Böbreğin Epitelioid Anjiyomiyolipomu: İki Olgu Sunumu ve Literatür Derlemesi

Renal Epithelioid Angiomyolipoma: Two Case Reports and Review of the Literature

Dr. Serdar Çelik¹, Dr. Kaan Çömez², Dr. Ozan Bozkurt², Dr. Ömer Demir², Dr. Burçin Tuna³, Dr. Mustafa Seçil⁴, Dr. Kutsal Yörükoğlu³, Dr. İlhan Çelebi²

¹Gaziemir Nevvar Salih İşgören Devlet Hastanesi, Üroloji Kliniği, İzmir, Türkiye

²Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

³Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

⁴Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

Öz

Renal epitelioid anjiyomiyolipom (EAML), renal hücreli karsinomu taklit edebilen, klinik olarak benign ya da malign davranışlı anjiyomiyolipom (AML) çeşididir. Tanısında radyolojik görüntülemelerin güvenilirliği sınırlı olup, kesin tanı için histopatolojik inceleme gerekmektedir. Bu tümörlerde tüberoskleroz kompleksi (TSK) ile olan ilişkisi, malignite ve kötü prognostik kriterleri dikkatli sorgulanmalı ve hastalar buna göre değerlendirilmelidir. Bu yazıda, renal kitle nedeni cerrahi uygulanan ve EAML olarak değerlendirilen 28 yaşında kadın ve 59 yaşında erkek iki olguyu literatür eşliğinde sunulmuştur.

Anahtar Kelimeler: Renal kitle, renal anjiyomiyolipom, epitelioid anjiyomiyolipom

Summary

Renal epithelioid angiomyolipoma (EAML), a kind of angiomyolipoma (AML), can mimic renal cell carcinoma and may render either benign or malignant behavior. The reliability of radiological imaging is limited in the diagnosis and histopathologic examination is required for the definitive diagnosis. In these tumors, relationship with tuberous sclerosis complex (TSC) and malignancy and poor prognostic criteria should be carefully questioned and patients should be considered accordingly. In this article, two cases were presented in whom surgeries were performed because of renal masses and diagnosed as EAML which were a 28-year-old woman and a 59-year-old male in the light of the literature.

Keywords: Renal mass, renal angiomyolipoma, epithelioid angiomyolipoma

Giriş

Anjiyomiyolipomlar (AML), içerisinde düz kas hücreleri, kan damarları ve yağ hücreleri içeren mezenkim kökenli böbrek tümörleridir ve %2-6,4 oranında gözlenirler (1,2,3). AML'ler çoğunlukla benign seyirli tümörlerdir fakat spontan kanama riskleri vardır (4,5). AML'lerin %80'i sporadik, %20'si tüberoskleroz kompleksinin (TSK) bir parçası olarak gözlenirler (6,7). Bilateral ve multifokal olgularda TSK olabileceği ve TSK içerisinde de %50 oranında AML gözlenebildiği bildirilmiştir (8). Ayrıca bu tümörler böbrek dışında başlıca retroperitoneal alan ve karaciğerde de bulunabilmektedir (9). Bir AML varyantı olan epitelioid anjiyomiyolipom (EAML), renal hücreli karsinomu taklit edebilen, klinik olarak benign ve malign (agresif ve metastazlarla) seyredebilen monotipik AML çeşididir (10,11,12,13,14,15).

Bu yazıda, yan ağrısı nedeni yapılan tetkiklerinde malign görünümlü renal kitle saptanan ve kliniğimizde cerrahi uygulanan, EAML tanısı konan 59 yaşında erkek ve 28 yaşında kadın iki olguyu literatür eşliğinde sunmayı amaçladık.

Olgu Sunumları

Olgu 1

Sağ yan ağrısı nedeni yapılan ultrasonografi incelemesinde sağ böbrekte 9 cm kitlesel lezyon görülen 59 yaşında erkek hastanın manyetik rezonans görüntüleme (MRG) incelemesinde sağ böbrekte en büyüğü alt polde 9x7 cm boyutlarında, içerisinde kanama odakları bulunan, heterojen iç yapıda iki adet, AML ile uyumlu kitlesel lezyon saptandı (Resim 1a). İzlemde tümörde büyüme saptanması nedeniyle hastaya sağ radikal nefrektomi yapıldı. Nefrektomi patolojisinde 12 cm ve 2 cm boyutlarında, yaygın kanama ve nekroz alanları içeren iki adet lezyon izlenmekteydi. Klasik AML alanları yanı sıra epitelioid morfolojide ve atipi gösteren alanlar yer almaktaydı (Resim 1b). İmmünohistokimyasal incelemede HMB-45, aktin ve vimentin pozitifliği saptanmıştır. Olguda vasküler invazyon gözlenmiş ve cerrahi sınır pozitif olarak değerlendirilmiştir. Tümör boyutunun 7 cm'den büyük olması, nekroz ve vasküler invazyon varlığı nedeni ile olgu malign EAML olarak değerlendirilmiştir.

Hastanın post-operatif yapılan taramasında TSK ile uyumlu bulguya rastlanmamıştır. Sonrasında hastanın takip dışı

kalmaması nedeniyle metastaz varlığına yönelik taraması tarafımızca yapılamadı. Hastanın post-operatif 12. ayda ise dış merkezde böbrek tümörü metastazları nedeniyle kaybedildiği öğrenildi.

Olgu 2

Yirmi sekiz yaşında kadın hastada sol yan ağrısı nedeniyle yapılan ultrasonografi ve bilgisayarlı tomografi (BT) incelemelerinde sol böbrek üst polünden kaynaklı ve adrenal loja uzanan 7,5 cm çapında, sağ böbrek alt polde 4 cm çapında ve karaciğerde farklı boyutlarda multipl kitlesel lezyonlar saptandı (Resim 2a). Hastaya bilateral lezyonları olması nedeniyle sol parsiyel nefrektomi ve adrenalektomi yapıldı. EAML olarak tanı alan olguda cerrahi sınır pozitif olup adrenal bez invazyonu saptanmadı (Resim 2b). Postoperatif altıncı ay kontrol BT tetkiklerinde, hastanın önceki tetkikleri ile uyumlu olarak, karaciğerde çok sayıda erken arteriyel fazda kontrast tutan hiperdens lezyonlar, segment 2'de düşük dansiteli ilk planda lipom ile uyumlu lezyon ve sağ böbrek alt polde 4 cm boyutunda mikst dansitede üç adet hamartomatöz lezyon mevcuttu (Resim 2c). Sol böbrek parsiyel nefrektomi loju ise olağan saptandı. Beyin tomografisi normal olan hasta TSK açısından araştırılmış ve TSK olarak değerlendirilmiştir. Sonra hastaya 4 cm boyutunda mikst dansitede lezyon olması nedeniyle sağ parsiyel nefrektomi yapıldı. Histopatolojik incelemede 3 cm çapında klasik AML gözlemlendi. Hasta kliniğimizde postoperatif 18. ayında sorunsuz bir şekilde takip edilmektedir.

Tartışma

AML dismorfik kan damarları, yağ dokusu ve düz kasların bir araya gelmesi ile oluşmaktadır. Renal AML'lerin %1'i ise epitelioid morfoloji göstermektedir (10). Epitelioid AML ilk kez Mai ve ark. (16) tarafından 1996 yılında tanımlanmıştır. 2004 yılında ise Dünya Sağlık Örgütü'nün yapmış olduğu tümör sınıflamasında malignite potansiyeli olan mezenkimal tümör olduğu belirtilmiştir (17). Renal EAML saf sporadik EAML ve TSK ile ilişkili EAML olmak üzere iki alt grupta incelenmektedir. TSC ile birlikteliğine bakıldığında EAML'nin klasik AML'den daha yüksek oranda birliktelik gösterdiği saptanmıştır (18). İlk olgumuzda TSK saptanmamışken, ikinci olgumuz TSK olarak değerlendirilmiştir. Epitelioid AML'nin klinik yansımalarına baktığımızda küçük tümörlerde semptomların az olduğu, tümör boyutu arttıkça ağrı (>4 cm tümörlerin %30'unda), palpable kitle ve zayıflama gibi semptomların arttığı görülmektedir. Epitelioid AML radyolojik bulgularına baktığımızda BT ve MRC'de tümör boyutunun fazla

oluşu, multipl lezyonların varlığı ve tümör sınırının net oluşu ile AML'ye göre daha spesifik bulguları olduğu söylenebilir (19). Buna rağmen radyolojik görüntülemelerin EAML tanısında güvenilirliği sınırlı olup, kesin tanı için histopatolojik inceleme gerekmektedir (20). Malign EAML'nin ise radyolojik olarak sarkom ve renal hücreli karsinom gibi malign tümörlerden ayrımı zordur. Görüntüleme yöntemlerinde ve hatta üreterorenoskopide bile üst üriner sistem ürotelyal karsinomdan ayrımının yapılamadığı olgular bildirilmiştir (21). Histopatolojik incelemede yüksek sayıda epitelioid hücrelerin varlığı, poligonal hücreler ve nükleer atipi varlığı, hemorajik nekroz varlığı ve AML bileşenlerinin varlığı EAML tanısında önemli bulguları oluşturmaktadır. İmmünohistokimyasal incelemede ise HMB-45, SMA ve vimentin ile boyanmaları tanıda anlamlıdır (14,22). Epitelioid AML çoğunlukla benign seyirli tümörler olmakla birlikte malignite potansiyeli mevcuttur. Bazı serilerde 8 yıllık takipte metastaz ya da lokal nüks gözlenmezken bazı serilerde metastaz ve erken dönemde fatal seyir gözlenmiştir (11,23). Bazı yazarlar atipik hücre varlığı, hemoraji ve nekroz varlığı, vasküler invazyon ve lenf nodu metastazı varlığı ile lokal nüks varlığını malignite kriterleri olarak belirtmektedir (24). Brimo ve ark. (15) atipik epitelioid hücre oranının >%70, mitotik sayının $\geq 2/10$ HP, atipik mitoz ve nekroz varlığının malignite göstergesi olduğunu belirtmiştir. Prognostik faktörlere baktığımızda TSK varlığı, tümörün >7 cm oluşu, kanser benzeri büyüme paterni göstermesi, nekroz varlığı ve lokal invazyon varlığı kötü prognostik faktörler olarak tanımlanmıştır (12). Genel olarak benign seyirli EAML'lerin tedavilerine baktığımızda klasik AML gibi özellikle semptomatik, multipl ve 4 cm üzeri lezyonların kanama riski nedeniyle anjiyo-embolizasyon ya da nefron koruyucu cerrahi ile tedavi edilmeleri önerilmektedir (7). Özellikle TSK ilişkili ve malign potansiyelli EAML tedavisinde ise cerrahi sonrası memeli rapamisin hedef inhibitörlerinin ve anjiyotensin reseptör inhibitörlerinin kullanıldığı olgu bazında raporlar mevcuttur (25). Olgularımıza baktığımızda her iki olguda da tümör boyutu büyük olup klinik yansımaları yan ağrısı şeklinde olmuştur. Olgu 1'de 12 cm ve 2 cm boyutlarında, nekroz alanları içeren immünohistokimyasal boyamada HMB-45, aktin ve vimentin pozitifliği mevcut tümöre sahip, TSK uyumlu bulgu saptanmayan sporadik malign seyirli EAML olgusu nefrektomi sonrası takip dışı kalarak ve ek tedavi alamayarak postoperatif birinci yılında hastalığa bağlı kaybedilmiştir. Olguya baktığımızda yüksek tümör boyutu (>7 cm), nekroz varlığı ve kanser benzeri

Resim 1. a) Manyetik rezonans incelemesinde sağ böbrek alt polde 9x7 cm boyutlarında, içerisinde kanama odakları içeren, heterojen içyapıda anjiyomiyolipom ile uyumlu kitlesel lezyon, b) Mikroskopik olarak tümörde atipi gösteren alanlarda epitelioid morfolojide anjiyomiyolipom alanları (Hematoksilen&Eozin, x100).

Resim 2. a) Koronal manyetik rezonans görüntüsünde sol böbrek üst polünden kaynaklı ve adrenal loja uzanan 7,5 cm boyutunda kitlesel lezyon, b) Tümörün mikroskopik görüntüsü: Epitelioid morfolojide anjiyomiyolipom (Hematoksilen&Eozin, x200), c) Bilgisayarlı tomografi incelemesinde sağ böbrek alt polde 4 cm boyutunda mikst dansitede hamartomatöz lezyon ve karaciğerde lezyonlar

büyüme özellikleri ile patolojisindeki vasküler invazyon pozitifliği malignite lehine kriterler olarak karşımıza çıkmaktadır. Olgu 2'de 6,5 cm boyutlarında immünohistokimyasal boyamasında HMB-45 ve aktin pozitifliği mevcut tümörü olan, TSK ile ilişkili EAML olgusunda diğer böbrekte ve karaciğerde multiple AML odakları mevcut olup, TSK dışında malignite potansiyeli ya da kötü prognostik faktör lehine herhangi bir kriter saptanmamıştır. Nitekim olgu nefron koruyucu tedaviler sonrası postoperatif 18. ayında stabil bulgular ile takip edilmektedir. Cerrahi sınır pozitifliği malign EAML'de kötü prognostik faktör olarak gösterilmemiştir (12). Fakat olgulara bakıldığında 2. olguda prognoza herhangi bir etkisi saptanmayan cerrahi sınır pozitifliğinin 1. olguda malignite kriterlerinin mevcut oluşu ile birlikte prognozu kötü etkileyebileceği net olmasa da söylenebilir. Fakat bu bulgunun netleşmesi için geniş malign EAML serilerinin incelenmesi gerekmektedir.

Sonuç olarak; EAML çoğunlukla benign davranış sergileyen, görüntülemeyöntemleri ile malign tümörlerden ayırımı yapılamayan, TSK ile ilişkili olabilen, kesin tanısı histopatolojik inceleme sonucu konulan, malignite potansiyeli olan ve bu potansiyeli gösteren histopatolojik kriterlere sahip nadir tümörlerdir.

Yazarlık Katkıları

Konsept: Serdar Çelik, Kaan Çömez, Ozan Bozkurt, Dizayn: Serdar Çelik, Kaan Çömez, Ozan Bozkurt, Veri Toplama veya İşleme: Serdar Çelik, Kaan Çömez, Analiz veya Yorumlama: Serdar Çelik, Ozan Bozkurt, Ömer Demir, Burçin Tuna, Mustafa Seçil, Kutsal Yörükoğlu, İlhan Çelebi, Literatür Arama: Serdar Çelik, Kaan Çömez, Yazan: Serdar Çelik, Ozan Bozkurt, Ömer Demir, Burçin Tuna, Mustafa Seçil, Kutsal Yörükoğlu, İlhan Çelebi, Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu tarafından değerlendirilmiştir, Çıkar Çatışması: Yazarlar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir, Finansal Destek: Çalışmamız için hiçbir kurum ya da kişiden finansal destek alınmamıştır.

Kaynaklar

1. Bharwani N, Christmas TJ, Jameson C, et al. Epithelioid angiomyolipoma: imaging appearances. Br J Radiol 2009;82:249-252.
2. Gamé X, Soulié M, Moussouni S, et al. Renal angiomyolipoma associated with rapid enlargement [correction of enlargement] and inferior vena cava tumor thrombus. J Urol 2003;170:918-919.
3. Tallarigo C, Baldassarre R, Bianchi G, et al. Diagnostic and therapeutic problems in multicentric renal angiomyolipoma. J Urol 1992;148:1880-1884.
4. Albi G, del Campo L, Tagarro D. Wunderlich's syndrome: causes, diagnosis and radiological management. Clin Radiol 2002;57:840-845.
5. Katabathina VS, Katre R, Prasad SR, et al. Wunderlich syndrome: cross-sectional imaging review. J Comput Assist Tomogr 2011;35:425-433.
6. Halpenny D, Snow A, McNeill G, Torreggiani WC. The radiological diagnosis and treatment of renal angiomyolipoma: current status. Clin Radiol 2010;65:99-108.
7. Korğalı E, Ayan S. Renal anjiyomiyolipomlara güncel yaklaşım. Üroonkoloji Bülteni 2010;9:43-46.
8. Neumann HP, Schwarzkopf G, Henske EP. Renal angiomyolipomas, cysts, and cancer in tuberous sclerosis complex. Semin Pediatr Neurol 1998;5:269-275.
9. Prasad SR, Sahani DV, Mino-Kenudson M, et al. Neoplasms of the perivascular epithelioid cells involving the abdomen and the pelvis: cross-sectional imaging findings. J Comput Assist Tomogr 2007;31:688-696.
10. Aydın H, Magi-Galluzzi C, Lane BR, et al. Renal angiomyolipoma: clinicopathologic study of 194 cases with emphasis on the epithelioid histology and tuberous sclerosis association. Am J Surg Pathol 2009;33:289-297.
11. Pea M, Bonetti F, Martignoni G. Apparent renal cell carcinomas in tuberous sclerosis are heterogeneous: the identification of malignant epithelioid angiomyolipoma. Am J Surg Pathol 1998;22:180-187.
12. Nese N, Martignoni G, Fletcher CD, et al. Pure epithelioid PEComas (so-called epithelioid angiomyolipoma) of the kidney: a clinicopathologic study of 41 cases: detailed assessment of morphology and risk stratification. Am J Surg Pathol 2011;35:161-176.
13. Faraji H, Nguyen BN, Mai KT. Renal epithelioid angiomyolipoma: a study of six cases and a metaanalytic study: development of criteria for screening the entity with prognostic significance. Histopathology 2009;55:525-534.
14. 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.
15. Brimo F, Robinson B, Guo C, et al. Renal epithelioid angiomyolipoma with atypia: a series of 40 cases with emphasis on clinicopathologic prognostic indicators of malignancy. Am J Surg Pathol 2010;34:715-722.
16. Mai K, Perkins D, Collins J. Epithelioid cell variant of renal angiomyolipoma. Histopathology 1996; 28: 277-280.
17. Eble JN, Sauter G, Epstein JI, et al., eds. Tumours of the kidney. In: World Health Organization classification of tumours: pathology and genetics, tumours of the urinary system and male genital organs. Lyon, France: IARC Press, 2004:9-43.
18. Huang KH, Huang CY, Chung SD, et al. Malignant epithelioid angiomyolipoma of the kidney. J Formos Med Assoc 2007;106:51-54.
19. Hassan M, El-Hefnawy AS, Elshal AM, et al. Renal epithelioid angiomyolipoma: a rare variant with unusual behavior. Int Urol Nephrol 2014;46:317-322.
20. Wen J, Li HZ, Ji ZG, et al. Renal epithelioid angiomyolipoma without obvious local progress in 10 years: a case report and literature review. Ir J Med Sci 2011;180:557-560.
21. Senol A, Ercüment K, Tefik Z, et al. Renal epithelioid angiomyolipoma mimicking urothelial carcinoma of the upper urinary tract. Archivio Italiano di Urologia e Andrologia 2014;86:235-236.
22. Lebe B, Koyuncuolu M, Tuna B, Tuncer C. Epithelioid angiomyolipoma: a case report. Tumori 2001;87:196-199.
23. Delgado R, Bojorge BD, Albores-Saavedra J. Atypical angiomyolipoma of the kidney. Cancer 1998;83:1581-1592.
24. Varma S, Gupta S, Talwar J. Renal epithelioid angiomyolipoma: a malignant disease. J Nephrol 2010;24:18-22.
25. Citak EC, Yılmaz EB, Yaman E, et al. Malignant epithelioid angiomyolipoma of the kidney in a child treated with sunitinib, everolimus and axitinib. Can Urol Assoc J 2015;9:7-8.