

RENÁLNÍ ANGIOMYOLIPOM, HISTOLOGIE, DIAGNOSTIKA A TERAPIE

MUDr. Tomáš Ůrge¹, doc. MUDr. Milan Hora, Ph.D.¹, doc. MUDr. Ondřej Hes, Ph.D.², MUDr. Zdeněk Chudáček³

¹Urologická klinika LF UK a FN Plzeň

²Šiklův patologicko – anatomický ústav, Plzeň

³Radiodiagnostická klinika Bory, Plzeň

Renální angiomyolipom je benigní mezenchymový nádor s incidencí 0,3–3 % operovaných nádorů ledvin, který se často vyskytuje ve spojení s tuberózní sklerózou. Nádor má natolik patognomický obraz na CT (výpočetní tomografie), že lze podle něj stanovit diagnózu. Symptomatologie a komplikace jsou závislé na velikosti nádoru. U velkých či symptomatických nádorů je indikována resekce nádoru, nefrektomie či ablace in situ.

Na Urologické klinice FN Plzeň bylo v letech 1996 až 2004 operováno 612 pacientů s nádorem ledviny. Angiomyolipom byl nalezen u 7 pacientů. Průměrný věk operovaných byl 64 let, poměr žen a mužů 5:2. U 3 pacientů byla přítomna klinická symptomatologie. Nádory byly 2–8 cm velké, u pěti pacientů solitární. Resekce nádoru byla provedena u 3 pacientů, nefrektomie byla provedena dvakrát pro podezření z malignity. Tyto tumory byly zároveň vícečetné, v jednom případě bylo vysloveno podezření na tuberózní sklerózu, ve 2 případech byl angiomyolipom náhodným nálezem při nefrektomii indikované pro jinou diagnózu. U většiny nemocných stanovíme diagnózu podle zobrazení angiomyolipomu na CT. U některých jeho variant však není zobrazení typické, proto indikujeme operační revizi.

Úvod

Renální angiomyolipom je většinou benigní mezenchymový nádor s incidencí 0,3–3 % chirurgicky explorovaných nádorů ledvin (34, 35). V literatuře jsou popisovány dvě varianty. Jedna je spojena s tuberózní sklerózou, u které se angiomyolipom vyskytuje až v 80 % (34, 35). V těchto případech je angiomyolipom většinou vícečetný, bilaterální, symptomatický, bez mužské či ženské predominance. Druhou variantu představuje sporadická forma angiomyolipomu, většinou asymptomatická, s predominantním výskytem u žen a maximem výskytu ve 4. a 5. deceniu (23). Poměr žen a mužů s angiomyolipomem je přibližně 4,5: 1 (23, 34). Růst angiomyolipomů je pravděpodobně ovlivněn hormonálně, což lze soudit z jejich zrychleného růstu během těhotenství. U dětí s tuberózní sklerózou je možné angiomyolipom vidět běžně, zatímco u dětí bez tuberózní sklerózy je vzácný. Byl popsán i kongenitální případ angiomyolipomu (34).

Soubor, metodika

Na Urologické klinice FN Plzeň bylo v letech 1996 až 2004 odoperováno 612 pacientů s nádorem ledviny. Angiomyolipom byl histologicky prokázán u 7 pacientů (1,1 %), poměr žen a mužů: 5:2. Tito pacienti jsou dále podrobně zhodnoceni.

Výsledky

Průměrný věk operovaných byl 64 let (49–77 let). U třech pacientů (43%) byla přítomna klinická symptomatologie. Vždy to byla bolest lokalizovaná do oblasti ledviny či epigastria, kde imitovala obtíže při cholecystolitíaze. Jedna nemocná měla současně hematurii. U zbylých 4 pacientů (57%) šlo o náhodné nálezy. Ultrasonografie byla indikována u 5 pacientů, CT vyšetření bylo provedeno u všech nemocných. Při nejjasnostech

v interpretaci CT či USG obrazu (u 2 pacientů z devadesátých let) byla provedena renovasografie. Tumory byly u 5 pacientů solitární, 2 až 8 cm velké (průměrně 4,5 cm), lokalizované nejčastěji mediorenálně (3 případy), horním či dolním pólu ledviny (po 1 případu) nebo v renálním sinu za ledvinou pánevníkou (1 případ). Translumbální resekce nádoru byla provedena u 3 pacientů. Translumbální nefrektomie byla provedena dvakrát pro podezření z malignity, tyto tumory byly zároveň vícečetné (obrázek 1). V jednom případě bylo vysloveno podezření na tuberózní sklerózu. Tento pacient měl v klinickém nálezů popsány typické kožní léze, tyto ale nebyly odstraněny a tudíž histologicky vyšetřeny. Ve 2 případech byl angiomyolipom náhodným nálezem při nefrektomii z jiné indikace.

Diskuze

Angiomyolipom je nejběžnější mezenchymový nádor ledviny, složený z abnormálních krevních cév, hladkého svalu, a tuku (obrázek 2), s prevalencí 13 případů na 10 000 dospělých nemocných. Většina angiomyolipomů menších než 4 cm je asymptomatická. Větší angiomyolipomy se prezentují bolestí v bedru, hematurií, palpační rezistencí v břiše a někdy i nevysvětlitelnou hypertenzí a horečkami (30). Jako Wunderlichův syndrom je nazýváno rozsáhlé krvácení do retroperitonea způsobené rupturou fragilních cév nádoru samotného (23). Průměrný věk pacientů v době diagnózy bývá 35 let u pacientů s tuberózní sklerózou a 45–55 let u ostatních pacientů (8).

Typický angiomyolipom se chová benigně. V literatuře je ale popsáno asi 20 případů šíření se angiomyolipomů do venózního systému ledviny, renálních žil, někdy i do vena cava inferior a vzácně až do pravé síně srdeční (10, 21, 37). Asi 40 případů angiomyolipomů mělo též ložiska nádorů v přileh-

lých uzlinách (20). Tato ložiska angiomyolipomů nelze považovat za metastázy, ale za multifokální výskyt angiomyolipomů, které se i v uzlinách chovají zcela benigně. Dále byly popsány případy mnohočetného výskytu angiomyolipomů v orgánech dutiny břišní ve spojení i bez spojení s tuberózní sklerózou (slezina, játra, přední stěna břišní, vagina, vejcovod). Dále existují zmínky o angiomyolipomech Gerotovy fascie a ureteru (28).

Histologickou charakteristiku renálního angiomyolipomu poprvé popsal Grawitz v roce 1900 (11). Renální angiomyolipom je klonální novotvar (12), patří do rodiny novotvarů odvozených z perivaskulárních epiteloidních buněk (3, 38). Perivaskulární epiteloidní buňky mohou kromě angiomyolipomu dávat vznik i jiným tumorům jako například lymfangioleiomyomatóze, světlóbuněčnému tumoru plic, pankreatu a lig. teres hepatis (15, 27). Tyto nádory jsou dnes řazeny do skupiny tzv. PECOMů (perivascular epithelial cells) pro svůj původ právě v perivaskulárních epiteloidních buňkách. Imuno-histochemicky byla zaznamenána pozitivní reakce epiteloidních buněk a vřetenobuněčných elementů s „melanocytárním markerem“ HMB 45 (3, 15).

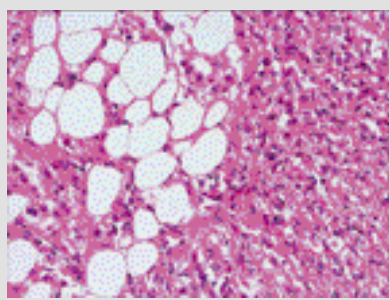
Angiomyolipom může být vzácně složen převážně z tlustostěnných cév a může tak připomínat spíše vaskulární malformaci. Nebo je zcela z hladké svaloviny a lymfatických cév a je tak morfologicky identický s lymfangioleiomyomatózou plic (27). Převažuje-li lipomatózní složka, angiomyolipom se může podobat liposarkomu. Skládá-li se převážně z hladké svaloviny, podobá se leiomyomu (16) (obrázek 3).

Angiomyolipom, který se skládá z poměrně velkých epiteloidních buněk podobných hladké svalovině (jsou mírně atypické nebo mohou být i značně pleomorfny) a z buněk s eozinofilní cytoplazmou, byl popsán v minulosti jako renální epiteloidní oxy-

Obrázek 1. Ledvina postižená vícečetným angiomyolipomem u pacienta se susp. tuberozní sklerózou

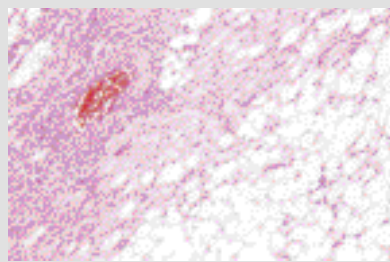


Obrázek 4. Epiteloidní angiomyolipom, který se skládá z poměrně velkých epiteloidních buněk podobných hladké svalovině a z buněk s eozinofilní cytoplazmou



filní nádor a později přejmenován na epiteloidní angiomyolipom (obrázek 4). Epiteloidních AML je popsáno relativně málo, mají tendenci k agresivnějšímu chování (9, 25). Takovéto angiomyolipomy

Obrázek 2. Angiomyolipom je nejběžnější mezenchymální nádory ledviny, složený z abnormálních krevních cév, hladkého svalu, a tuku



Obrázek 5. Hyperechogenní ložisko angiomyolipomu na USG zobrazení



se snadno zamění s karcinomem, protože mohou obsahovat četné mitózy i ložiska nekrotizace (20, 27).

V současné době je diagnostika angiomyolipomu založena především na neinvazivních zobrazovacích metodách – sonografii, výpočetní tomografii (CT) a nukleární magnetické rezonan-

Obrázek 3. Ledvina postižená angiomyolipomem tvořeným převážně hladkou svalovinou

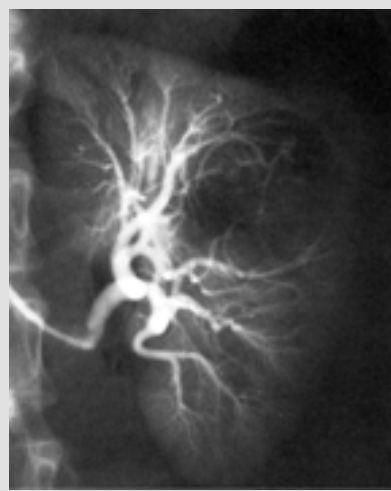


Obrázek 6. Při CT vyšetření lze denzity odpovídající tukové tkáni většinou diferencovat. Dále je možno nalézt denzity odpovídající svalové tkáni, cévám a hemoragiím. Po nitrožilní aplikaci kontrastní látky se sytí komponenty neobsahující tuk



ci (NMR) (4). Správný diagnostický algoritmus zobrazovacích metod obsahuje na prvním místě využití ultrazvuku (obrázek 5) pro jeho senziti-

Obrázek 7. Angiografie není při určování druhové diagnostiky přínosná a pro svoji invazivnost není z těchto důvodů indikována. Může však být přínosem pro operátora při plánování resekce ledviny



vitu a v neposlední řadě i dostupnost, příznivou cenu a neinvazivnost. Power-dopplerovská ultrasonografie (PDUS) s barevným mapováním výrazně zlepšila posouzení vaskularity renálních expanzí proti ultrasonografii v šedé škále (B-modus) – zobrazení neoplastických cév tumoru až u 59 % vyšetřovaných, proti 32 % nemocných při použití B módu (26). Kombinace B módu a PDUS vykazuje ještě vyšší přesnost (v 78 % průkaz expanze) nezávisle na podání kontrastní látky.

Angiomyolipom obsahuje různé množství tuku (až na cca 5 % vzácnějších angiomyolipomů, u kterých není žádná tuková složka detekovatelná). Proto při CT vyšetření (obrázek 6) lze denzitu odpovídající tukové tkáni většinou diferencovat. Dále je možno nalézt denzitu odpovídající svalové tkáni, cévám a hemoragiím. Po nitrožilní aplikaci kontrastní látky se sytí komponenty neobsahující tuk. Ačkoliv diagnóza pomocí CT je snadná a velice specifická, mohou vzniknout rozpaky nebo omyly při odlišení od liposarkomů, případně lipomů (34).

Magnetická rezonance (MR) je využitelná zejména pro nejasné nálezy expanzí neklasifikovatelných při ultrasonografii nebo CT vyšetření. Dále u nemocných s alergií na běžné kontrastní látky nebo jako metoda volby pro určení kraniální hranice žilní nádorové trombózy. Rutinní sekvence snímků bez kontrastní látky nemají dostatečnou specifitu nebo senzitivitu pro posouzení charakteru renální expanze. Po intravenózním podání kontrastní látky (gadoliniové cheláty) ukazuje angiografická MR v T1 modu přesvědčivě vaskularitu expanze ledviny. Vysoký kontrast vyšetření je informativnější než na CT zobrazení a dovoluje lépe diferencovat např. mezi benigní komplikovanou cystou a cystickým karcinomem (16, 34). V T2 modu může dokonce vizualizovat pseudopouzdro nádoru.

Angiografie (obrázek 7) není při určování druhové diagnostiky přínosná a pro svoji invazivnost není z těchto důvodů indikována. Může však

být přínosem pro operátora při plánování resekce ledviny (34). V současné době je však již nahrazena neinvazivní angiografií na CT či NMR. Dá se tedy říci, že se jedná o obsolentní metodu a uvádíme ji jen v rámci přehledu.

Standardní léčbou nádorů ledvin je radikální nefrektomie a u indikovaných případů záchranné operační výkony, zejména resekce ledviny, heminefektomie, někdy i enukleace tumoru (13). Variantou jsou tytéž metodiky prováděné dle stejného technologického postupu, ale laparoskopicky nebo retroperitoneoskopicky. V posledních letech se objevují nové ablační metodiky pracující na různém fyzikálním principu. Jsou založené na lokálním působení tepla nebo chladu, které způsobí destrukci tkáně. Nejstarší metodou je kryoablace. Poprvé byla u nádorů ledvin použita v roce 1995 (5, 36). Termální ablací je míněna tepelná destrukce tkáně. Tyto metody používají elektromagnetické (radiofrekvenční ablace (32), mikrovlnná termoterapie (22, 24), laserová intersticiální ablace (6)) či mecha-

nické vlnění (fokusovaný ultrazvuk vysoké intenzity (22)), jejíž energie se ve tkáni mění na teplo (17). V současné době se využívá hlavně radiofrekvence. Další metodiky jsou ve fázi experimentu (17).

Závěr

Renální angiomyolipom je nejčastěji klinicky němý a jedná se většinou o náhodný nález při USG či CT břicha. V současné době je diagnostika angiomyolipomu založena především na neinvazivních zobrazovacích metodách. CT diagnostika je považována za definitivní, protože podle mínění radiologů je CT obraz angiomyolipomu natolik patognomický, že podle něj lze stanovit přesnou diagnózu. Pacienti s angiomyolipomem jsou nejčastěji pouze dispenzarizováni. Pouze při diagnostických rozpacích nebo u symptomatických nádorů a nádorů nad 4 cm operujeme. Vždy dáváme přednost ledvinu šetřícím výkonům (exstirpace, resekce). Do budoucna předpokládáme využití laparoskopie a rozvoj radiofrekvenčních ablačních metod.

Literatura

1. Bissler J, Kingswood J. Renal angiomyolipoma. *Kidney Int* (United States), 2004; 66, 3: 924–934.
2. Blute ML, Malek RS, Segura JW. Angiomyolipoma. Clinical metamorphosis and concept for management. *J Urol*, 1988; 139: 20–23.
3. Bonetti F, Pea M, Martignoni G, et al. Clear cell tumor of the lung is a lesion strictly related to angiomyolipoma – the concept of a family of lesions characterized by the presence of perivascular epithelioid cells (PEC) *Pathology*, 1994; 26: 230–236.
4. DeLuca S, Terrone C, Rossetti R. Management of renal angiomyolipoma: a report of 53 cases. *BJU International*, 1999; 83: 215–218.
5. Delworth MG, Postere LL, Fornage BD, Von Eschenbach AS. Cryotherapy for renal cell carcinoma and angiomyolipoma. *J Urol* 1996; 155: 252–255.
6. Dick E, Joarder R, De Jode M, Vale J, Dedroyc W. Magnetic resonance imaging guided laser thermal ablation of renal tumours. *BJU Int*. 2002; 90: 814–822.
7. Eble JN. Angiomyolipoma of kidney. *Seminars in Diagnostic Pathology J Urol*, 1998; 1: 21–40.
8. Eble JN. Angiomyolipoma of kidney. *Seminars in Diagnostic Pathology*, 1998; 1: 21–40.
9. Eble JN, Amin MB, Young RH. Epithelioid angiomyolipoma of the kidney: A report of five cases with a prominent and diagnostically confusing epithelioid smooth muscle component. *Am J Surg Pathol*, 1997; 21: 1123–1130.
10. Gamé X, Soulié M, Mossouin S, Roux D, Escourrou G, Chevreau Ch, Aziza R. Renal angiomyolipoma associated with rapid enlargement and inferior vena caval tumor thrombus. *J Urol*, 2003; 170: 918–919.
11. Grawitz P. Demonstration eines grossen Angio-Myo-Lipoms der Niere. *Dtsch Med Wochenschr*, 1900; 26: 290.
12. Green AJ, Sepp T, Yates JRW. Clonality of tuberous sclerosis hamartomas shown by non-random X-chromosome inactivation. *Hum Genet*, 1996; 97: 240–243.
13. Heidenreich A, Hegele A, Varga R, Von Knobloch R, Hoffman R. Nephron sparing Surgery for Renal Angiomyolipoma. *Eur Urol*, 2002; 41: 267–273.
14. Hes O, Hora M, Michal M. Nová klasifikace nádorů ledvin dle WHO 2004 – komentovaný přehled. *Urol. listy*, 2004; 2 (3): 40–44.
15. Hes O, Havlíček F, Michal M. Angiomyolipom ledviny s komponentou nádoru z jasných buněk. *Čs. Patol.*, 1999; 35, 3: 94–97.
16. Hora M, Hes O, Chudáček Z, Michal M, Klečka J. Leiomyom ledviny-kazuistika. *Čes. urol.*, 2004; 3: 12–13.
17. Hora M, Hes O, Klečka J. Minimální invazivní ledvinu šetřící metodiky v léčbě nádorů ledvin. *Urologické listy*, 2003; 1: 26–29.
18. Hora M, Hes O, Michal M. Histologické dělení nádorů ledvin dospělých pro klinickou praxi. *Čas. Lék. Čes.*, 2001; 140, 6: 364–369.
19. Hora M, Uda Z, Schejbalová E, Chudáček Z, Mukenšnábl P. Histologické nálezy u nádorů ledvin. *Rozhl. Chir.*, 1997; 1: 9–16.
20. Christiano P, Yang X, Gerber G. Malignant transformation of renal angiomyolipoma. *J Urol*, 1999; 161: 1900–1901.
21. Ito H, Nakashima S, Toma H, Misaki T. Renal angiomyolipoma associated with inferior vena caval and right atrial thrombus. *J Urol*, 1999; 162: 1371–1372.
22. Köhrmann KU, Michel MS, Gaa J, et al. High intensity focused ultrasound as noninvasive therapy for multifocal renal cell carcinoma: case study and review of the literature. *J Urol* 2002; 167: 2397–2403.
23. Lamla A, Pernicka J. Benigni nádory ledvin. *Urolog. pro Praxi*, 2003; 3: 90–93.
24. Marota T, Kawakita M, Obuchi N, et al. Retroperitoneoscopic partial nephrectomy using microwave coagulation for small renal tumors. *Eur Urol* 2002; 41: 540–545.
25. Martignoni G, Pea M, Bonetti F, et al. Renal epithelioid oxyphilic neoplasm (REON): A pleomorphic variant of renal angiomyolipoma. *Int J Surg Pathol* 2 (suppl), 1995; 539–539 (abstr).
26. Mechl M, Slavik M. Barevná duplexní ultrasonografie v diferenciální diagnostice nádorového postižení. *Klin. okol.*, 1994; 7: 120–126.
27. Michal M, Hes O, Mukenšnábl P. Nádory ledvin dospělého věku. *Euroverlag*, 2000: 98–112.
28. Murphy D, Glazier D, Chenven E, Principato R, Diamont E. Extrarenal Retroperitoneal Angiomyolipoma: Nonoperative Management. *J Urol*, 2000; 163: 234–235.
29. Pacios Cantero JC, Perez Robledo JP, Moreno Azcoita M. Wunderlich acute's syndrome due to rupture of a renal angiomyolipoma. *Rev Esp Enferm Dig* (Spain), 2003; 9, 7: 497–499, 500–502.
30. Steiner M, Goldmann S, Fishman E. The Natural History of Renal Angiomyolipoma. *J Urol*, 1993; 150: 1782.
31. Sutnar A, Treška V, Skalický T. Radiofrekvenční ablace v současné chirurgii – naše zkušenosti. *Rozhl. Chir.*, 2004; 83, 6: 518–522.
32. Tsunoe H, Yasumasa T, Tahala M, et al. Resection of an L-shaped kidney with renal cell carcinoma using a microwave tissue coagulator. *Int J Urol* 2001; 8: 459–462.
33. Uchida M, Imaide Y, Sugimoto K, et al. Percutaneous cryosurgery for renal tumors. *Br J Urol* 195; 75: 132–137.
34. Vit V, Pacik D, Čermák A, Nebeský T. Je CT – vyšetření dostatečně spolehlivé při hodnocení neoplastických procesů ledvin? *Čes. urol.*, 2004; 3: 17–20.
35. Vrtěl R, Vodička R, Šantavá A, Šantavý J, Krejčířková E. Angiomyolipomy a jejich vyšetření v diagnostice tuberózní sklerózy. *Čas. Lék. Čes.*, 2004; 143: 195–197.
36. Walter MM, Shawker TH, Ligutti SK, et al. A phase 2 study of radio frequency interstitial tissue ablation of localized renal tumors. *J Urol*, 2000; 163: 1424–1427.
37. Yamamoto T, Ito K, Suzuki J, Yamanaka H, Ebihara K, Sasaki A. Rapidly progressive malignant epithelioid angiomyolipoma of the kidney. *J Urol*, 2002; 168: 190–191.
38. Zamboni G, Pea M, Martignoni G, et al. Clear cell tumor of the pancreas, a novel member of the family of lesions characterized by the presence of perivascular epithelioid cells. *Am J Surg Pathol*, 1996; 20: 722–730.