

BENIGNÍ NÁDORY LEDVIN

MUDr. Alexandr Lamla, MUDr. Jaroslav Perníčka

Urologická klinika FN Olomouc

Benigní nádory ledvin nepatří mezi nejčastější novotvary. Předoperační stanovení exaktní diagnózy je svízelné pro klinickou a radiologickou podobu s karcinomem. Při ultrasonografickém vyšetření a výpočetní tomografii nejsou přítomny charakteristické známky benigní léze, až histologické vyšetření odhalí původ nádoru. Článek poskytuje základní informace o klasifikaci, charakteristikách a léčbě benigních nádorů ledvin.

Klíčová slova: onkocytom, angiomyolipom, benigní nádory ledvin.

BENIGN RENAL TUMORS

Benign renal tumors are not frequently. Preoperative diagnosis is often difficult as they can mimic renal cell carcinoma clinically and radiologically. They often have not characteristics features on ultrasound and computed tomography scanning which may enable their diagnosis preoperatively. Only histological examination will develop benign tumor. This article includes basic informations about characteristics, therapy and a new classification of renal benign tumors.

Key words: oncocyoma, angiomyolipoma, benign tumors.

Klasifikace

Benigní nádory ledvin mohou být epitelové, mezenchymové a smíšené. Parenchymové nádory ledvin upravuje Heidelbergská klasifikace, podle které do této skupiny patří papilární renální adenom, renální onkocytom, metanefrický adenom a adenofibrom. Cystický nefrom je pak již dosti vzácný. Mezi mezenchymové nádory patří angiomyolipom, nádor z iuxtaglomerulárních buněk ledviny a medulární fibrom. Vysloveně vzácné mezenchymové nádory jsou leiomyom, hemangiom, lyfngiom, lipom, fibrózní nádor. Smíšené benigní epitelové a stromální nádory jsou zcela ojedinělé. Bylo popsáno i několik primárních renálních feochromocytomů. Pro přehlednost jsou nejčastější typy benigních nádorů uvedeny v tabulce 1.

Benigní epitelové nádory

Renální onkocytom (RO)

Onkocyt jako buňka obsahující ve své cytoplazmě převážně mitochondrie byl popsán Jaffym již v r. 1932 (13). Renální nádor z onkocytárních buněk pak byl představen Zippelem v r. 1942, přičemž uznání renálního onkocytomu jako samostatné jednotky spadá do r. 1976, o což se zasloužili Klein a Valensi. Velký obsah mitochondrií v cytoplazmě je u onkocytomu natolik typický, že jej lze využít v diferenciální diagnostice (7). Onkocyty se však mohou nacházet v nejrůznějších orgánech (plic, slinivka, nadledviny, štítná žláza), proto je na místě používat termín renální onkocytom. V literatuře se můžeme setkat s těmito synonymy: proximální tubulární adenom, mitochondriom, renální oxyfilní adenom.

Tabulka 1.

Epitelové benigní nádory	Mezenchymové benigní nádory
• renální onkocytom	• angiomyolipom
• renální papilární adenom	• nádor z iuxtaglomerul. buněk
• metanefrický adenom	• medulární fibrom
• metanefrický adenofibrom	
• cystický nefrom	

Renální onkocytom tvoří kolem 3–5 % nádorů ledvin, poměr žen a mužů je 2,5:1, průměrná velikost je 3,2 cm, největší popsáný RO měl 20 cm v průměru (14). Výskyt může být unilaterální, ale i bilaterální či bilaterální multifokální. Onkocytomatózou pak nazýváme stav, kdy jsou obě ledviny vyplněny mnohočetnými onkocytomy (14). Ačkoliv byly tendence RO dále dělit na formy s různým stupněm maligního potenciálu (19), všeobecně dnes převládá názor, že se jedná o nádor jednoznačně benigní (10). Všechny takzvané „maligní“ RO byly nejspíše granulárními variantami konvenčního renálního karcinomu či chromofóbního karcinomu (14). Makroskopicky je RO dobře ohraničený, opouzdřený nádor, často s vyvinutou pseudokapsulou. Mahagonová barva, solidní, homogenní vzhled bez nekróz a centrální hvězdovitá jizva doplňují makroskopickou charakteristiku tohoto nádoru.

Klinická symptomatologie bývá chudá. Jen zřídka se RO projeví klasickou trias, typickou pro maligní parenchymové nádory (hematurie, bolesti, hmatný nádor). Oproti tomu se RO může manifestovat úbytkem hmotnosti výraznou anemizací či anemickým syndromem (19).

V diagnostice ledvinových expanzí je na prvním místě ultrasonografie (USG). Asi 2/3 všech nádorů ledvin je v současnosti odhaleno náhodně při USG vyšetření indikované z nejrůznějších důvodů. Většinou nalézáme kulovitou, dobře ohraničenou, homogenní, iso či hypoechogenní z ledviny vycházející expanzi (obrázek 1). Výpočetní tomografii (CT) pak upřesníme ultrazvukový nález (obrázek 2, 3), avšak ani CT nám neposkytne informace, podle nichž bychom mohli soudit na RO (8). Renovazografii (AG) dříve indikovanou před zvažováním záchovným výkonem, v současné době provádíme zřídka. Své opodstatnění může mít v případech, kdy na RO myslíme, nebo se jedná o nádor bilaterální, nádor ledviny solitární, podkovovité (11) či jinak změněné. Angiograficky je RO typický těmito znaky:

1. hvězdovitou konfigurací přírodních cév
2. homogenní kapilární nefrogramovou fází

3. projasněným okrajem tumoru, což je způsobeno ostrým ohraničením nádoru a fibrózním pouzdrém
4. nepřítomností jednoznačné patologické vaskularizace nádoru (8, 14).

Magnetická rezonance nám neřekne víc než CT, vylučovací urografie, pokud je indikována z jiných důvodů, nás upozorní na expanzi. Biopsii tenkou jehlou můžeme provést při hraniční indikaci záchovného výkonu.

Léčba je výlučně chirurgická a spočívá v nefrektomii nebo záchovných výkonech (existence tumoru, resekce ledviny). Indikace konkrétního výkonu pak záleží na velikosti tumoru, jeho lokalizaci, četnosti, zda-li se tumor nachází jednostranně či oboustranně, nebo se vyskytuje na anatomicky či funkčně solitární ledvině. Musíme však mít na paměti, že zobrazovacími vyšetřeními získáme jen známky nepřímé, že pouze histologie nám s konečnou platností objasní povahu expanzivního procesu. (Byly dokonce popsány případy renálních karcinomů rostoucích přímo uvnitř masy RO (14)).

Papilární renální adenom (PRA)

Definice, charakteristika

Podle pitevnických nálezů lze zjistit, že papilární renální adenomy jsou nádory latentní a představují náhodný pitevnický nález dokonce jsou častější než všechny ostatní renální nádory dohromady nebo se nacházejí společně s papilárními karcinomy ledvin. Mohou být solitární, ale též i bilaterální a mnohočetné. Jejich miliární výskyt v ledvině je nazýván renální adenomatózou. Charakteristicky se PRA nacházejí těsně pod kapsulou ledviny a jejich průměr činí cca 1 mm. V některých klasifikacích se PRA označují pouze tumory menší než 5 mm (14).

Symptomatologie, diferenciální diagnostika

Klinické projevy PRA nemá. Histologická diagnostika naznačuje, že o chování nádoru nerozhoduje velikost, ale sekvence genetických alterací. PRA vykazují trizomii 7 a 17 a ztrátu Y chromozomu. V případě trizomie chromozomů 13, 20 a/nebo 12 se nejedná o PRA, ale o papilární renální karcinom (14).

Metanefrický adenom (MA)

Poprvé byl popsán v r. 1979 Bovem. Metanefrický adenom je 2× častější u žen, může se vyskytnout v každém věku. Mívá různou velikost, nejčastěji 3–6 cm, bývá dobře ohraničený bez pouzdra, na řezu je žluté až šedé barvy, konzistence je různá. Až u 1/5 mohou být kalcifikace, častým nálezem jsou krvácení a nekrózy. Dosahuje velikosti až 15 cm v průměru (9).

Až v 1/2 případů je MA **diagnostikován náhodně**, může se však projevit klasickou trias, polycytémií nebo polycytémií s Willebrandovou chorobou (9). Nemá typické USG ani CT znaky, proto bývá diagnóza stanovena až histologem. Z toho vyplývá, že se na něj vztahuje pouze chirurgická léčba podle obecných zásad léčby nádorů ledvin.

Metanefrický adenofibrom

Jak již z názvu plyne, jedná se o složený nádor s epitelovou a stromální složkou. Věk postižených je v průměru 16 let (1,5–36), projevuje se polycytémií, hematurií či hypertenzí. Léčba je výlučně chirurgická.

Kortikální adenom

Ve starších (2, 17), ale kupodivu i v novějších (12, 15) publikacích, celkem hojně popisovaný kortikální adenom

Obrázek 1.



Obrázek 2.



Obrázek 3.



(KA) podle současných znalostí *neexistuje*. V Heidelbergské klasifikaci o něm není zmínka. I když se v době všeobecného uznání této jednotky již vědělo, že se KA klinicky, histologicky ani imunohistochemicky neodlišuje od renálního karcinomu, byl tento termín obecně přijímán. O malignitě rozhodovala velikost nádoru, kdy do velikosti 2–3 cm byl nádor považován za benigní.

Benigní mezenchymové nádory

Angiomyolipom (AML)

Historie, definice, charakteristika

Angiomyolipom je nejčastější mezenchymový nádor ledviny (5). Poprvé byl tento termín použit Grawitzem již v r. 1900, donedávna byl tento tumor považován za hamartom, ale Green v r. 1996 prokázal jeho klonální původ (14). Z názvu je patrné, že nádorová masa se skládá zejména z krevních cév, hladké svaloviny a tukové tkáně. Ačkoliv se jedná o nádor veskrze benigní, bylo popsáno maligní zvrhnutí (17). Dále se objevily kazuistiky popisující šíření AML do dolní duté žíly, do pravé srdeční komory (5) a dokonce i postižení lymfatických uzlin. V posledním případě se jednalo spíše o multifokální výskyt AML než jeho metastazování. Složitost problematiky jen potvrzují případy AML přerůstajících ledviny až k bránici s infiltrací stěny tlustého střeva a adventicie aorty. Byl taktéž zaznamenán multifokální výskyt AML v játrech, slezině, vagině, tubách a stěně břišní (14). Vzhledem k histologickým a makroskopickým odlišnostem byly definovány tzv. atypické angiomyolipomy (4) a maligní epitelioidní angiomyolipomy (3). Vzhled AML na řezu závisí od poměrného zastoupení tukové tkáně, hladké svaloviny a ložisek krvácení. Typický AML je na řezu žlutý až růžový, místy tmavě červený, prokrvácený.

Diagnóza tuberózní sklerózy (TS) je téměř patognomická pro přítomnost AML. Na Mayo klinice bylo zjištěno, že 47 % pacientů s TS mělo AML, 71 % z nich bylo bilaterálních a 87 % multifokálních (5). U pacientů s TS byly AML často bilaterální, mnohočetné, malé a asymptomatické. U pacientů bez TS byly AML unilaterální, rozsáhlé a symptomatické (17, 18). Z diagnostického pohledu je nutno vyzdvihnout kritéria pro diagnózu TS (tabulka 2).

Tuberózní skleróza se klinicky obvykle manifestuje tzv. Vogtovou triádou, která představuje mentální retardaci, epileptické záchvaty a faciální angiofibromy (5).

Poměr žen a mužů s AML je cca 4,5:1. Průměrný věk v době diagnózy je 35 let u pacientů s TS, 45–55 let u pacientů bez TS. Velikost AML je různá, výjimkou nejsou 15 cm a větší nádory. Co se prevalence týče, je vyšší než u konvenčního renálního karcinomu (14).

Jak bylo zmíněno výše, spočívá přítomnost a intenzita **klinických projevů** AML v jeho eventuální asociaci s TS. Častěji se tedy manifestují AML u pacientů bez TS (18). Dalším kritériem pro přítomnost klinických projevů a komplikací je velikost nádoru. Až 77 % lézí menších než 4 cm v průměru je asymptomatických (18). Naopak je

Tabulka 2. (5)

Přítomnost jednoho z těchto znaků je diagnostická:	Přítomnost dvou z těchto znaků je diagnostická, jednoho je podezřelá:
• mnohočetné renální AML	• mnohočetné renální tumory
• gliální uzly v subependymu	• plicní lymfangiomatóza
• retinální hamartomy	• kardiální rhabdomyom
• faciální angiofibromy	• příbuzný s tuber. sklerózou
• tuber v cerebrálním kortexu	• CNS: infantilní spasmy, kalcifikace, hypomyelinizace
• fibrózní plaky ve vlasaté části hlavy nebo na čele	• kůže: hypomelanotické makuly, šangrénové skvrny
• unguální fibromy	

symptomatických až 80 % AML větších než 4 cm (5, 6). Nejčastějšími příznaky jsou bolesti břicha a boku (50 %), hematurie (20 %) a hmatný nádor (10 %). Z dalších projevů to je tzv. malá trias (hypertenze, febrilie, varikokéla) (5). K renálnímu selhání dochází asi u 15 % nemocných. extenzivně roustoucí AML může způsobit trávicí či dechové potíže. Jako Wunderlichův syndrom je nazýváno rozsáhlé krvácení do retroperitonea způsobené rupturou fragilních cév nebo parenchymu nádoru samotného (5, 14).

Na méně obvyklou lézi ledviny nás upozorní ultrasonografie. Na USG nacházíme hyperechogenní ložisko bez akustického stínu (obrázek 4) (8, 15). Echogenita je dána přítomností tukové a cévní složky AML, přičemž výsledný obraz je závislý na poměrném zastoupení jednotlivých složek. Větší procento hladké svaloviny a přítomnost krvácení v nádoru může na USG působit dojmem renálního karcinomu. Při CT vyšetření je AML „prozrazen“ (5) přítomností tukové složky (8, 15, 18), kdy denzita dosahuje záporných hodnot kolem -30 Hounsfieldových jednotek (obrázek 5, 6). Pravděpodobnost správné diagnózy AML značně zvyšuje kombinace USG a CT (16). Předoperační diagnóza však nebývá vždy 100% a pro ilustraci uvádíme tabulku 3 s nálezy 6 nemocných z kazuistik.

Léčba AML musí být individuální. U symptomatických a větších nádorů volíme chirurgickou léčbu (od

Obrázek 4.



záchovných výkonů až po ablační), u menších (do 3 cm) a asymptomatických volíme spíše konzervativní postup a sledování pomocí USG a CT (18). Při jakýchkoliv odlišnostech a nejasnostech při USG a CT vyšetření operujeme. Samozřejmě musíme brát v úvahu multifokální a oboustranný výskyt AML.

Nádor z juxtaglomerulárních buněk ledviny (NJB)

Tento nádor byl poprvé popsán Robertsonem v r. 1967 a termín NJB byl o ro k později použit Kiharou v r. 1968 (14). Nádor je vždy unilaterální, solitární, vzniká z buněk juxtaglomerulárního aparátu ledviny, produkuje renin a jeho průměrná velikost je 3 cm. Poměr mužů a žen je 2:1, do roku 2000 bylo popsáno 70 případů.

Pro tento nádor je patognomická produkce reninu. Téměř všichni postižení měli hypertenzi, hyperreninémii a hypokalémii, jedenkrát byla popsána elevace erythropoetinu a erytrocytóza (14). Léčba je výlučně chirurgická, pro obtížnou detekci nádoru v ledvině většinou ablační. Po výkonu se tlak normalizuje.

Obrázek 5.



Literatura

1. Baše J. Bilaterální multifokální onkocyty ledviny. Rozhl. Chir., 75, 1996; 12: 573-575.
2. Bellgrun A, deKernion JB. Renal Tumors. Walsh, et al., Campbell's Urology, Sixth ed., WB Saunders Comp., 1982; 1055-1062.
3. Cibas ES, Goss GA, Kulke MH, Demetri GD, Fletcher ChDM. Malignant Epitheloid Angiomyolipoma. Am. J. Surg. Pathol., 2001; 25 (1): 121-126.
4. Delgado R, de Leon Bojorge B, Albores-Saavedra J. Atypical Angiomyolipoma of the Kidney. Cancer, 1998; 83: 1581-1592.
5. Eble JN. Angiomyolipoma of Kidney. Seminars in Diag. Pathol., 1998; 15(1): 21-40.
6. Fleischmann J, Huntley HN. Renal Tumors. Krane et al., Clinical Urology. J.B.Lippincot Comp., 1994; 369-371.
7. Hes O, Michal M, Šulc M, Podlaha M, Zámečník M, Čuřík R, Mičulka P, Neubauer L, Kinkor Z, Pavlovský M. Onkocytom ledviny – morfologická variabilita 102 případů. Čes.-slov. Patol., 2001; 37 (2): 51-56.
8. Hoffman DM, Gazelle GS, Seftel AD, Haaga JB, Resnick MI. Atlas of Urologic Imaging. Rose Tree Corporate Center, 1995; 33-37.
9. Hora M, Hes O, Ouda Z, Michal M, Boudová L, Chudáček Z. Metanefrický adenom ledviny – kazuistika a přehled literatury. Čes Urol, 2001; 5: 15-19.
10. Hora M, Ouda Z, Hes O, Michal M, Roušarová M. Onkocytom ledviny – nádor jednoznačně benigní. Čes Urol, 2000; 2: 30-32.

Tabulka 3.

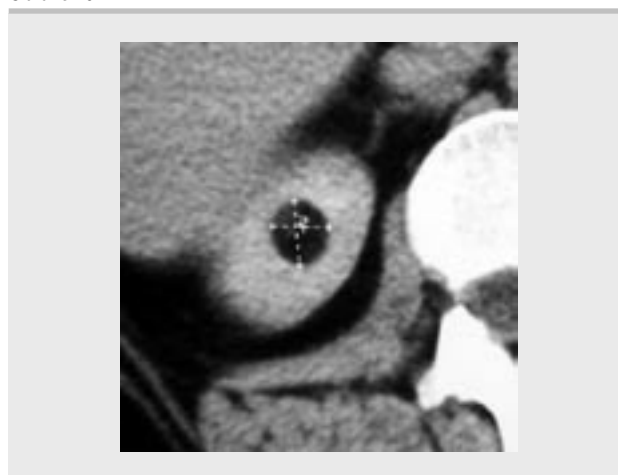
Případ č.	USG nález	CT nález	Předop.dg.
1	Typický	-	RCC
2	Atypický	Atypický	RCC
3	Atypický	Typický	AML
4	Atypický	Typický	RCC vers. AML vers. cysta
5	Typický	Typický	RCC, AML
6	Atypický	Atypický	Perinefritický absces

Pozn.: RCC – Renal Cell Carcinoma

Shrnutí

Nejčastějšími benigními nádory jsou renální onkocytom a angiomyolipom. Vzhledem k dostupnosti USG a CT jsou diagnostikovány relativně včasné, zprvu však bez přesného stanovení jejich povahy jsou pokládány za nádory zhoubné. Teprve operační výkon s histologickým vyšetřením preparátu stanoví exaktní diagnózu. Léčebné postupy zahrnují jak sledování, tak operační výkony záchovné i amputační.

Obrázek 6.



11. Hruban T, Fiala R, Janík M, Záfura F. Onkocytom podkovovité ledviny. Čes Urol, 1999; 4: 13-15.
12. Kawaciuk I. Nádory ledvin. Urologie, HH, 2000; 187-189.
13. Křížanec Š., Vranešič D., Oberman B. Oncocytomas of the Kidney. BJ Urol, 1987; 60: 189-192.
14. Michal M, Hes O, Mukenšnabl P. Nádory ledvin dospělého věku, Euroverlag, 2000; 10-12, 54-79, 98-112.
15. Novák J. Nádory ledvin. Dvořáček a kol., Urologie, ISV Praha, 1998; (suppl.II): 937-939.
16. Pitts WR, Kazam E, Gray G, Vaughan ED. Ultrasonography, Computerized Transaxial Tomography and Pathology of Angiomyolipoma of the Kidney: Solution to a Diagnostic Dilemma. J Urol., 1980; 124: 907-909.
17. Williams R.D., Dreicer R. Renal Parenchymal Neoplasms. Tanagho E.A., McAninch W.J. Smiths General Urology, XIX. ed., Prentice-Hall Intern. Inc., 1995; 372-374.
18. Wong K, Waters CM, Hershman MJ, Kaisary VA, Horner J. Angiomyolipoma of the kidney: a clinical enigma in diagnosis and management. Annals of the Royal College of Surg. Of Engl., 1992; 74: 144-148.
19. Záfura F, Fiala R, Študent V, Perníčka J, Kolombo I, Hrbek J. Onkocytom ledviny jako příčina výrazné anémie. Čes Urol, 1998; 1: 16-17.