zhang LX, Jin N, et al. Rare and curable renin-mediated hypertension: a series of six cases and a literature review [J]. *J Pediatr Endocrinol Metab*, 2016, 29(2): 209-216. DOI: 10.1515/jpem-2015-0025.
- [11] Hommos MS, Schwartz GL. Clinical value of plasma renin activity and aldosterone concentration in the evaluation of secondary hypertension, a case of reninoma [J]. *J Am Soc Hypertens*, 2018, 12(9): 641-643. DOI: 10.1016/j.jash.2018.06.001.
- [12] Boddi M. Renal ultrasound (and doppler sonography) in hypertension: an update [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2017, 956: 191-208. DOI: 10.1007/5584_2016_170.
- [13] Herrmann SMS, Textor SC. Diagnostic criteria for renovascular disease: where are we now? [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2012, 27(7): 2657-2663. DOI: 10.1093/ndt/gfs254.
- [14] Faucon AL, Bourillon C, Grataloup C, et al. Usefulness of magnetic resonance imaging in the diagnosis of juxtaglomerular cell tumors: a report of 10 cases and review of the literature [J]. *Am J Kidney Dis*, 2019, 73(4): 566-571. DOI: 10.1053/j.ajkd.2018.09.005.
- [15] Karlo CA, Kou L, Di Paolo PL, et al. Renal cell carcinoma: a nomogram for the CT imaging-inclusive prediction of indolent, non-clear cell renal cortical tumours [J]. *Eur J Cancer*, 2016, 59: 57-64. DOI: 10.1016/j.ejca.2016.02.012.
- [16] 董方, 商建峰, 贺晨宇, 等. 肾素瘤 1 例并文献复习 [J]. *临床与实验病理学*, 2018, 34(7): 787-789. DOI: 10.13315/j.cnk.cjcep.2018.07.020.
- [17] Rosei CA, Giacomelli L, Salvetti M, et al. Advantages of renin inhibition in a patient with reninoma [J]. *Int J Cardiol*, 2015, 187: 240-242. DOI: 10.1016/j.ijcard.2015.03.280.
- [18] Haab F, Duclos JM, Guyenne T, et al. Renin secreting tumors: diagnosis, conservative surgical approach and long-term results [J]. *J Urol*, 1995, 153(6): 1781-1784. DOI: 10.1016/s0022-5347(01)67304-x.

(收稿日期: 2020-08-27)

(本文编辑: 王连弟)