

Metastazující/multicentrický renální epiteloïdní angiomyolipom – klinická kazuistika

MUDr. Ondřej Cempírek¹, MUDr. Tomáš Málek¹, MUDr. Roman Boháč²

¹Urologické oddělení, Nemocnice Havlíčkův Brod, p. o.

²Patologické oddělení, Nemocnice Havlíčkův Brod, p. o.

Renální epiteloïdní angiomyolipom (ReAML) je vzácným podtypem angiomyolipomu. Jedná se o benigní onemocnění ledvin, u kterého byly hlášeny případy agresivního chování a malignity. Tyto tumory představují 8 % operovaných angiomyolipomů ledviny. Diagnostika se opírá o histologický nále. Cílem práce je podat přehled informací o této problematice, histologickém obrazu a kazuistice 42leté ženy operované na našem pracovišti, u které bylo prokázáno multicentrické či metastatické postižení lymfatické uzliny retroperitonea.

Klíčová slova: renální epiteloïdní angiomyolipom, PECom, katepsin K, mTOR.

Metastatic/multicentric renal epithelioid angiomyolipoma – clinical case report

Renal epithelioid angiomyolipoma (ReAML) is a rare subtype of angiomyolipoma. It is a benign kidney disease, in which cases of aggressive behavior and malignancy have been reported. These tumors represent 8% of operated kidney angiomyolipomas. Diagnosis is based on histological findings. The aim of this text is to review the information on this issue, the histological picture and the case report of a 42-year-old woman operated at our department who was found to have multicentric or metastatic involvement of the retroperitoneal lymph node.

Key words: renal epithelioid angiomyolipoma, PECom, cathepsin K, mTOR.

Úvod

Renální epiteloïdní angiomyolipom (ReAML) patří mezi PEComy (perivascular epithelioid cell tumours – nádory z perivaskulárních epiteloïdních buněk). ReAML jsou benigní nádory, byly však hlášeny případy agresivního chování a malignity. ReAML jsou raritní nádory, které představují asi 8 % operovaných angiomyolipomů (AML) (3). Maligní ReAML jsou charakteristické lokoregionální propagací s možným rozvojem uzlinových či vzdálených metastáz. Pro nádory jsou charakteristické inaktivační mutace nádorových supresorů TSC1 a TSC2, jejichž mutované genové produkty působí hyperaktivaci mTOR (5). Diagnostika je založena na histopatologickém vyšetření,

kde jsou přítomny epiteloïdní buněčné složky mezi typickými angiomyolipomatózními buňkami (3). Pro diagnózu je nutná přítomnost více než 80% zastoupení epiteloïdních buněk. Radiodiagnostické vyšetření může preoperačně vznést podezření na ReAML, neboť jsou tyto nádory na CT vyšetření chudé na tuk (3). Mohou být mylně diagnostikovány jako světlobuněčný renální karcinom. Léčba ReAML je multimodální. Zahrnuje jak chirurgickou, tak imunologickou léčbu mTOR inhibitory (7).

Kazuistika

Žena, 42 let, s recidivujícími infekcemi močových cest, jinak zcela zdravá, přišla na urologickou ambulanci s bolestí břicha a zad

s lateralizací vpravo. Klinické vyšetření břicha odhalilo hmatnou rezistenci pravého horního kvadrantu. Do této chvíle byla pacientka bez jakýchkoli potíží, teploty neudávala, krev v moči nepozorovala.

Počáteční vyšetření zahrnovalo ultrazvukové vyšetření břicha, které odhalilo objemnou masu deformující pravou ledvinu. Následovalo vícefázové CT vyšetření, které prokázalo centrálně nekrotickou exofyticky rostoucí masu o velikosti 12 cm vycházející z pravé ledviny (Obr. 1, 2). Dále byla popisována regionální retroperitoneální lymfadenopatie bez vzdálených metastáz.

Pro velikost tumoru a s tím spojený nedostatek prostoru v dutině břišní jsme se rozhodli

MUDr. Ondřej Cempírek
Urologické oddělení, Nemocnice Havlíčkův Brod, p. o.
ondrej.cempirek@onhb.cz

Cit. zkr: Urol. praxi. 2023;24(3):177-179

Článek přijat redakcí: 3. 2. 2023

Článek přijat k publikaci: 20. 4. 2023

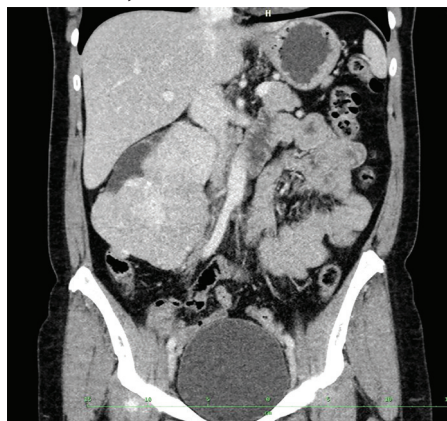
pro laparotomický přístup ze subkostálního řezu. Po pravostranné nefrektomii byla provedena také pravostranná adrenalectomie s ohledem na perioperační suspektní invazi tumoru do nadledviny. Dále následovala lymfadenektomie parakaválně a interaortokaválně hmatných a viditelných uzlin. Materiál byl odeslán na histologické vyšetření místního patologického oddělení. Vyšetření prokázalo rysy odpovídající nádoru ze skupiny PEComu – angiomyolipom ledviny. Stejný histologický náález se prokázal také v jedné z uzlin. Naše patologické oddělení odeslalo materiál ke druhému čtení na vyšší pracoviště. Definitivně byl potvrzen PECom v oblasti ledviny a jedné mízní uzliny. Některé histologické rysy tumoru byly suspektní (např. atypie, mnohojaderné buňky). Patolog uzavřel náález jako metastázu či multicentrický výskyt ReAML. Nádor byl pozitivní na HMB-45 a melan-A, ale negativní na pan-cytokeratin. Resekční okraj byl negativní na nádorové buňky a perioperační období bylo bez obtíží.

V době psaní tohoto článku je pacientka zařazena do dispenzární péče urologa. Kontrolní CT vyšetření břicha plánujeme za 6 měsíců od operace pro riziko recidivy a vzdálených metastáz.

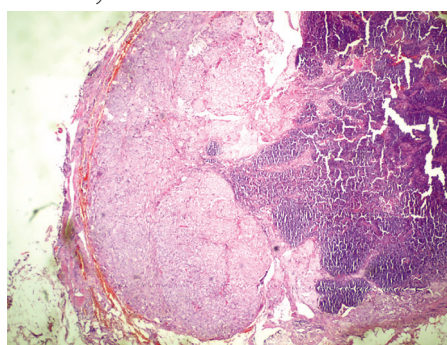
Diskuze

PEComy jsou mezenchymální nádory složené z histologicky a imunohistochemicky odlišných perivaskulárních epitelioidních buněk od buněk nenádorových, které jsou charakterizovány koexpresí svalových a melanogenetických markerů. Byla prokázána přítomnost katepsinu K u velkého počtu PEComů (2). Katepsin K byl navržen jako relativně specifický marker pro odlišení těchto proliferací od většiny lidských tumorů (2). Tato skupina lézí zahrnuje angiomyolipom, plicní i mimoplicní sugar tumory, lymfangioleiomyomatózu, myomelanocytární tumor z jasných buněk ligamentum falciforme/ligamentum teres hepatis a vzácné tumory z jasných buněk jiných anatomických lokalizací. V urogenitálním traktu byly PEComy popsány v ledvinách, močovém měchýři, prostatě, varlatech a močové trubici (1). ReAML jsou vzácné nádory (identifikovány u méně než 100 jedinců z milionu) a představují 8 % ope- rovaných angiomyolipomů (AML) (3). Mohou

Obr. 1. CT vyšetření – frontální rovina



Obr. 3. Mikroskopický preparát nádorem postižené uzliny



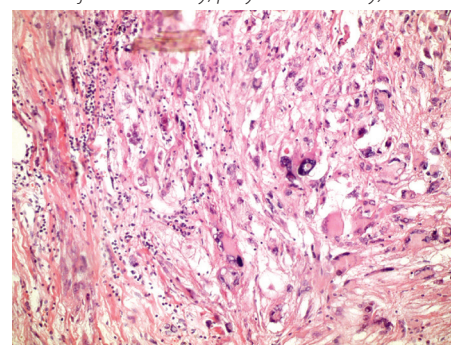
se také vyskytovat jako součást komplexu tuberózní sklerózy, v tomto případě jsou léze častěji multicentrické (2). Ačkoli jsou AML téměř univerzálně benigní povahy, byly zdokumentovány maligní projevy AML s lokálně agresivním i metastatickým chováním. Přibližně u 8 % ReAML se prokázal zvýšený stupeň diferenciacie epitelioidů (3).

ReAML jsou považovány za maligní, pokud jsou splněny tři a více z následujících čtyř podmínek: (a) jaderná atypie epitelu $\geq 70\%$, (b) počet mitóz ≥ 2 na 10 polí, (c) přítomnost atypických mitotických figur a (d) přítomnost nekrózy (4). ReAML se vyskytují v průměrném věku pacienta přibližně 40 let a mají rovnoměrnou distribuci mezi pohlavími. Naproti tomu sporadické konvenční renální AML se vyskytují častěji u žen a průměrný věk pacientů při výskytu je přibližně o dekádu vyšší než u ReAML (2). Charakteristické jsou mutace v genech TSC1/TSC2 a translokace genu TFE3, které vedou k hyperaktivaci komplexu mTOR. Terapeutickou inhibicí této aktivity mTOR dochází prokazatelně ke zmenšení a kontrole nádoru. Mezi tyto inhibitory řadíme rapamycin či everolimus (5).

Obr. 2. CT vyšetření – transverzální rovina



Obr. 4. Mikroskopický preparát ReAML (atypie, mnohojaderné buňky, polymorfní buňky)



Typické AML obsahují tukové složky, které se na ultrasonografii obvykle jeví jako homogenní hyperechogenní léze, zatímco ReAML postrádají specifické znaky (6). Klasickým charakteristickým znakem AML na CT je přítomnost denzity tuku, která se projevuje jako hypodenzní léze s hodnotou < 10 HU. Oproti tomu náález na CT může vznést podezření na ReAML, neboť jsou tyto nádory na CT vyšetření chudé na tuk. Mohou být tak mylně diagnostikovány jako světlobuňčný renální karcinom (3). Objem tumoru u ReAML je obvykle větší (obvykle > 7 cm) ve srovnání s AML (4).

Současné možnosti léčby zahrnují chirurgické řešení a systémovou léčbu. Chirurgická resekce je základem léčby ReAML. U nádorů o velikosti ≥ 4 cm je za ideální léčbu považována radikální nefrektomie. Naproti tomu u nádorů < 4 cm se obvykle provádí parciální nefrektomie. U pacientů, kteří nemohou být léčeni chirurgicky, lze použít jako léčbu první volby mTOR inhibitory (7).

Závěr

Závěrem lze konstatovat, že ReAML je neobvyklý nádor, který může být zaměněn s jinými

entitami během patologické analýzy a nelze jej pomocí radiodiagnostických zobrazení spolehlivě odlišit od jiných novotvarů s nízkým obsahem lipidů. Některé klíčové radiografické rysy mohou naznačovat spíše přítomnost ReAML než konvenčního AML. Mezi tyto charakteristiky patří na lipidy chudý, typicky nekalcifikovaný, heterogenně se zvětšující objemný tumor. Prevalence

je vyšší zvláště u pacientů s komplexem tuberozní sklerózy nebo multicentrickými AML (2). Na rozdíl od AML obsahuje ReAML určitý počet epitelioidních buněk, které mohou souviset s jeho maligním chováním. Chirurgická resekce je primární léčbou a vzhledem k malignímu potenciálu ReAML je po operaci nutné dlouhodobé sledování. Cílenou terapii mTOR inhibitory lze

použít jako léčbu první volby u pacientů, kteří nemohou být léčeni chirurgicky. V současné době je většina výzkumu ReAML založena na kazuistikách nebo analýzách a stále chybí komplexní porozumění jeho klinickým a patologickým rysům (4).

Autor prohlašuje, že zpracování článku nebylo podpořeno žádnou společností.

LITERATURA

1. Martignoni G, Pea M, Zampini C, et al. PEComas of the kidney and of the genitourinary tract. *Seminars in Diagnostic Pathology*. 2015;32(2):140-159.
2. Vicens RA, Jensen CT, Korivi BR, Bhosale PR. Malignant renal epithelioid angiomyolipoma with liver metastasis after resection: a case report with multimodality imaging and review of the literature. *Journal of Computer Assisted Tomography* [Internet]. 2014 [cited 2023 Apr 13];38(4):574-577. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24887578/>.
3. Lasri A, Touzani MA, Lahyani M, et al. Angiomyolipome rénal

- épithélioïde malin (AREM): à propos d'un cas rare. *Pan African Medical Journal* [Internet]. 2019 [cited 2023 Apr 13];33. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6689830/>.
4. Yang J, Liang C, Yang L. Advancements in the diagnosis and treatment of renal epithelioid angiomyolipoma: a narrative review. *The Kaohsiung Journal of Medical Sciences*. 2022;38(10):925-932.
5. Lattanzi M, Deng FM, Chiriboga LA, et al. Durable response to anti-PD-1 immunotherapy in epithelioid angiomyolipoma: a report on the successful treatment of a rare malignancy. *Journal for ImmunoTherapy of Cancer*. 2018;6(1).

6. Kazmierski B, Deurdulian C, Tchelepi H, Grant EG. Applications of contrast-enhanced ultrasound in the kidney. *Abdominal Radiology*. 2017;43(4):880-898.
7. Liu F, Yuan H, Li X, Tang J, Tian X, Ji K. A new management strategy for renal angiomyolipomas: superselective arterial embolization in combination with radiofrequency ablation. *Annals of Translational Medicine* [Internet]. 2019 Dec [cited 2022 Mar 23];7(23):766-766. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6990007/>.