

Angiomiolipoma renal. Serie de casos del Hospital Médica Sur

Fredy Chablé-Montero,* Fernando Cano-García,*
Juan Carlos Córdova-Ramón,* Jorge Albores-Saavedra*

RESUMEN

La mayoría de los angiomiolipomas renales (AMLRs) sigue un curso clínico benigno y representan de 2 a 3% de todos los tumores renales. Están constituidos por vasos sanguíneos anormales, músculo liso y tejido adiposo. El objetivo del estudio fue revisar los datos demográficos y clínico-patológicos de los AMLRs estudiados en el Hospital Médica Sur y compararlos con los publicados por otras series. Entre 310 nefrectomías se identificaron 10 casos de AMLRs, lo que representó 3.2% de las nefrectomías y 4.6% de todos los tumores renales (276 tumores). Hubo predominio de mujeres (siete casos) sobre hombres (tres casos). La edad promedio de los pacientes fue de 53.8 años (intervalo de 41 a 66 años); sin embargo, cuando la edad se ajustó al sexo, se observó que las mujeres presentaban estos tumores 10 años antes que los hombres (50.8 vs. 60.6 años). El riñón afectado con mayor frecuencia fue el izquierdo (seis casos). Cuatro pacientes fueron sometidos a nefrectomía total de urgencia por presentar choque hipovolémico debido a ruptura espontánea, una de las complicaciones inherentes a este tumor. No se observaron casos asociados a esclerosis tuberosa ni carcinoma renal. Ninguno de los casos recurrió o causó la muerte de los pacientes en 15 meses de seguimiento promedio.

Palabras clave. Tumor renal. Riñón. Esclerosis tuberosa. HMB-45.

ABSTRACT

Renal angiomyolipoma (RAML) is a rare tumor accounting for 2-3% of all kidney tumors, and it is composed of abnormal blood vessels, smooth muscle and adipose tissue. The aim was to review the demographic and clinicopathological data of AMLRs studied at Medica Sur Hospital for compare it with those reported by other series. Among 310 nephrectomies, we identified 10 cases of RAML, which represented 3.2% of the nephrectomies and 4.6% of all renal tumors (276 tumors). Women predominated (7 cases) over men (3 cases). The average age of patients was 53.8 years (range 41-66 years), however, when the age was adjusted to sex, women developed these tumors 10 years earlier than men (50.8 vs. 60.6 years). The most frequently affected kidney was the left (6 cases). Four patients underwent total nephrectomy because they presented with hypovolemic shock due to spontaneous rupture of the tumor. None of the cases were associated with tuberous sclerosis or renal cell carcinoma. None of the cases recurred locally or caused the death of the patients at 15 months of follow-up.

Key words. Renal tumor. Kidney. Tuberous sclerosis. HMB-45.

INTRODUCCIÓN

La gran mayoría de los angiomiolipomas renales (AMLRs) siguen un curso clínico benigno y representan de 2 a 3% de todos los tumores renales.¹⁻³ Están constituidos por vasos sanguíneos anormales, músculo liso y tejido adiposo.²

El AMLR fue descrito por primera vez en 1900 por Grawitz, pero fue hasta 1951 que se empezó a utilizar este término con mayor frecuencia.⁴ De 25 a 50% de los

AMLRs se presentan en pacientes con esclerosis tuberosa, una enfermedad causada por mutaciones de los genes supresores tumorales TSC1 o TSC2; por lo general son bilaterales (80%) y aparecen a edades más tempranas (tercera década de la vida).^{2,5-7} También se han descrito AMLRs asociados con neurofibromatosis tipo 1, enfermedad de von Hippel Landau y síndrome de Sturge-Weber.^{2,8} Los AMLRs esporádicos (80% de los casos) se presentan con mayor frecuencia en mujeres (relación M:H,

* Departamento de Anatomía Patológica, Hospital y Fundación Clínica Médica Sur, México, D.F.

Correspondencia:

Dr. Fredy Chablé-Montero

Departamento de Anatomía Patológica, Hospital y Fundación Clínica Médica Sur

Puente de Piedra, Núm. 150, Col. Toriello Guerra. C.P. 14050, México, D.F.

Tel. +01 5255 5424-7227. Correo electrónico: fredy010583@gmail.com

Fecha de recibido: Febrero 20, 2015.

Fecha de aceptado: Febrero 27, 2015.

4:1) con edades comprendidas entre la quinta y séptima décadas de vida y, por lo general, son unilaterales.^{1,2,9} En México existe poca información en relación con el comportamiento de este tipo de tumores.

El objetivo del estudio es revisar los datos demográficos y clínico-patológicos de AMLRs estudiados en el Hospital Médica Sur y compararlos con los publicados por otras series.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se revisó la base de datos del Departamento de Anatomía Patológica del Hospital Médica Sur entre 1999 a 2014 (15 años), con la finalidad de identificar todas las nefrectomías estudiadas durante ese periodo. Posteriormente, se separaron todos los casos con diagnóstico de AMLR. De los informes anatomopatológicos se obtuvieron los datos demográficos y clínico-patológicos, los cuales fueron complementados con los datos del expediente clínico de cada paciente. Se revisaron todas las laminillas e inmunotinciones de cada caso para determinar los porcentajes aproximados de cada uno de los componentes histológicos del tumor. El análisis de los datos se hizo de forma descriptiva.

RESULTADOS

De 1999 a 2014 se estudiaron 310 nefrectomías realizadas por distintas causas. De éstas, 216 (69.9%) correspondieron a diversos tumores renales, de los cuales 10 representaron AMLRs, lo que constituye 3.2% del total de las nefrectomías y 4.6% de todos los tumores renales. Hubo predominio de mujeres (siete casos) sobre hombres (tres casos) (relación M: H, 3.2:1). La edad promedio de los pacientes fue de 53.8 años (intervalo de 41 a 66 años); sin embargo, cuando la edad se ajustó al sexo, se observó que las mujeres presentaban estos tumores 10 años antes que los hombres (50.8 vs. 60.6 años). El riñón afectado con mayor frecuencia fue el izquierdo (seis casos). Cuatro de los casos se presentaron con choque hipovolémico debido a ruptura espontánea, por lo que fueron sometidos a nefrectomía total de urgencia. En cinco de los pacientes, el diagnóstico del tumor se hizo incidentalmente en un estudio de tomografía computarizada realizada por otra causa médica, de éstos, a cuatro se les realizó nefrectomía total y a uno nefrectomía parcial. El caso restante no se acompañaba de datos clínicos debido a que fue una revisión de laminillas enviada de otro hospital.

Macroscópicamente todos los casos de AMLRs fueron unilaterales, de los cuales nueve fueron únicos y un caso fue multicéntrico (tres nódulos). El tamaño promedio de

los tumores fue de 8.5 cm (intervalo de 4.3 a 13.8 cm). Seis de los tumores mostraron datos de sangrado reciente, pero sólo cuatro se acompañaron de hematoma retroperitoneal secundario a ruptura (Figura 1).

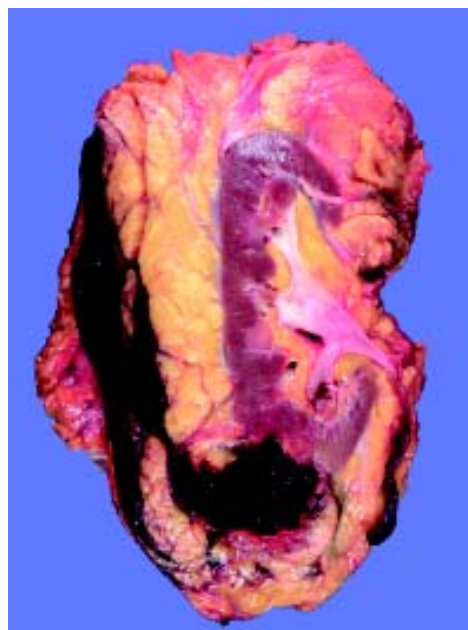


Figura 1. Imagen macroscópica de un AMLR localizado en el polo inferior, el cual se complicó con hematoma retroperitoneal secundario a ruptura espontánea.

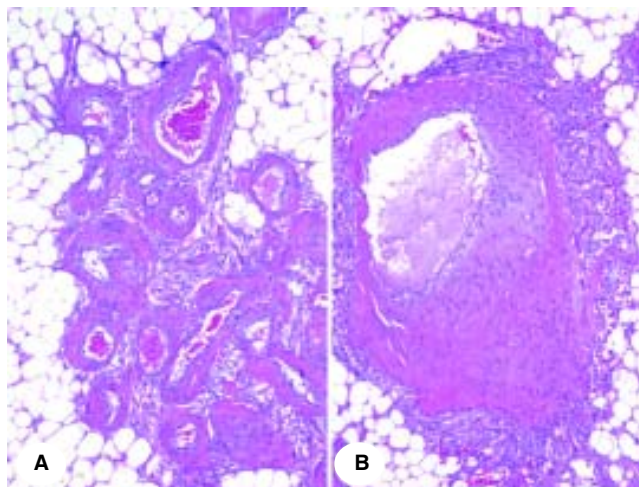


Figura 2. A. En la imagen microscópica se pueden observar los tres componentes histológicos de los AMLRs: vasos sanguíneos de paredes anormales en la porción central rodeados de células musculares lisas y tejido adiposo. **B.** Mayor aumento de uno de los vasos sanguíneos intratumorales que muestran pared anormal y por fuera de ella una proliferación de células musculares lisas de citoplasma claro y hacia la periferia adipocitos maduros.

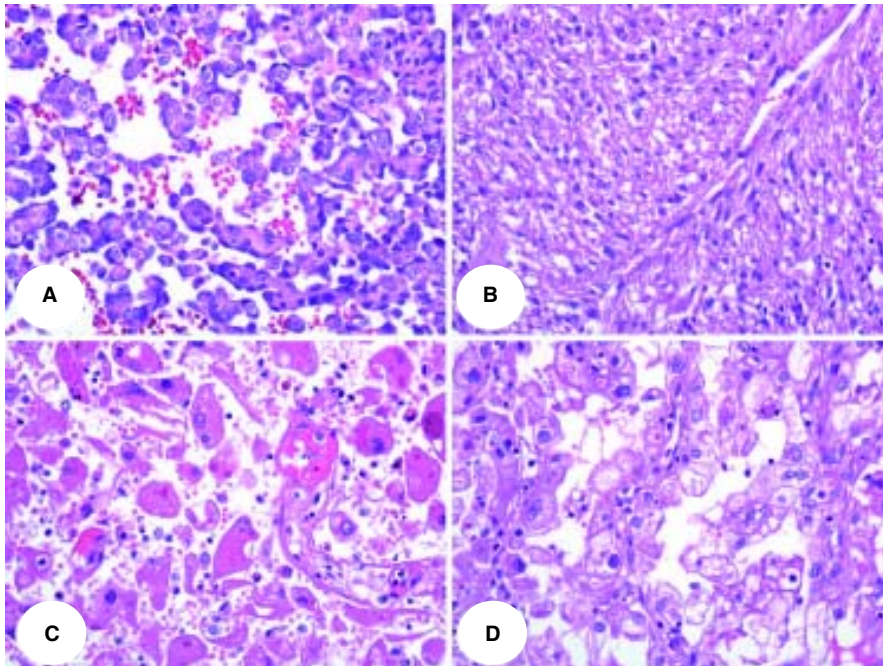


Figura 3. **A.** Componente vascular de un AMLR que simula angiosarcoma. **B.** Componente de músculo liso de un AMLR que simula leiomioma. **C.** AMLR atípico con células musculares lisas de un AMLR atípico, las cuales evidencian pleomorfismo nuclear acentuado y citoplasma eosinófilo con algunos glóbulos hialinos, y áreas con formaciones pseudoglandulares y células claras que simulan un carcinoma renal de células claras (**D**).

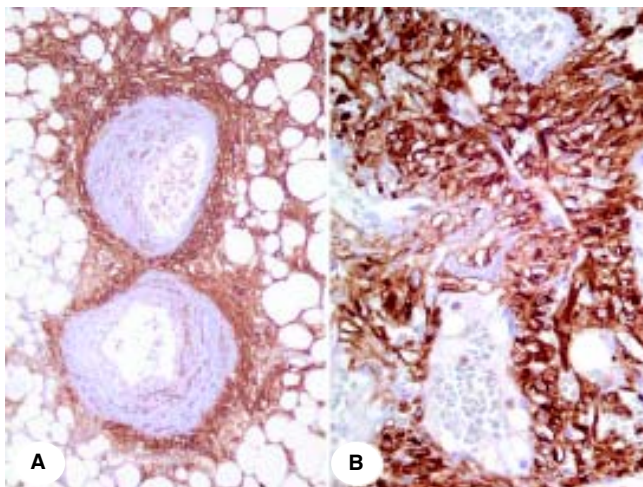


Figura 4. El componente muscular liso es positivo intensa y difusamente para actina de músculo liso (**A**) y para HMB45 (**B**).

Microscópicamente, ocho casos fueron angiomiolipomas convencionales y dos epitelioides o atípicos. El AMLR epitelioides invadía a la grasa perirrenal. En una revisión detallada cinco casos mostraron predominio de componente adiposo ($\geq 50\%$ del volumen tumoral), el cual varió de 13 a 80%; en tres casos se observó predominio del componente de músculo liso, el cual varió de 13 a 80%; un caso mostró a los tres componentes en proporciones

similares, y en el caso restante la hemorragia fue extensa, lo que dificultó la determinación de los componentes. El componente vascular estaba constituido por vasos sanguíneos de paredes anormales, rodeados por células musculares lisas de citoplasma claro y más externamente por adipocitos maduros (Figura 2). Focalmente, uno de los tumores mostró áreas parecidas a un angiosarcoma (Figura 3A). Los casos con predominio de tejido adiposo mostraron áreas parecidas a lipoma (cinco casos). En los casos donde hubo predominio de músculo liso se observaron áreas semejantes a leiomioma (dos casos) (Figura 3B). El AMLR atípico mostró pleomorfismo nuclear notable, mitosis ocasionales y áreas semejantes a carcinoma renal de células claras (Figuras 3C y 3D). Sólo a siete casos se les realizó estudio de inmunohistoquímica, en los cuales las inmunotinciones para actina de músculo liso (BioSB, 1:100, Santa Bárbara CA) y H-caldesmon (BioSB, 1:100, Santa Bárbara CA) fueron positivas en el componente muscular liso; mientras que CD34 (BioSB, 1:50, Santa Bárbara CA) fue positivo en el componente vascular. Sólo a seis casos se les realizó HMB45 (BioSB, 1:500, Santa Bárbara CA) y Melan-A (BioSB, 1:100, Santa Bárbara CA), los cuales fueron positivos en el componente muscular liso (Figura 4).

El tiempo de seguimiento promedio de los pacientes fue de 15 meses y en ninguno de ellos se documentaron recurrencias ni muertes asociadas con el tumor, lo cual apoya la naturaleza benigna de estos tumores.

DISCUSIÓN

En nuestra serie los AMLRs representaron 3.2% de todas de las causas de nefrectomías; sin embargo, cuando se ajustó el porcentaje al total de tumores renales, éstos representaron 4.6% de todos los tumores, lo cual es ligeramente mayor a lo informado en la literatura.² Ninguno de los casos se asoció con esclerosis tuberosa u otra facomatosis.

La edad de presentación comprendió la cuarta y sexta décadas de la vida, con edad promedio de presentación de 53.8 años (intervalo de 41 a 66 años); sin embargo, cuando se ajustó la edad al sexo de los pacientes, se observó que estos tumores ocurrieron 10 años antes en las mujeres (50.8 vs. 60.6 años).

En México existe una serie de AMLRs similar a la nuestra, la cual se realizó en el Hospital de Especialidades Centro Médico La Raza.² En ésta, en un periodo de 10 años se encontraron nueve AMLRs en 302 tumores renales, lo cual representó 2.98% de los casos. De éstos, siete casos ocurrieron en mujeres y dos en hombres, con edad promedio de presentación de 40 años, 10 años antes que nuestro promedio de edad. Sólo tres de sus pacientes tuvieron esclerosis tuberosa, lo cual contrasta con nuestros datos, en donde todos los AMLRs fueron esporádicos. Cuatro AMLRs ocurrieron en el riñón derecho, tres en el izquierdo y uno fue bilateral. No se observó asociación con carcinoma renal.

El AMLR es un tumor frecuentemente asintomático (60% de los casos). La mayoría es diagnosticada incidentalmente en el estudio radiológico por otras causas.² Cuando es sintomático, el dolor del flanco involucrado es el más común (70%), seguido de masa abdominal palpable (40%), hematuria macroscópica (21%) y microscópica (6%).^{2,10}

Como es sabido, el componente vascular de los AMLRs es anormal, debido a que la lámina interna se encuentra ausente de las paredes vasculares y, por lo general, está fragmentada, por lo que existe un riesgo de ruptura espontánea (síndrome de Wunderlich) en los pacientes con estos tumores.^{2,11} Algunas series informan que hasta 15% de los pacientes se presentan con choque hipovolémico secundario a hemorragia retroperitoneal aguda.^{2,11} En nuestra serie, cuatro de los pacientes se presentaron con choque hipovolémico secundario a ruptura del angiomiolipoma, por lo que se les realizó nefrectomía de urgencia.

En todos los casos el diagnóstico radiológico se basó en tomografía computarizada. Macroscópicamente los AMLRs son tumores lobulados y su color varía dependiendo del componente predominante. La hemorragia es un

hallazgo común, sobre todo en los casos asintomáticos. Microscópicamente el AMLR está compuesto por una mezcla de tejido adiposo, vasos sanguíneos y músculo liso. Las células musculares lisas muestran configuración radial con núcleos elongados y ocasionalmente presentan hiper cromasia nuclear y figuras mitóticas.³ Los vasos sanguíneos son un componente importante de estos tumores y frecuentemente se encuentran con paredes adelgazadas. La variante epitelioides o atípica de AMLR se caracteriza por células epitelioides de músculo liso con gran pleomorfismo nuclear, lo cual puede confundirse con carcinoma renal sarcomatoide o leiomiomas.^{8,12} Cuando el tejido muscular liso predomina en los angiomiolipomas, éstos pueden confundirse con leiomiomas y cuando el tejido adiposo es el predominante, la confusión suele ser con lipoma.

El inmunofenotipo de estos tumores es característico. El componente vascular es positivo para marcadores de células endoteliales como CD34 y CD31. El componente de tejido adiposo es positivo para proteína S100, pero no se usa rutinariamente en el abordaje diagnóstico de estos tumores. El componente de músculo liso es positivo para marcadores de fenotipo muscular liso tales con actina de músculo liso y H-caldesmon. Además de los anticuerpos previamente enunciados, la inmunorreactividad para HMB45 y Melan-A, marcadores de diferenciación melanocítica, son constantes y de utilidad diagnóstica en este tipo de tumores.^{2,12,13} Por esta razón, algunos autores han incluido estos tumores dentro de la familia de los tumores llamados PEComas, los cuales se caracterizan por ser tumores de citoplasma claro y expresión por inmunohistoquímica de marcadores de diferenciación melanocítica y muscular.¹⁴ Sin embargo, no estamos de acuerdo con este término, debido a que la célula clara perivascular presumiblemente precursora de este tumor no existe en tejidos humanos.

El tratamiento del AMLR depende del tamaño y de la presencia de complicaciones.¹⁰ En pacientes asintomáticos con lesiones pequeñas, únicamente se lleva un control radiológico semestral o anual, ya sea por ultrasonido o tomografía computarizada. En pacientes en estado de choque o hemorragia retroperitoneal aguda puede requerirse nefrectomía de urgencia. En las pacientes embarazadas en edad reproductiva se deberá considerar el tratamiento quirúrgico, ya que se han informado varios casos de hemorragia retroperitoneal aguda en pacientes gestantes, en parte mediada por el incremento de la presión arterial propia del embarazo.^{2,15,16} En lesiones mayores a 4 cm o sintomáticas se deberá realizar enucleación, embolización selectiva o nefrectomía parcial. La nefrectomía

total se dejará para los casos en que se encuentre un carcinoma de células renales asociado con la lesión, o cuando el riñón haya sido reemplazado por el tumor.¹⁷⁻¹⁹ En general el pronóstico de estos tumores es benigno; porque son lesiones únicas o focales.³ El primer caso de malignización de un AMLR fue informado en 1991.^{12,20} Los AMLRs malignos son muy raros y localmente agresivos; sin embargo, la tasa de metástasis es baja.^{9,12} Algunos angiomiolipomas multicéntricos en pacientes con esclerosis tuberosa y algunos angiomiolipomas malignos del hígado y riñón han sido tratados con inhibidores de la vía mTOR.²¹ Las tasas de respuesta obtenidas con estos medicamentos ha sido variable.²² Por otro lado, cuando coexisten angiomiolipomas renales y hepáticos, algunos autores han sugerido que se debe considerar multicentricidad más que metástasis.^{23,24}

CONCLUSIÓN

El AMLR es un tumor poco frecuente dentro de todos los tumores renales. En nuestra serie se documentó una incidencia ligeramente mayor a la publicada. Algunos datos como el predominio en mujeres y la sintomatología fueron similares a lo informado en otras series. Sin embargo, se observó que las mujeres presentaban estos tumores 10 años antes que los hombres.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

REFERENCIAS

- Farrow GM, Harrison EG Jr., Utz DC, Jones DR. Renal angiomyolipoma. A clinicopathologic study of 32 cases. *Cancer* 1968; 22(3): 564-70.
- López Ramírez JM, Ramos-Arredondo PE, Hernández-Ordóñez OF. Experiencia de angiomiolipoma renal en el Hospital de Especialidades Centro Médico "La Raza". *Col Mex Urol* 2002; 17(1): 39-44.
- Martin HL, Lee E, Albores-Saavedra J. Secondary parathyroid hyperplasia in tuberous sclerosis: report of a case with large eosinophilic ganglion-like cells similar to those of subependymal giant cell astrocytoma, tubers, and atypical angiomyolipoma. *Am J Surg Pathol* 2002; 26(2): 260-5.
- Morgan GS, Straumford J, Hall EJ. Angiomyolipoma of the kidney. *J Urol* 1951; 65: 625.
- Inglis K. The nature and origin of smooth muscle-like neoplastic tissue in renal tumors of the tuberous sclerosis complex. *Cancer* 1960; 13: 602-11.
- Haas NB, Nathanson KL. Hereditary kidney cancer syndromes. *Adv Chronic Kidney Dis* 2014; 21(1): 81-90.
- Von-Ranke FM, Zanetti G, Silva JL, Neto CA, Godoy MC, Souza CA, Mançano AD, et al. Tuberous Sclerosis Complex: State-of-the-Art Review with a Focus on Pulmonary Involvement. *Lung* 2015; 193(5): 619-27.
- Stone NN, Atlas I, Kim US, Kwan D, Leventhal I, Waxman JS. Renal angiomyolipoma associated with neurofibromatosis and primary carcinoid of mesentery. *Urology* 1993; 41(1): 66-71.
- Aydin H, Magi-Galluzzi C, Lane BR, Sercia L, Lopez JI, Rini BI, Zhou M. Renal angiomyolipoma: clinicopathologic study of 194 cases with emphasis on the epithelioid histology and tuberous sclerosis association. *Am J Surg Pathol* 2009; 33(2): 289-97.
- Wegryn J, Resnick IM. Angiomyolipoma diagnosis and conservative management. *Contemporary Urology* 1998: 56-64.
- Chesa-Ponce N, Artiles-Hernández JL, Ponce-Socorro JM, del-Rosario-Medina J, Castro-López-Torrella V, Betancort-de-León R. Wunderlich's syndrome as the first manifestation of a renal angiomyolipoma. *Arch Esp Urol* 1995; 48(3): 305-8.
- Delgado R, de Leon Bojorge B, Albores-Saavedra J. Atypical angiomyolipoma of the kidney: a distinct morphologic variant that is easily confused with a variety of malignant neoplasms. *Cancer* 1998; 83(8): 1581-92.
- Ashfaq R, Weinberg AG, Albores-Saavedra J. Renal angiomyolipomas and HMB-45 reactivity. *Cancer* 1993; 71(10): 3091-7.
- Thway K, Fisher C. PEComa: morphology and genetics of a complex tumor family. *Ann Diagn Pathol* 2015; 19(5): 359-68.
- Myoen S, Mitsuzuka K, Saito H, Ota H, Takase K, Arai Y. Spontaneous rupture of a renal angiomyolipoma at 25 weeks of pregnancy treated with transarterial embolization: A case report and review of the literature. *Int J Urol* 2015; 22(7): 710-2.
- Iruloh C, Keriakos R, Smith DJ, Cleveland T. Renal angiomyolipoma and lymphangiomyomatosis in pregnancy. *J Obstet Gynaecol* 2013; 33(6): 542-6.
- Mouded IM, Tolia BM, Bernie JE, Newman HR. Symptomatic renal angiomyolipoma, report of 8 cases, 2 with spontaneous rupture. *J Urol* 1978; 119(5): 684-8.
- Huang JK, Ho DM, Wang JH, Chou YH, Chen MT, Chang SS. Coincidental angiomyolipoma and renal cell carcinoma: report of 1 case and review of literature. *J Urol* 1988; 140(6): 1516-8.
- Khaitan A, Hemal AK, Seth A, Gupta NP, Gulati MS, Dogra PN. Management of renal angiomyolipoma in complex clinical situations. *Urol Int* 2001; 67(1): 28-33.
- Zagoria RJ, Dyer RB, Assimos DG, Scharling ES, Quinn SF. Spontaneous perinephric hemorrhage: imaging and management. *J Urol* 1991; 145(3): 468-71.
- Budde K, Gaedeke J. Tuberous sclerosis complex-associated angiomyolipomas: focus on mTOR inhibition. *Am J Kidney Dis* 2012; 59(2): 276-83.
- Citak EC, Yilmaz EB, Yaman E, Kaya S, Taskinlar H, Arpacı RB, Apaydin D. Malignant epithelioid angiomyolipoma of the kidney in a child treated with sunitinib, everolimus and axitinib. *Can Urol Assoc J* 2015; 9(7-8): E542-E545.
- Nonomura A, Enomoto Y, Takeda M, Takano M, Morita K, Kasai T. Angiomyolipoma of the liver: a reappraisal of morphological features and delineation of new characteristic histological features from the clinicopathological findings of 55 tumours in 47 patients. *Histopathology* 2012; 61(5): 863-80.
- Tallarigo C, Baldassarre R, Bianchi B, Comunale L, Olivo G, Pea M, Bonetti F, et al. Diagnostic and therapeutic problems in multicentric renal angiomyolipoma. *J Urol* 1992; 148(6): 1880-4.