



# Angiomiolipoma renal atípico epiteliode

Orlich-Castelán Claudio, Zamora-Montes de Oca María José



## ■ RESUMEN

Se presenta un caso muy raro de angiomiolipoma (AML) renal atípico epiteliode gigante bilateral, en una mujer de 26 años, asintomática, en quién los estudios de imágenes detectaron grandes masas en ambos riñones y en la que no se encontró evidencia de enfermedades hereditarias como la esclerosis tuberosa (ET) o la Enfermedad de von Hippel-Lindau. Se hizo una nefrectomía total izquierda y una nefrectomía parcial derecha. El patólogo describió varias tumoraciones nodulares grandes, no encapsuladas, con invasión local de la grasa y del parénquima renal adyacente, con la tumoración más grande en el polo inferior izquierdo de 10 por seis centímetros de diámetro y en la histología se encontró invasión de venas pequeñas por células malignas cerca del hilio renal, sin encontrar evidencia de carcinoma renal. No se ha demostrado la presencia de metástasis a distancia en tres años de seguimiento.

**Palabras clave:** Masas renales gigantes, angiomiolipoma epiteliode atípico, invasión maligna de venas renales pequeñas, Costa Rica.

## ■ ABSTRACT

*A very rare case of atypical bilateral giant epithelioid renal angiomyolipoma in a twenty-six-year old woman is presented. Patient was asymptomatic. Imaging studies detected large masses in both kidneys and there was no evidence of hereditary diseases such as tuberous sclerosis or von Hippel-Lindau disease. Left total nephrectomy and right partial nephrectomy were performed. Pathological report described various large non-encapsulated nodular tumors with local fat and adjacent renal parenchyma invasion. The largest tumor was in the left lower pole and measured ten by six centimeters in diameter. Histological report stated small vein invasion by malignant cells near the renal hilum with no evidence of renal carcinoma. There has been no distant metastasis at three-year follow-up.*

**Keywords:** Giant renal masses, atypical epithelioid angiomyolipoma, malignant invasion of small renal veins, Costa Rica.

Servicio de Urología. Hospital San Juan de Dios. Caja Costarricense de Seguro Social. San José, Costa Rica.

*Correspondencia:* Dr. Claudio Orlich Castelán. Clínica Americana, San José Costa Rica. Apartado postal 8040-1000. San José, Costa Rica. Teléfono (506)22331514. Correo electrónico: corlich@racsa.co.cr

## ■ INTRODUCCIÓN

Los angiomiolipomas (AML) son tumores benignos raros de tipo mesenquimatoso, que se presentan en 0.2% de la población, compuestos de vasos sanguíneos, músculo liso y tejido adiposo maduro que además de ser de origen renal pueden presentarse en otros sitios como: hígado, bazo, cavidad abdominal, retroperitoneo, útero, cordón espermático, trompas de Falopio, vagina, piel y pulmones. Aproximadamente 80% ocurren en forma espontánea y 20% en pacientes con esclerosis tuberosa (ET). Constituyen los tumores mesenquimatosos renales más frecuentes. La gran mayoría de los AML son benignos, como: hamartomas, mezclados, no encapsulados, localmente infiltrantes, compuestos de proporciones variables de vasos sanguíneos desordenados de paredes gruesas, tejido adiposo maduro y de células fusiformes parecidas al músculo liso. Histológicamente se clasifican en: trifásicos, monofásicos y epitelioides, según tengan los tres componentes descritos, uno solo o epitelioides cuando contienen células epitelioides y citoplasma granular que comprenden más de 5% del volumen tumoral, con núcleos redondos y células gigantes multinucleadas dispersas ocasionales y que tengan 100% de componente epitelioides. Éstos últimos tienen una tendencia a la transformación maligna, con involucramiento de la grasa perirenal, extensión al seno renal, a la vena renal, a los ganglios linfáticos y a la glándula suprarrenal e infrecuentemente se han señalado metástasis a distancia. Se han descrito más de 20 casos con extensión dentro de la vena cava y más de 40 con nódulos linfáticos periaórticos positivos. Se ha dicho que la afección de múltiples órganos incluyendo el hígado, en forma sincrónica o metacrónica no necesariamente implica la presencia de metástasis.<sup>1</sup> El bajo porcentaje de grasa es característico de esta variedad de AML y hace su diagnóstico con TC o resonancia magnética difícil.

La edad promedio de presentación de los casos aislados es de 43 años y se ve cuatro veces más frecuentemente en mujeres e interesantemente, 80% de los casos afectan el riñón derecho. Aunque tienden a crecer lentamente, un crecimiento acelerado se ve en presencia de grandes masas o tumores múltiples, y también durante el embarazo que da base a la posibilidad de influencia hormonal.

Aproximadamente 77% de los tumores menores de cuatro centímetros son asintomáticos, pero 82% de los mayores de cuatro centímetros producen síntomas que incluyen: fiebre, náuseas, vómitos, masa palpable, hematuria, hipertensión, anemia y estado de choque.

La hemorragia retroperitoneal (síndrome de Wunderlich) ocurre hasta en 50% de los mayores de cuatro centímetros. En 15% de los AML múltiples hay insuficiencia renal.

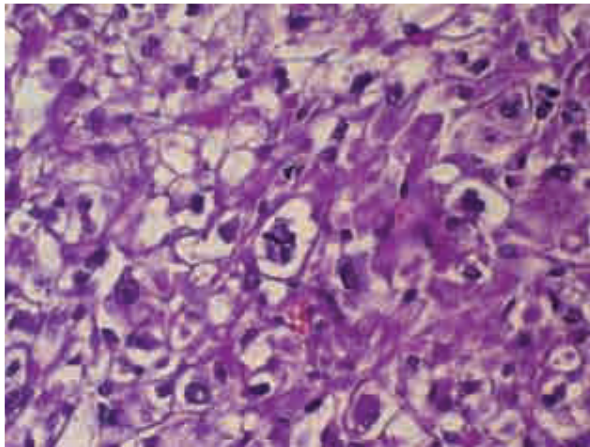
Clínicamente también se ha señalado la presencia de hiperprolactinemia y galactorrea en estos casos de angiomiolipoma epitelioides, sin encontrarse anomalías de la glándula pituitaria. También se han reportado casos de AML asociados a carcinoma renal de células claras en forma coexistente o con focos de carcinoma dentro de un AML.<sup>2-4</sup>

## ■ PRESENTACIÓN DEL CASO

Mujer de 26 años de edad, asintomática, con masas renales bilaterales diagnosticadas por US y TC. Vista en el Servicio de Urología en diciembre de 2006. En el riñón derecho se describió una masa de 70 cm por 40 cm en el polo inferior y en el riñón izquierdo una masa de 45 cm por 35 cm en la parte media. La función renal normal, con creatinina en 0.9 mg%; presentaba anemia microcítica. No se encontraron metástasis hepáticas ni algún estigma de ET o enfermedad de von Hippel Lindau y el estudio de todos sus familiares, incluida una hija, sin presencia de AML. El 10 de enero de 2007 se le realizó nefrectomía total izquierda y nefrectomía parcial derecha, con tumor residual abundante evidente en el polo superior. En el estudio histológico se evidenció invasión maligna focal de los vasos sanguíneos y degeneración sarcomatosa informándose un AML atípico epitelioides (**Figura 1**). Tres años después, la paciente presentó creatinina de 1.4 mg%, hemoglobina normal (15 g) y sin evidencia de enfermedad metastásica. Se realizó TC que mostró tumor residual en el riñón derecho sin signos de extensión local, nódulos linfáticos y sin evidencia de metástasis en la placa de tórax ni en la TC del sistema nervioso central (**Figura 2**). Tuvo dengue en diciembre de 2007 y actualmente se encuentra en muy buen estado general, sin evidencia de extensión metastásica a tres años de su cirugía.

## ■ DISCUSIÓN

En 1991, se describió una variante epitelial de AML<sup>5</sup> después del descubrimiento de la reacción de ciertos AML a la proteína HMB-45 asociada al melanosoma. En esta variante, las células parecidas al músculo liso muestran predominantemente una morfología epitelioides.<sup>5</sup> Actualmente, la mayoría de los autores creen que las células que se parecen al músculo liso de estos AML se originan de las células epitelioides perivasculares (CEP). Los tumores con predominancia de este tipo de células, se conocen como tumores CEP o *CEPomas* e incluyen la linfangioleiomiomatosis, el tumor de pulmón de células claras (tumor de azúcar), los tumores mielomelanocíticos de células claras de los ligamentos teres y falciformes y los CPEomas uterinos. La co-expresión de los marcadores tumorales miogénicos (actina de músculo liso o desmina) y los melanocíticos (HMB-45) constituye una figura distintiva de los CPEomas.<sup>6</sup>



**Imagen 1.** Tumoración de células epitelioides de citoplasmas claros rodeadas de tejido adiposo.



**Imagen 2.** TC posoperatorio. Masa heterogénea mixta que altera el contorno lateral del riñón derecho. Predominantemente con densidad de tejidos blandos, que realzan de forma similar que la corteza renal. En su interior muestran áreas hipodensas, con atenuación de grasa, que no realza. Además, ausencia del riñón izquierdo, por nefrectomía previa.

El primer caso de AML maligno fue reportado por Lowe y colaboradores (1992), cuando describieron una transformación sarcomatosa (leiomioma) en un AML previo benigno.<sup>7</sup> Sin embargo, es posible que muchos de los adenocarcinomas renales asociados con ET reportados antes, fueran de hecho AML epitelioides malignos como fue demostrado por Pea y colaboradores,<sup>8</sup> en cuatro de sus cinco casos. Además de atipia celular, muchos otros hallazgos preocupantes han sido encontrados en estos tumores, tales como: necrosis, transformación sarcomatoide, mitosis atípicas numerosas, invasión de las venas renal y cava, afección de los nódulos linfáticos regionales y recurrencia local; pero estos hallazgos pueden no ser equivalencia de malignidad. Actualmente, el único criterio aceptable de malignidad en AML es la presencia de metástasis a distancia, principalmente a pulmón e hígado.<sup>9</sup> Hasta 2008, cerca de 120 casos de AML maligno han sido comunicados en la literatura médica en inglés.

Estudios recientes han investigado las diferencias genéticas e inmunohistoquímicas entre los tipos agresivo y no agresivo de AML. Varias mutaciones de p53 han sido reportadas en los tumores malignos y se consideran importantes para la tumorigénesis y la progresión tumoral. En 2002, Kawaguchi y colaboradores mostraron la inmunoreactividad difusa al p53 y la mutación de p53 en las células epitelioides atípicas. A pesar de ello, Linglei y colaboradores, en un caso parecido, encontraron solamente áreas focales inespecíficas inmunopositivas al p53; concluyeron que no hay un enlace definitivo entre AML atípico maligno y las anomalías del

p53. Islam y colaboradores (2004),<sup>10</sup> investigaron las diferencias inmunohistológicas entre tres casos de AML agresivo y nueve casos de AML benigno usando como anticuerpo a la proteína calponina h1, una troponina proteína similar a T con actina, expresada en las células del músculo liso. Todos los casos de AML no agresivos demostraron inmunoreacciones fuertes. Por el contrario, las células tumorales del componente miomatoso del tipo agresivo no demostraron ninguna reacción al anticuerpo a la calponina h1, pero mostró inmunoreacción fuerte con el anticuerpo del antígeno de la actina del músculo liso. Ellos concluyeron que hay una diferencia molecular potencial entre estas dos formas de AML. La pérdida de calponina h1 de las células tumorales del tipo agresivo, puede estar relacionada con los hallazgos patológicos invasivos y este tipo agresivo puede categorizarse en un tipo intermedio entre las variedades benigna y maligna.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Lane BR, Aydin H, Danforth TL, et al. Clinical correlates of renal angiomyolipoma subtypes in 209 patients: classic, fat poor, tuberous sclerosis associated and epithelioid. *J Urol* 2008;180:836-43.
2. Al-Saleem T, Wessner LL, Scheithauer BW, et al. Malignant tumors of the kidney, brain, and soft tissues in children and young adults with the tuberous sclerosis complex. *Cancer* 1998;83:2208-16.
3. Carbonara C, Longa L, Grosso E, et al. Apparent preferential loss of heterozygosity at TSC2 over TSC1 chromosomal region in tuberous sclerosis hamartomas. *Genes Chromosome Canc* 1996;15:18-25.

4. Rakowski SK, Winterkorn EB, Paul E, et al. Renal manifestations of tuberous sclerosis complex: Incidence, prognosis, and predictive factors. *Kidney Int* 2006;70:1777-82.
5. Pea M, Bonetti F, Zamboni G, et al. Melanocyte-marker-HMB-45 is regularly expressed in angiomyolipoma of the kidney. *Pathology* 1991;23:185-8.
6. Bonetti F, Pea M, Martignoni G, et al. Clear cell ("sugar") tumor of the lung is a lesion strictly related to angiomyolipoma-the concept of a family of lesions characterized by the presence of the perivascular epithelioid cells (PEC). *Pathology* 1994;26:230-6.
7. Lowe BA, Brewer J, Houghton DC, et al. Malignant transformation of angiomyolipoma. *J Urol* 1992;147:1356-8.
8. Pea M, Bonetti F, Martignoni G, et al. Apparent renal cell carcinomas in tuberous sclerosis are heterogeneous: the identification of malignant epithelioid angiomyolipoma. *Am J Surg Pathol* 1998;22:180-7.
9. Islam AH, Ehara T, Kato H, et al. Loss of calponin h1 in renal angiomyolipoma correlates with aggressive clinical behavior. *Urology* 2004;64:468-73.