

АНГИОМИОЛИПОМА ПОЧКИ

Е. А. Дубова, О. Д. Мишнёв, Г. Г. Кармазановский, А. И. Щеголев

ФГУ «Институт хирургии имени А. В. Вишневского Росмедтехнологий», Москва

Доброкачественная мезенхимальная опухоль, представленная жировой тканью, веретенновидными и эпителиоидными гладкомышечными клетками и аномально развитыми кровеносными сосудами, называется ангиомиолипомой [1]. Наиболее часто она встречается в почках, составляя около 1% от всех опухолей почек, удаляемых хирургическим путем. Описаны случаи развития ангиомиолипомы в других органах и тканях: в печени, малом тазу, забрюшинном пространстве (вне связи с почками), мягких тканях спины, большого сальника, носовой полости, костях [2, 3]. В последнее время частота выявления этого заболевания повышается в связи с широким внедрением лучевых методов исследования.

В большинстве наблюдений диагноз устанавливается в предоперационном периоде на основании данных компьютерной томографии (КТ) и ультразвукового исследования (УЗИ), при котором в типичных случаях ангиомиолипома имеет гиперэхогенную структуру, а на КТ-сканах дает негативный сигнал. При незначительном количестве жировой ткани опухоль изоэхогенна при УЗИ, при КТ без контрастного усиления определяется гомогенная гиперэхогенная структура ее образования. При введении контрастного вещества сигнал повышается [4].

При магнитно-резонансной томографии (МРТ) ангиомиолипома с хорошо выраженным жировым компонентом (более 80% от всей массы опухоли) дает сигнал очень высокой интенсивности на T1 взвешенном изображении, что и является ключевым моментом в диагностике этого новообразования. При умеренном (20–80% от массы образования) содержании жира в этом режиме отмечается смешанный сигнал высокой и средней интенсивности, а при минимальном (менее 20%) – преимущественно средней интенсивности. На T2 взвешенном изображении сигнал от жировой ткани опухоли практически такой же или несколько ниже, чем от паренхимы почки [5].

Следует отметить, что опухоли, состоящие преимущественно из гладкомышечных элементов (из всех трех компонентов примерно в равных соотношениях), а также с выраженными кистозными

изменениями достаточно трудно дифференцировать от других новообразований в дооперационном периоде. В таких случаях для уточнения диагноза нужно провести тонкоигольную аспирационную биопсию, дополненную при необходимости иммуногистохимическими исследованиями [3].

Клиническое наблюдение

Больная К., 35 лет, предъявляла жалобы на периодически возникающий дискомфорт в правом подреберье. Из анамнеза известно, что считает себя больной около 2 месяцев, когда в мае 2007 года во время профосмотра при УЗИ у нее было обнаружено забрюшинное образование справа. При амбулаторном КТ выявлена неорганичная забрюшинная опухоль. В Институт хирургии пациентка госпитализирована для обследования и лечения.

При поступлении состояние удовлетворительное, кожные покровы и слизистые обычной окраски, чистые. В легких дыхание везикулярное, проводится во все отделы. Тоны сердца ясные, ритмичные, шумы не выслушиваются. Пульс удовлетворительных свойств, 78 уд/мин. Артериальное давление – 120/80 мм рт. ст. Живот не вздут, симметрично участвует в акте дыхания, при пальпации мягкий, безболезненный. В правом мезогастррии и подреберье пальпируется безболезненное образование мягкоэластичной консистенции, отграниченное от печени, с нечеткими контурами, размер – 7×8×4 см, малоподвижное. Симптомов раздражения брюшины нет. Перистальтика выслушивается. Стул регулярный, кал оформленный. Мочеиспускание свободное, безболезненное.

Данные лабораторных анализов – в пределах нормы. При рентгенологическом исследовании органов грудной полости легочные поля без видимых очаговых и инфильтративных изменений. Корни легких не расширены. Диафрагма расположена обычно, синусы свободные. Сердце и аорта без особенностей.

При ЭГДС выявлен эзофагит, имеются эндоскопические признаки хронического панкреатита.



*Рис. 1. МРТ брюшной полости
а — T1ВИ;
б, в — T2ВИ (аксиальный и сагиттальный срезы);
г, д — контрастное усиление
(артериальная и венозная фазы)*

При колоноскопии патологических изменений отделов толстой кишки не выявлено. При УЗИ органов брюшной полости и дуплексном сканировании сосудов брюшной полости асцита нет. Печень не увеличена, передне-задний размер правой доли — 116 мм, левой — 51 мм, контуры ее ровные, четкие, паренхима диффузно уплотнена, без очаговых образований. Внутри- и внепеченочные желчные протоки не расширены. Желчный пузырь — 68×15 мм, стенки его уплотнены, не утолщены. Поджелудочная железа не увеличена, передне-задний размер головки — 27 мм, тела — 12 мм, хвоста — 19 мм, контуры железы ровные, четкие, паренхима уплотнена во всех отделах. Главный панкреатический проток не расширен. Почки в размерах не увеличены (правая — 98–48 мм, левая — 113–46 мм). Левая почка расположена типично, правая оттеснена книзу. Контуры ровные, четкие, паренхиматозный слой выражен достаточно. Чашечно-лоханочная система не расширена, уплотнена с обеих сторон. В левой почке определяется дополнительная паренхиматозная перемычка. Надпочечники не визуализируются. Забрюшинные лимфатические узлы не увеличены. При исследовании от верхнего полюса правой почки, распространяясь в сторону правого купола диафрагмы, позади от почечной ножки, определяется образование размером 90×72 мм. При форсированном дыхании оно подвижно относительно правой доли печени и почки. Контуры образования четкие, ровные, структура относительно однородная, гипозоногенная. Создается впечатление наличия тонкой гиперэхогенной капсулы. В режиме ЭОДС в структуре образования определяются артерии с коллатеральным типом кровотока и вены. Почечная

артерия и вена (диаметром 4,3 мм и 9,9 мм соответственно) без локальных изменений гемодинамики. Нижняя полая вена (диаметром 18 мм) проходима, с трехфазным типом кровотока.

Таким образом, ультразвуковая картина соответствует неорганичному забрюшинному образованию (липосаркома?), расположенному в паранефральной клетчатке, однако, учитывая данную локализацию процесса, нельзя исключить поражение правого надпочечника.

При МРТ брюшной полости и забрюшинного пространства (рис. 1) (исследование выполнено по программе T1 TSE/T2 TSE/STIR RT 5,5 мм Dyn Scan (T1 FFE OPH) 6 мм) в TFE 6 мм в аксиальной, фронтальной и сагиттальной плоскостях в пространстве между верхним полюсом правой почки и нижней поверхностью печени выявлено образование неправильной формы с довольно четким контуром, отграниченное от окружающих структур полосой гипоинтенсивного во всех режимах МР-сигнала: неоднородный гиперинтенсивный в режиме T2 В1 и T1 В1 и гипоинтенсивный в режиме STIR – жировой компонент. При контрастном усилении не накапливает контрастное вещество. Образование несколько деформирует верхний полюс правой почки, частично смещая ее книзу, располагаясь над ней в виде «шапочки». Образование передним контуром незначительно деформирует нижнюю полую вену на протяжении 3–4 см, при этом отграничено от нее, а задним краем прилегает к ножке диафрагмы. Правый надпочечник не дифференцируется. Левый – обычной формы и размеров. Печень – 21,3×11×17,6 см, без очаговых изменений. Внутри- и внепеченочные желчные протоки не расширены. Желчный пузырь – 2,4 см в поперечнике, конкрементов в просвете не обнаружено. Селезенка 8,8×4,1×7,9 см, без очаговых изменений сигнала и участков контрастирования. Поджелудочная железа расположена обычно, размер ее на уровне головки – 3,2 см, тела – 2,0 см, хвоста – 2,5 см. Очаговых изменений МР-сигнала и участков патологического контрастирования не отмечено. Паранефральной клетчатка не инфильтрирована. Почки обычной формы и размеров.

Была выявлена МР-картина неорганичного забрюшинного образования. Учитывая наличие жирового компонента, более вероятно липосаркома. Большая выполнена операция. При ревизии обнаружено, что выпота в брюшной полости и метастазов нет, в том числе в печени. Она мягкая, ненапряженная, обычного цвета. Патологии желудка, тонкой и толстой кишки не выявлено. Желчный пузырь тонкостенный, спавшийся. Матка несколько увеличена в размерах, обычного цвета



Рис. 2. Ангиомиолипома почки: операционный материал
а — вид снаружи;
б — вид на разрезе

и консистенции. Яичники не изменены. В забрюшинном пространстве сразу выше верхнего полюса правой почки находится плотноэластичное образование овоидной формы размером 8×10 см, не смещаемое от почки. После вскрытия брюшины по периметру опухоли обнаружено, что правый надпочечник распластан по ее внутреннему краю, но не связан с ней. После отделения от него от паранефральной клетчаткой острым путем опухоль была выделена. Установлено, что она своей нижней частью спереди и сзади охватывает верхний полюс почки и интимно с ним связан. Произведена резекция верхнего полюса почки с опухолью. На морфологическое исследование прислан фрагмент ткани почки размером 5×2,5×0,7 см с исходящим опухолевидным образованием эластичной консистенции 9×7,5×4 см в тонкой сероватой капсуле, на разрезе – серо-желтого цвета, напоминающим жировую ткань (рис. 2). На од-

в удовлетворительном состоянии выписана с рекомендациями под наблюдением хирурга и онколога по месту жительства.

Обсуждение

Следует отметить, что около трети больных с ангиомиолипомой почки страдают туберозным склерозом (ТС). Это аутосомно-доминантное заболевание, характеризующееся комплексом симптомов: судорожные припадки, задержка психического развития, наличие гамартомных опухолей в различных органах, которые, кроме ангиомиолипомы, включают субэпидимальную гигантскую астроцитому и рабдомиому сердца [3]. ТС связан с мутацией двух генов: TSC1 (ответственный за продукцию гамартина) и TSC2 (ответственный за выработку туберина) [6].

Установлено, что у 80% больных с полной или тяжелой формой ТС есть ангиомиолипомы почек, при этом они имеют, как правило, двустороннюю локализацию [7]. В 75% наблюдений отмечается одностороннее поражение без признаков ТС [8]. Заболевание в 4 раза чаще встречается у женщин (включая ангиомиолипомы без ТС). При ТС таких закономерностей не выявлено. Средний возраст пациентов с ангиомиолипомой – 45–55 лет, при ТС – 25–35 лет [9, 10].

В настоящее время эти опухоли относят к характеризующимся пролиферацией периваскулярных эпителиоидных клеток (perivascular epithelioid cells – PEC), так называемых PECom [11, 12]. Проведенные иммуногистохимические, ультраструктурные и молекулярные исследования свидетельствуют о возможном происхождении опухолей этой группы из одного клеточного типа [1]. Большая частота развития ангиомиолипом у женщин (при отсутствии ТС), преимущественное их развитие в постпубертатном периоде и частая экспрессия рецепторов прогестерона клетками опухоли позволяют предположить влияние гормонального статуса на возникновение и развитие данного новообразования [3].

Клинические проявления ангиомиолипом в первую очередь зависят от отсутствия или наличия ТС. При них они протекают обычно бессимптомно и выявляются случайно при КТ или УЗИ [13]. У больных без ТС основные клинические симптомы – боль в боковой области живота, пальпируемые образования и гематурия. Ангиомиолипомы более 4 см в диаметре чаще осложняются развитием кровоизлияний в ткань опухоли или паранефральную клетчатку [9]. Среди других осложнений отмечают сдавление близлежащих органов, некроз и разрыв опухолевого узла. В ли-

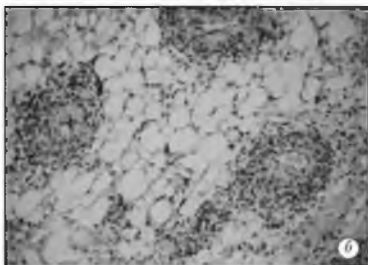


Рис. 3. Гистологическая характеристика ангиомиолипомы почки (окраска гематоксилином и эозином)
 а — корковый слой почки с опухолевой тканью (ув. 100);
 б — жировая ткань с толстостенными кровеносными сосудами (ув. 200)

ном из участков размером 2×2,5 см опухоль срезана с резецированной тканью.

При гистологическом исследовании в ткани почки отмечается вакуольная дегенерация нефроцитов и склероз отдельных клубочков. Опухоль представлена зрелой жировой тканью, в которой определяется множество толстостенных сосудов, окруженных мышечными и эпителиоидными клетками (рис. 3).

При иммуногистохимическом исследовании в клетках, образующих стенку сосудов, отмечается положительная реакция с виментином, гладкомышечным актином, HMB-45, PCNA (50–70%), Ki-67 (0,5–1%), в эндотелиоцитах – реакция с CD 31, CD 34 (рис. 4).

Была определена ангиомиолипوما почки. Послеоперационный период протекал гладко, рана зажила первичным натяжением. Пациентка

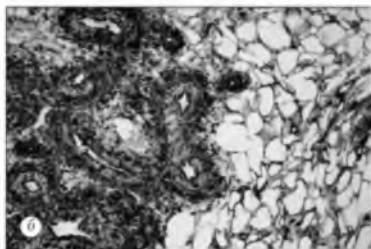
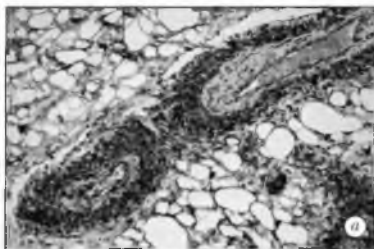
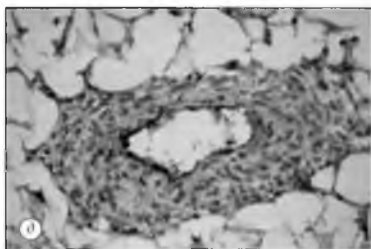
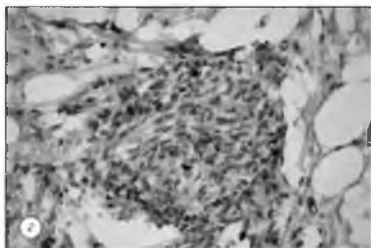
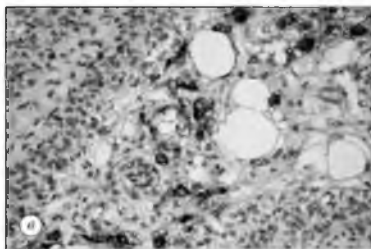


Рис. 4. Иммуногистохимическая характеристика ангиомиолипомы почки
 а — экспрессия виментина (ув. 200);
 б — экспрессия гладкомышечного актина (ув. 200);
 в — экспрессия НМВ-45 (ув. 400);
 г — экспрессия Ki-67 в ядрах опухолевых клеток (ув. 400);
 д — экспрессия CD 31 в эндотелиоцитах (ув. 400)



тературе есть описания simultанного развития ангиомиолипомы, почечно-клеточного рака и ангиоцитомы в одной и той же почке [14]. Внешний вид опухоли зависит от количественного преобладания того или иного компонента. Так, ангиомиолипома может симулировать почечно-клеточную карциному из-за наличия участков желтого цвета (жир) и кровоизлияний (сосуды). Обычно новообразования варьируют от желтого до розового цвета. Опухоль, как правило, хорошо ограничена от ткани почки, но капсулы не имеет. Ангиомиолипома развивается как в корковом, так и в мозговом веществе почек. В одной трети случаев опухоль имеет множественный характер, а в 15% локализуется билатерально. Инвазия в капсулу почки наблюдается примерно в четверти случаев. Кроме того, может отмечаться распространение опухоли в околопочечную ткань, внутриорганный венозную систему, почечную или нижнюю полую вену. Сосудистая инвазия и множественный характер поражения — признак злокачественности. Могут выявляться метастазы в регионарные лимфатические узлы [1]. Однако в литературе есть указания лишь на три случая ангиомиолипомы, при которых имели место отдаленные метастазы: у 2 пациентов — в легких и у одного больного — в печени [15, 16, 17]. При микроскопическом исследовании в типичных случаях определяют зрелую жировую ткань, извитые толстостенные кровеносные сосуды, лишенные эластической мембраны, и пучки гладко-

мышечных волокон, как бы исходящие из стенок сосудов. Кроме того, могут также наблюдаться особые клетки типа эпителиоидных. Впервые их описал К. Aritz в 1914 году [18]. В настоящее время их принято называть периваскулярными эпителиоидными клетками (ПЭК). Обычно они тесно связаны со стенками сосудов и имеют светлую (из-за большого количества гликогена) или ацидофильную цитоплазму и большое эксцентрично расположенное неправильной формы ядро. Иногда выявляют многоядерные клетки. Некоторые опухолевые клетки (особенно крупные) содержат в цитоплазме базофильные включения, напоминающие вещество Ниссля в нейронах или алкогольный гиалин в гепатоцитах. Граница между опухолью и тканью почки обычно хорошо выражена. При иммуногистохимическом исследовании ПЭК, кроме маркера гладкомышечной дифференцировки – актина, имеют положительную реакцию с меланоцитарными маркерами: HMB-45, Mart-1/Melan-1, gp-100, тирозиназой, допаоксидазой [19]. При электронно-микроскопическом исследовании в их цитоплазме выявляют кристаллоидные структуры и органеллы, напоминающие премеланосомы. В ряде наблюдений ангиомиолипомы иммунореактивны на CD 117 (c-kit) и рецепторы гормонов. Кроме того, наблюдают экспрессию CD 68, S-100 протеина, десмина [20]. У пациентов с туберозным склерозом при мутации TSC1 иногда выявляют потерю экспрессии гамартина, а при TSC2 – туберина. При проточной цитометрии в некоторых опухолях определяется анеуплоидия [3].

Множество морфологических картин ангиомиолипом обусловлено различным соотношением того или иного компонента, а также наличием атипичных и полиморфных клеток. В случае множественного поражения один узел может быть представлен преимущественно жировой тканью, а другой – мышечными волокнами. Ангиомиолипомы, в которых преобладают веретеновидные гладкомышечные клетки, необходимо дифференцировать с лейомиомой, лейомиосаркомой и желудочно-кишечной стромальной опухолью. При преобладании жировой ткани с наличием атипичных клеток и липобластов последнюю легко спутать с высокодифференцированной липосаркомой. Ангиомиолипомы, построенные из полиморфных веретеновидных клеток, напоминают саркоматоидный вариант почечно-клеточного рака и злокачественную фиброзную гистиоцитому. Опухоль, состоящая из мезенхимных эпителиоидных клеток с гомогенной ацидофильной цитоплазмой, может быть принята за онкоцитому, а в случае преобладания со-

судистого компонента – за сосудистую мальформацию [1].

При дифференциальной диагностике в пользу ангиомиолипомы свидетельствует:

- 1) наличие участков зрелой жировой ткани среди других клеточных элементов;
- 2) группировка светлых эпителиоидных клеток вблизи сосудов и тесная связь их со стенками последних;
- 3) наличие в цитоплазме клеток базофильных включений.

Кроме того, положительная реакция с антителами к HMB-45 также подтверждает диагноз ангиомиолипомы.

Лечение – хирургическое. Как правило, обычно достаточно удаления опухоли в пределах здоровых тканей [3].

В международной гистологической классификации ВОЗ отдельно выделена эпителиоидная ангиомиолипома, являющаяся потенциально злокачественной мезенхимальной опухолью. По своему строению она напоминает трехфазную (классическую) ангиомиолипому, но характеризуется пролиферацией преимущественно эпителиоидных клеток. Более половины больных с эпителиоидной ангиомиолипемой страдают ТС (что значительно чаще, чем при классической ангиомиолипеме). И мужчины, и женщины поражаются с одинаковой частотой, средний возраст пациентов в момент постановки диагноза – 38 лет [1]. Больные обычно жалуются на боль в соответствующей области, у некоторых опухоль выявляется при обследовании по поводу ТС. При лучевых методах исследования в большинстве наблюдений эпителиоидная ангиомиолипома напоминает почечно-клеточный рак [21]. При макроскопическом исследовании опухоль обычно больших размеров с признаками инфильтрирующего роста, темно-серого, коричневого или белого цвета с наличием участков кровоизлияний и некрозов. Гистологически определяется пролиферация эпителиоидных клеток, образующих пласты и характеризующихся наличием хорошо выраженной гранулярной цитоплазмы. Часто они группируются вокруг сосудов. Опухолевые клетки округлой или полигональной формы, содержат крупное вакуолизированное ядро с хорошо выраженными ядрышками. Могут также наблюдаться многоядерные и очень крупные ганглиоподобные клетки, выраженная ядерная анаплазия, высокая митотическая активность, сосудистая инвазия, участки некрозов, кровоизлияний и инфильтрация перинервальной клетчатки. Иногда встречаются участки, имеющие строение классической ангиомиолипомы.

При иммуногистохимическом исследовании отмечается экспрессия меланоцитарных маркеров, при этом экспрессия маркеров гладкомышечной дифференцировки варьируема [22]. В эпителиоидной ангиомиолипоме в отличие от классической выявляется мутация гена TP53, а третья их поражена метастазами в лимфатические узлы, печень, легкие. Отмечено, что наличие некрозов в опухоли, высокая митотическая активность, ядерная анаплазия, экстраренальное распространение –

признаки плохого прогноза течения заболевания [1].

Таким образом, данное наблюдение представляет интерес в связи с достаточной редкостью и малой изученностью ангиомиолипомы почки, а также трудностями дооперационной диагностики при такой локализации образования. В целом неровность кортикального слоя почки при контакте с любой опухолью должна рассматриваться в плане дифференциальной диагностики органичной и неорганичной патологии. ■

Список литературы

1. World Health organization Classification of Tumors. Pathology and genetics of tumours of the urinary system and male genital organs. Ed. J.N. Eble, G. Sauter, J.I. Epstein, I.A. Scesterhem. Lyon. 2004; 65–69.
2. Tseng C.A., Pan Y.S., Su Y.C. et al. Extrarenal retroperitoneal angiomyolipoma: case report and review of the literature. *Abdom. Imaging*. 2004; 29: 721–723.
3. Rosai J. Rosai and Askerman's surgical pathology. Ninth edition. Mosby. Edinburgh. 2004; 1266–1270.
4. Obuz F., Karabay N., Secil M. et al. Various radiological appearances of angiomyolipomas in the same kidney. *Eur. Radiol.* 2000; 10: 897–899.
5. Sui-Qiao H., Bi-Ling L. MRI of renal angiomyolipomas. *MAGMA*. 1993; 1: 140–144.
6. Plank T.L., Logginidou H., Klein-Szanto A., Henske E.P. The expression of Hamartin? The product of the TSC1 gene in normal human tissues and in TSC1- and TSC2-linked angiomyolipomas. *Mod. Pathol.* 1999; 12: 539–545.
7. Tallarigo C., Baldassarre R., Bianchi G. et al. Diagnostic and therapeutic problems in multicentric renal angiomyolipoma. *J. Urol.* 1992; 148: 1880–1884.
8. Lemaitre L., Robert Y., Dubrulle F. et al. Renal angiomyolipoma: growth following up with CT and/or US. *Radiology*. 1995; 197: 598–602.
9. Steiner M.S., Goldman S.M., Fishman E.K. et al. The natural history of renal angiomyolipoma. *J. Urol.* 1993; 150: 1782–1786.
10. Kennelly M.J., Grossman H.B., Cho K.J. Outcome analysis of 42 cases of renal angiomyolipoma. *J. Urol.* 1994; 152: 1988–1991.
11. Govender D., Sabaratnam R.M., Essa A.S. Clear cell 'sugar' tumor of the breast: another extrapulmonary site and review of the literature. *Amer. J. Surg. Pathol.* 2002; 26: 670–675.
12. Vang R., Kempson R.L. Perivascular epithelioid cell tumor ('PEComa') of the uterus: a subset of HMB-45-positive epithelioid mesenchymal neoplasms with an uncertain relationship to pure smooth muscle tumors. *Amer. J. Surg. Pathol.* 2002; 26: 1–13.
13. Yamamoto S., Nakamura K., Kawanami S. et al. Renal angiomyolipoma: evolutionary changes of its internal structure on CT. *Abdom. Imaging*. 2000; 25: 651–654.
14. Jimenez R.E., Eble J.N., Reuter V.E. et al. Concurrent angiomyolipoma and renal cell neoplasia: a study of 36 cases. *Mod. Pathol.* 2001; 14: 157–163.
15. Cibas E.S., Goss G.A., Kulke M.H. et al. Malignant epithelioid angiomyolipoma ('sarcoma ex angiomyolipoma') of the kidney: a case report and review of the literature. *Amer. J. Surg. Pathol.* 2001; 25: 121–126.
16. Ferry J.A., Malt R.A., Young R.H. Renal angiomyolipoma with sarcomatous transformation and pulmonary metastases. *Amer. J. Surg. Pathol.* 1991; 15: 1083–1088.
17. Martignoni G., Pea M., Rigaud G. et al. Renal angiomyolipoma with epithelioid sarcomatous transformation and metastases: demonstration of the same genetic defects in the primary and metastatic lesions. *Amer. J. Surg. Pathol.* 2000; 24: 889–894.
18. Apitz K. Die geschwulste und gewebmissbildungen der nierenrinde. II. Die mesenchymalen Neubildungen. *Virchows Arch.* 1914; 311: 306–327.
19. Makhlof H.R., Ishak K.G., Shekar R. et al. Melanoma markers in angiomyolipoma of the liver and kidney: a comparative study. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 2002; 126: 49–55.
20. Barnard M., Lajoie G. Angiomyolipoma: immunohistochemical and ultrastructural study of 14 cases. *Ultrastruct. Pathol.* 2001; 25: 21–30.
21. Kawaguchi K., Oda Y., Nakanishi K. et al. Malignant transformation of renal angiomyolipoma: a case report. *Amer. J. Surg. Pathol.* 2002; 26: 523–529.
22. Stone C.H., Lee M.W., Amin M.B. et al. Renal angiomyolipoma: further immunophenotypic characterization of an expanding morphologic spectrum. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 2001; 125: 751–758.