Patoloji Bülteni 2002; 19(2): 85-89
Turkish Bulletin of Pathology 2002; 19(2): 85-89

Böbreğin iğsi hücreli komponenti belirgin anjiomyolipomu: İki olgu sunumu *

Renal angiomyolipoma with predominant spindle cell component: Report of two cases

Esin YILDIZ [1], Ersin TUNCER [1], Gökhan GÖKÇE [2], Hakan KILIÇARSLAN [2]

[1] *Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı, SİVAS*

[2] *Cumhuriyet Üniversitesi Tıp fakültesi Üroloji Anabilim Dalı, SİVAS*

* *Bu çalışma 20-26 Ekim 2001'de Adana'da yapılan XV. Ulusal Patoloji Kongresi'nde poster bildiri olarak sunulmuştur.*

Böbreğin anjiomyolipomu değişebilen oranlarda, kalın duvarlı kan damarları, düz kas ve yağ dokusu içeren kompleks bir neoplazmdır. Anjiomyolipomdaki düz kas genel olarak iğsi hücrelerin demetlerinden oluşur, ancak iğsi hücreler bu tümörde nadiren baskındır. Biz tümör boyunca iğsi hücrelerin baskın olduğu iki anjiomyolipom olgusunu ayırıcı tanı güçlükleri oluşturduğu için tanımlıyoruz.

Anahtar Kelimeler: Böbrek, anjimyolipom, iğsi hücreler, immünhistokimya, HMB 45, smooth muscle actin, S-100, CD68

Renal angiomyolipoma is a complex neoplasm composed of thick-walled blood vessels, smooth muscle, and adipose tissue, the relative proportions of whichis vary widely. The smooth muscle of angiomyolipoma generally consists of fascicles of spindle cells, but spindle cells rarely predominate in this tumor. We describe two angiomyolipomas with predominant spindle cells throughly the tumor because these tumors posed diagnostic difficulty.

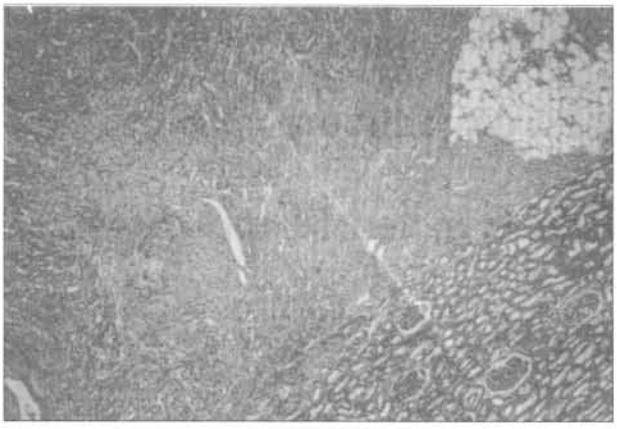
Key Words: Kidney, angiomyolipoma, spindle cells, immunohistochemistry, HMB-45, smooth muscle actin, S-100, CD68

Böbrekte anjiomyolipom (AML), sporadik olarak veya tuberoskleroz kompleksi olan hastalarda meydana gelebilen, histolojik olarak kalın duvarlı kan damarları ile karışık iğsi ve/veya epiteloid şekilli düz kas hücreleri ile yağ hücrelerinden oluşan, benign ancak bazı tipleri potansiyel malign olarak kabul edilen bir tümördür [1-11]. Tümörde bu üç hücresel komponentten biri veya ikisi baskın olabilmekte ve bu durumda tanı güçlükleri ile karşılaşılabilmektedir [2-10]. Burada ayırıcı tanı güçlüklerini ortaya koymak ve AML'un patogenezi ile ilgili olarak, tümöral hücrelerin ortak bir kök hücreden farklılaştığı şeklindeki ilginç son teoriyi [3,4,6,7,9] gözden geçirmek amacıyla, ilkinde histolojik kesitlerde çok az oranda yağ dokusu bulunan, ikincisinde ise yağ dokusu hiç bulunmayan iğsi hücreli komponenti belirgin iki olgu sunulmaktadır.

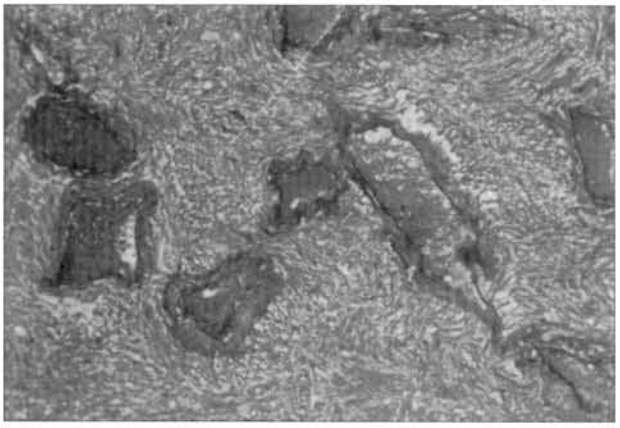
OLGU

Birinci olgu 40 yaşında bir kadın hasta olup, yaklaşık 4 yıldır varolan sol böğür ağrısı nedeni ile Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji polikliniğine başvurdu. Hastanın fizik muayenesinde herhangi bir patolojik bulgu saptanmadı. Laboratuvar incelemeleri ile mikroskopik hematüri saptanması nedeniyle yapılan böbrek ultrasonografisinde sol böbrek üst polde, 5x4 cm boyutlarında solid yapıda, bilgisayarlı tomografide (BT) 5x4x3 cm boyutlarında solid, düzgün sınırlı, dansitesi böbrek parankimine yakın olan kitle bulunması üzerine hastaya sol radikal nefrektomi uygulandı. Lezyon (Patoloji Protokol No: 1321/00), sol böbrek üst polde, kortikomedüller lokalizasyonlu, 5x3x2 cm boyutlarında, iyi sınırlı, kesit yüzeyi gri-pembe renkli, alacalı, yer yer lobüle görünümde bir kitleydi. Histolojik incelemede çok az oranda yağ dokusu, geniş alanlarda çaprazlaşmalar yapan, demetler oluşturan iğsi hücreler ve çok sayıda bazılarının duvarları hyalinize orta büyüklükteki damarlardan oluşmakta idi (Resim 1). Masson Trikrom ve Van Gieson özel boyaları iğsi hücrelerin kas hücresi olduğunu gösterdi (Resim 2).

Avidin-biotin metodu kullanılarak, formalin tesbitli 5 µm kalınlığındaki doku kesitleri deparafinize ve rehidrate edilip, endojen peroksidaz aktivitesi hidrojen peroksid ile bloke edildikten sonra sırasıyla primer ve sekonder antikorlar ile peroksidaza bağlı streptavidin uygulanan ve kromojen olarak 3-aminoetilkarbazol, tesbit sistemi olarak "streptavidin-biotin peroksidaz" (LabVision Co.) kullanılan immünhistokimyasal boyama yöntemi uygulandı. İğsi hücrelerde düz kas aktin (mouse anti-human monoclonal antibody (Mab), ready to use, code no: N1584, DAKO) ile diffüz, HMB-45 (anti-melanoma Mab,



Resim 1: Sağ alt köşedeki böbrek dokusundan iyi bir sınırla ayrılan anjiomyolipom (H&E, x25).



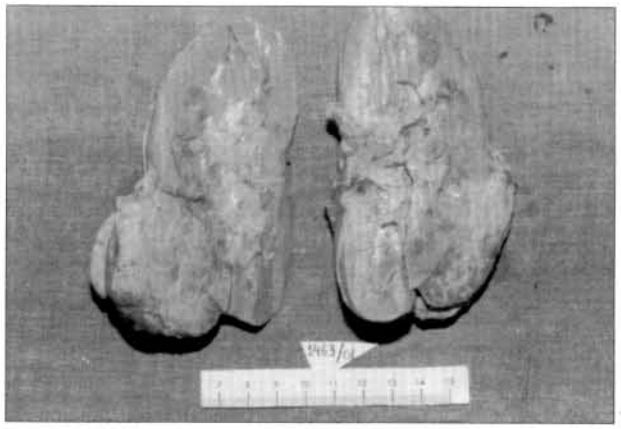
Resim 2: Duvarları hyalinize damarlar ve düz kas hücreleri (Masson Trikrom, x75).

ready to use, code no: AM001-5M, Biogenex) ile fokal pozitiflik izlendi. İkinci olgu, 45 yaşında kadın hasta olup, bir yıldır devam eden sol lomber bölgede ağrı yakınması ile kurumumuz Dahiliye polikliniğine başvurdu. Fizik muayene ve rutin labarotuar incelemelerinde patolojik bulgu saptanmadı. Yapılan ultrasonografi ve bilgisayarlı tomografisi sonrasında sağ böbrek orta polde 5x4.5 cm boyutlarında solid, düzgün konturlu, homojen kontrast madde tutan kitlesi olması üzerine Üroloji kliniğine gönderilen hastaya radikal nefrektomi uygulandı. Lezyon, (Patoloji Protokol No: 1463/01), sağ böbrek alt polde, subkapsüler lokalizasyonlu, 6x4x3. 5 cm boyutlarında, iyi sınırlı, elastik kıvamlı, kesit yüzeyi gri-beyaz renkli, yer yer 0.1-0.2 cm çapında koyu kahverenkli odaklar içeren bir kitleden ibaretti (Resim 3). Kitle baştan başa örneklenmesine rağmen histolojik olarak yağ dokusu komponenti hiç bulunmayan, hemen tümü bir önceki olguya benzer şekilde çaprazlaşmalar ve demetler oluşturan iğsi hücreler yanısıra, çok az sayıda homojen eozinofilik sitoplazmalı poligonal (epiteloid) hücrelerden ibaret olup, çok sayıda kalın duvarlı kan damarları içermekteydi. Özel boyalar iğsi hücrelerin kas hücresi olduğunu destekledi. İmmünhistokimyasal olarak hücrelerin düz kas aktin (Mab, ready to use, code no: N1584, DAKO) ile diffüz ve kuvvetli (Resim 4), vimentin (Mab, ready to use, code no: N1521, DAKO), CD68 (Mab, ready to use, code no: N1577, DAKO) (Resim 5), S-100 protein (rabbit anti-bovine, polyclonal, ready to use, code no: 210605, Quartett) ve HMB-45 (anti-melanoma Mab, ready to use, code no: AM001-5M, Biogenex) ile fokal sitoplazmik pozitif (Resim 6) olduğu görüldü. Düz kas aktin pozitifliği baskın olarak iğsi hücrelerde izlenirken, az oranda seyrek poligonal hücrelerde de görüldü. HMB-45 ve CD68 pozitifliği epiteloid hücrelerde baskın iken, iğsi hücrelerde de az oranda bulunmaktaydı. CD68 pozitifliği özellikle perivasküler poligonal hücrelerde görüldü (Resim 5). Hücreler CD34 (Mab, code no: M363-R7, ready to use, Neomarkers), pansitokeratin (Mab, prediluted, 5/6/8 ve 18 intermediate filament proteins, ready to use, Novocastra), EMA (Mab, ready to use, code no: 2111155, Quartett) ve NSE (Mab, ready to use, code no: 055M, Biogenex) negatif idi. Her iki tümörde de atipi, mitoz ve nekroza rastlanmadı.

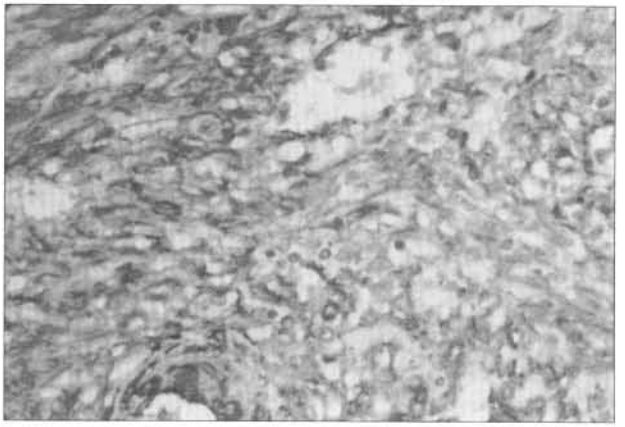
TARTIŞMA

AML, morfolojik olarak anormal kan damarları, düz kas hücreleri ve yağ dokusu benzeri odaklardan oluşan, böbreğin en sık görülen mezankimal tümörüdür [1-11]. Önceleri hamartom veya koristom olarak bilinen AML, özellikle epiteloid AML'ların bir bölümünün metastaz yapabilme kapasitesinin tesbitinden sonra gerçek bir neoplazm olarak kabul edilmektedir [1,2,8-10]. Bugün için malign epiteloid AML'lar dışındakiler benign olarak bilinmekte, bölgesel lenf bezlerinde ve mültipl organlarda bulunmasının metastazdan çok mültisentrisite ifadesi olduğu bildirilmektedir [1,2,12]. Epiteloid AML'ların da büyük oranda benign davrandığı, ancak hiperselülarite, atipi ve nekroz gösteren epiteloid AML'ların potansiyel malign kabul edilmesi gerektiği belirtilmektedir [3,7-10,13].

AML'ların nadir görülen bazı özel morfolojik şekillere sahip olanlarında çeşitli ayırıcı tanı güçlükleri ortaya çıkabilmektedir. Bunlardan gross incelemedeki güçlükler, perirenal yumuşak dokulara genişleyebilmesi, böbreği drene eden lenf nodlarında, böbrekde mültipl odaklar halinde ve birden fazla organda bulunmasıdır [3,6,12]. Mikroskopik incelemedeki en önemli güçlüklerden ilki, bazıları pleomorfik komponent içeren ve renal epiteloid oksifilik neoplazm (REON) adını alan, böbrek hücreli karsinom (BHK)'u andırabilen, yalnızca epiteloid hücreler, berrak hücreler ile karışık epiteloid hücrelerden oluşan tiplerde olabilmesidir [3,4,7-10,13]. Diğerleri ise, iğsi şekilli düz kas hücrelerinin baskın oluşu nedeniyle



Resim 3: İkinci olgunun makroskopik görünümü. Lezyon subkapsülerdir.



Resim 4: İkinci olguda düz kas aktin (+)' liği (İmmünhistokimya, x150).

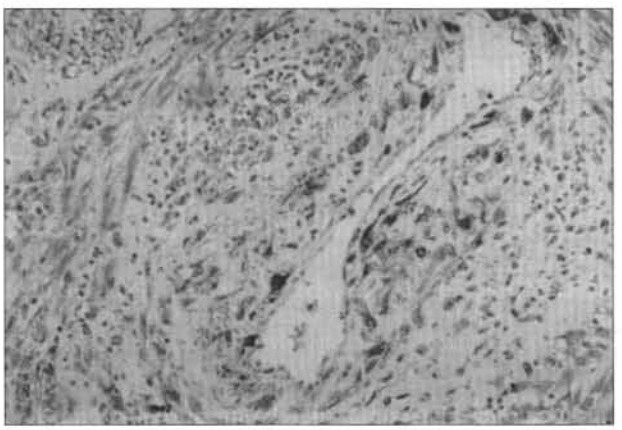
leiomyom, hemanjioperisitom ve soliter fibröz tümörü andıran, bu özellikler ile birlikte hiperselülarite, atipi ve mitoz içerdiğinde fibrosarkom, leiomyosarkom, sarkomatoid karsinom, ayrıca tüm bu özelliklere ek olarak epiteloid hücreler de içerdiğinde ise malign fibröz histiositom, inflamatuar psödotümör ile karışabilen şekiller de olabilmesidir [3,5,14,15]. Yalnızca yağ hücrelerinden meydana gelen, lipom veya liposarkom ile karışan AML'lar [3], difüz infiltratif bir proçesi andıran mültipl AML'lar [3] ile anjiomyolipom ve BHK'un birlikte olduğu "collision" tümörleri [3,6,16] de ayırıcı tanıda güçlüklere neden olabilmektedir. Burada sunulan olgulardan ikisi de iğsi hücreli komponentin belirgin olduğu AML'lardı. İlk olguda az da olsa yağ dokusu komponentinin bulunması nedeniyle tanı kolaydı. İkinci olgunun ise yağ dokusu komponentinin hiç bulunmaması nedeniyle özellikle leiomyom ve soliter fibröz tümörden ayırıcı tanısı gerekliydi.

İmmünhistokimyasal özelliklerine bakıldığında, tümörde düz kas aktin ve HMB-45'in birlikte pozitif oluşu önemlidir. Düz kas aktin özellikle iğsi hücrelerde pozitifken, HMB-45 epiteloid hücrelerde daha yüksek oranda pozitiflik göstermektedir. Ancak HMB-45 pozitif iğsi hücreler ve düz kas aktin pozitif epiteloid hücreler de tümörde tesbit edilebilmektedir [3,4-11,13,14,17,18]. HMB-45 pozitif hücrelerde dopa-oksidaz pozitifliği ve ultrastrüktürel olarak da premelanozom ve melanozomların bulunması nedeniyle bu hücrelerin melanosit diferansiasyonu gösterdiği kabul edilmektedir [4,5,7-10,13]. Tümörde HMB-45 pozitifliği, BHK ile karışabilen epiteloid ve berrak hücreli varyantların ayrımında büyük önem taşımaktadır [7-10,13]. Bunun dışında, düz kas aktin ve HMB-45' in ikisinin de pozitif olduğu kapsüler leiomyomların iğsi hücreli düz kas hücrelerinin baskın olduğu AML'dan ayrımı da sorunludur. Ancak kapsüler leiomyomlar da anormal, duvarları hyalinize kan damarlarının bulunmaması ile ayırım yapılabilmektedir. Nitekim, bu tür kapsüler leiomyomların AML'un bir varyantı olabileceği de belirtilmektedir [3,7,14]. AML'da CD34 hemen her zaman negatifdir [3,15]. Bu boyanma özelliği ile iğsi hücreli komponenti baskın AML'un CD34 pozitif, HMB-45 ve düz kas aktin negatif olan ve çok nadir görülen bir tümör olan soliter fibröz tümörden ayırımı mümkün olmaktadır [15]. Hemanjioperisitomda ise duvarları hyalinize kalın cidarlı damarların olmaması yanısıra bu tümörde aktin, HMB-45 ve CD34'ün negatif olması ile iğsi komponenti baskın AML'dan ayırım mümkündür [15].

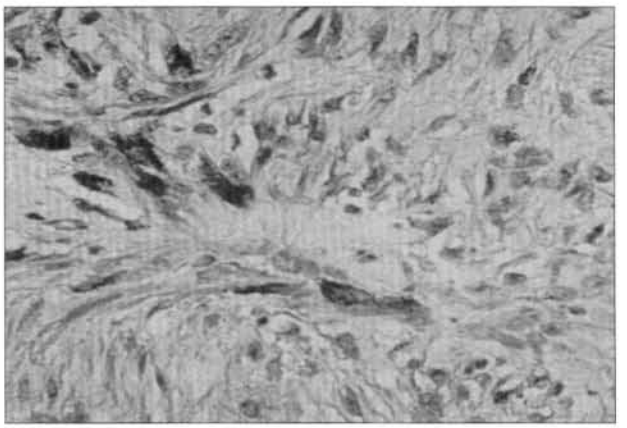
AML'da, sitokeratin, EMA gibi epitelyal belirleyicilerin negatif oluşu ile pleomorfizm gösteren ve iğsi hücreler bulunduran bir AML'un sarkomatoid karsinomdan, epiteloid ve berrak hücreleri olan AML'ların BHK'dan ayırımında önemli destek sağlanmaktadır [7-10,13,15]. Ancak HMB-45 ve sitokeratinin birlikte pozitif olduğu, sınıflandırılamayan BHK olarak kabul edilen, önemi ve prognozu bilinmeyen nadir tek bir olgu da bildirilmektedir [7]. Malign yumuşak doku tümörlerinde HMB-45 pozitifliğinin olmayışı da ayırıcı tanıda önemlidir[5,15].

Birinci olgu damarlar ve birden fazla hücre komponentinin bulunması ve histokimyasal ve immünhistokimyasal inceleme desteği ile AML tanısı aldı. İkinci olguda, lezyonun subkapsüler lokalizasyonda olması, HMB-45 pozitif kapsüler leiomyomdan ayırımında güçlüğe neden oldu. Ancak orta büyüklükteki duvarları hyalinize damarların bulunması ayırımı sağladı. Morfolojik ve immünhistokimyasal bulgular ile de soliter fibröz tümör, hemanjioperisitom, sarkomatoid karsinom ve malign yumuşak doku tümörleri ile ayırıcı tanısı yapılabildi.

S-100 ile boyanma özelliğine bakıldığında, bazı araştırıcılar iğsi hücreler ve yağ hücrelerinde negatif olduğunu bildirirken [5], bazı araştırıcılar iğsi hücreler,



Resim 5: Perivasküler poligonal hücrelerde CD 68 pozitifliği (İmmünhistokimya, x75).



Resim 6: Poligonal hücrelerde HMB-45 pozitifliği (İmmünhistokimya, x150).

epiteloid, berrak hücreler ve yağ hücrelerinde değişik oranlarda, boyanma nedeni ile ilgili yorum getirmeksizin fokal pozitiflik olduğunu bildirmektedirler [3, 6,13]. İkinci olguda da fokal sitoplazmik S-100 pozitifliği tesbit edilmiştir.

Bir makrofaj belirleyicisi olan CD68 ile epiteloid hücrelerin pozitif boyanabileceği ve bunun histiosit yönünde farklılaşmadan çok, lizozomal granüllerden kaynaklandığı bildirilmektedir [5,7,9]. Benzer pozitiflik ikinci olguda da izlenmektedir.

AML'un gerçek bir neoplazm olduğunun kabulünden sonra, tümörde düz kas aktin ve HMB-45'in ikisiyle de pozitif reaksiyon gösteren hücrelerin olması, ultrastrüktürel olarak kas ve melanosit diferansiasyonlu ara-geçiş hücrelerinin tesbiti, yağ hücre görünümündeki hücrelerin gerçek yağ hücresi olmayıp, düz kas aktin ve HMB-45 pozitif, S-100 negatif yağ metamorfozu gösteren hücreler oluşu nedeniyle patogenezde ortak bir kök hücreden farklılaşarak oluşma şeklindeki hipotez ortaya atılmıştır. Ortak görüş, bu kök hücrenin perivasküler epiteloid hücre olduğudur [3,4,6,7,9]. Bu hipotez tümörün damardan zengin olması ile de destek bulmakta ve mültisentrisiteyi de bir ölçüde açıklaya bilmektedir. Ayrıca bu hipotez, akciğerin lenfanjioleimyomu, akciğer, pankreas ve uterusun berrak hücreli "sugar" tümörü gibi böbrek dışı diğer bazı doku ve organlarda da görülebilen benzer morfolojik, immünhistokimyasal ve ultrastrüktürel özelliklere sahip bir grup lezyon için de geçerlidir [19-21]. Cheng ve ark. tarafından yapılan son bir çalışmada AML' ların komponentlerinin farklı klonal orjinine dair moleküler genetik göstergelerin bulunduğu ileri sürülmekle birlikte tek bir neoplastik kök hücre orjininin de tam olarak ekarte edilemediği bildirilmektedir [22].

Birinci ve özellikle ikinci olgudaki immünhistokimyasal bulgularla AML'ların patogenezi ile ilgili tek hücre kökeni teorisi destek bulmaktadır. Mevcut bulgularla ikinci olgunun yağ metamorfozu göstermeyen, perivasküler epiteloid hücre orjinli, tamamen düz kas hücrelerinden oluşan AML olduğu düşünülebilir.

KAYNAKLAR

1. Reuter V, Gaudin PB. Adult renal tumors. In: Sternberg SS, (ed). Diagnostic Surgical Pathology. Philadelphia, Lippincott Williams Wilkins, 1999, 1785-1824.
2. Eble CN. Neoplasms of the kidney. In: Bostwick DG, Eble JN, (eds), Urologic Surgical Pathology. New York, Mosby, 1997:83-148.
3. Hostis HL, Deminiere C, Ferriere JM, Coindre JM. Renal angiomyolipoma. A clinicopathologic, immunohistochemical, and follow-up study of 46 cases. Am J Surg Pathol 1999; 23:1011-20.
4. Stone CH et al. Renal angiomyolipoma. Further immunophenotypic characterization of an expanding morphologic spectrum. Arch Pathol Lab Med 2001; 25:751-8.
5. Kaiserling E, Kröber S, Xiao JC, Schaumburg-Lever G. Angiomyolipoma of the kidney. Immunoreactivity with HMB-45. Light-and electronmicroscopic findings. Histopathology 1994; 25:41-8.
6. Kılıçaslan I, Güllüoğlu MG, Doğan Ö, Uysal V. Intraglomerular microlesions in renal angiomyolipoma. Hum Pathol 2000; 31:1325-8.
7. Pea M, Bonetti F, Martignoni G, Henske EP, Manfrin E, Colato C. Apparent renal cell carcinomas in tuberous sclerosis are heterogeneous. The identification of malignant epithelioid angiomyolipoma. Am J Surg Pathol 1998; 22:180-7.
8. Eble JN, Amin MB, Young RH. Epitheloid angiomyolipoma of the kidney. A report of five cases with a prominent and diagnostically confusing epithelioid smooth muscle component. Am J Surg Pathol 1997; 21:1123-30.
9. Martignoni G, Pea M, Rigaud G, Manfrin E, Colato C, Zamboni G, et al. Renal angiomyolipoma with epithelioid sarcomatous transformation and metastases. Demonstration of the same genetic defects in the primary and metastatic lesions. Am J Surg Pathol 2000; 24:889-94.

10. Cibas ES, Goss GA, Kulke MH, Demetri GD, Fletcher CDM. Malignant epithelioid angiomyolipoma ('sarcoma ex angiomyolipoma') of the kidney. A case report and review of the literature. Am J Surg Pathol 2001; 25:121-6.
11. Altaner Ş, Aktaş G, Atalay Y, Kaplan M, Doğanay L, Kutlu K. Renal anjiomyolipom: 6 olgunun klinikopatoljik, immünhistokimyasal ve ultrastrukturel olarak değerlendirilmesi. Türk Neoplazi Dergisi 2000; 8:47-53.
12. Uzzo RG, Libby DM, Vaughan ED, Levey SH. Coexisting lymphangioleiomyomatosis and bilateral angiomyolipomas in a patient with tuberous sclerosis. J Urol 1994; 151:1612-5.
13. Ribalta T et al. Malignant pigmented clear cell epitheloid tumor of the kidney: Clear cell (sugar) tumor versus malignant melanoma. Hum Pathol 2000; 31:516-9.
14. Bonsib SM. HMB-45 reactivity in renal leiomyomas and leiomyosarkomas. Mod Pathol 1996;9 (6): 664-9.
15. Leroy X, Copin MC, Coindre JM, Meria P, Wacranier A, Gosset P. Solitary fibrous tumour of the kidney. Urol Int 2000; 65:49-52.
16. Mai KT, Perkins DG, Robertson S, Thomas J, Morrash C, Collins JP. Composite renal cell carcinoma and angiomyolipoma: a study of the histogenetic relationship of the two lesions. Pathol Int 1999; 49: 1-8.
17. Deveci MS, Evren G, Celasun B. Renal anjiomyolipoma. Türk Neoplazi Dergisi 1994; 3:1-4.
18. Ashfaq R, Welnberg AG, Saavedra JA. Renal angiomyolipomas and HMB-45 reactivity. Cancer 1993; 71:3091-7.
19. Zamboni G, Pea M, Martignoni G, Zancanaro C, Faccioli G, Gilioli E et al. Clear ell"sugar"tumor of the pancreas. A novel member of the family lesions characterized by the presence of perivascular epithelioid cells. Am J Surg Pathol 1996; 20:722-30.
20. Folpe AL, Goodman ZD, Ishak KG, Paulino AFG, Taboada EM, Meehan SA et al. Clear cell myomelanocytic tumor of the falciform ligament/ligamentum teres. A novel member of the perivascular clear cell family of tumors with a predilection for children and young adults. Am J Surg Pathol 2000; 24:1239-46.
21. Tanaka Y, Ijiri R, Kato K, Kato Y, Misugi K, Nakatani Y et al. HMB-45/Melan-A and smooth muscle actin-positive clear-cell epithelioid tumor arising in the ligamentum teres hepatis. Additional example of clear cell "sugar" tumors. Am J Surg Pathol 2000; 24: 1295-9.
22. Cheng L, Gu J, Eble JN, Bostwick DG, Younger C, MacLennan GT et al. Molecular genetic evidence for different clonal origin of components of human renal angiomyolipomas. Am J Surg Pathol 2001; 25 (10): 1231-6.