

## ОБОСТРАНИ АНГИОМИОЛИПОМ БУБРЕГА КОД БОЛЕСНИЦЕ С ТУБЕРОЗНОМ СКЛЕРОЗОМ

Радоје ЧОЛОВИЋ<sup>1</sup>, Наташа ЧОЛОВИЋ<sup>2</sup>, Никица ГРУБОР<sup>1</sup>, Владимир РАДАК<sup>1</sup>,  
Маријан МИЦЕВ<sup>1</sup>, Мирјана СТОЈКОВИЋ<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Институт за болести дигестивног система, Клинички центар Србије, Београд;

<sup>2</sup>Институт за хематологију, Клинички центар Србије, Београд

### КРАТАК САДРЖАЈ

Ангиомиолиполи су чести бенигни тумори бубрега. Према неким подацима, овај тумор је дијагностикован код око 10 милиона људи у свету, од чега се код једног од десет болесника јавља у склопу туберозне склерозе. Због бенигне природе ангиомиолиполима бубрега, хируршко лечење није индиковано осим када је функција бубрега угрожена, код тешких симптома или ако је тумор изазвао престанак функције бубрега. Ово је нарочито заступљено код болесника с туберозном склерозом, јер су код њих ови тумори у време постављања дијагнозе често билатерални или могу постати билатерални. Приказана је двадесетчетворогодишња болесница с туберозном склерозом код које је ангиомиолипом оба бубрега дијагностикован седам година пре хируршког лечења и код које је урађена лева нефректомија због тумора тешког 5.300 грама који је изазвао тешке болове, механичке сметње и потпуну афункцију једног бубрега. Иако туморозан, десни бубрег није диран, јер је његова функција била очувана. После нормалног постоперационог тока болесница је упућена у одговарајућу установу ради *HLA* типизације, јер се очекивало да ће временом и функција десног бубрега бити угрожена, те да ће болесница доћи у фазу када ће морати да се ураде нефректомија десног бубрега, трансплантација, односно хемодијализа.

**Кључне речи:** туберозна склероза; бубрег; ангиомиолипом

### УВОД

Термин „туберозна склероза” се у литератури јављао и под називима „Бурневилова (*Bourneville*) болест” и „епилоја” [1], а данас се најчешће јавља под називом „комплекс туберозне склерозе” (*tuberous sclerosis complex*). То је ретко аутозомно доминантно наследно обољење које се одликује епилепсијом, различитим степеном менталне ретардације, себацеозним аденомима, хипопигментисаним, најчешће листоликим мрљама на кожи, чворовима, склеротичним мрљама и глијалним туморима мозга, рабдомиома срца и ангиомиолипомима бубрега, надбубрега и панкреаса [1, 2]. Комплекс туберозне склерозе се јавља код осам од 10.000 живорођене деце [2, 3], али има озбиљних индиција да је болест много чешће заступљена него што се мислило. Наиме, код многих болесника који испуњавају нове дијагностичке критеријуме забележене су препознате промене на кожи, односно окултне лезије на унутрашњим органима [4]. Изгледа да је код већине болесника комплекс туберозне склерозе резултат нове мутације, па зато нема оболелих особа међу сродницима [4]. Код већине болесника са комплексом туберозне склерозе реч је о аномалији на хромозому 9 (*9q34*), па се овај облик означава као комплекс туберозне склерозе 1 [2]. Код око 5% болесника [5] у питању је аномалија на хромозому 16 (*16q13.3*), те се овај облик обољења означава као комплекс туберозне склерозе 2, која је, изгледа, чешће удружена с тежим клиничким обликом болести [6].

Промене на кожи у виду хипопигментисаних мрља, које су најчешће у облику листа, могу настати на рођењу или се јавити касније, али се понекад теже примећују без Вудове (*Wood*) ултраљубичасте лампе [2, 7, 8]. Кожа на тим местима садржи мање пигмен-

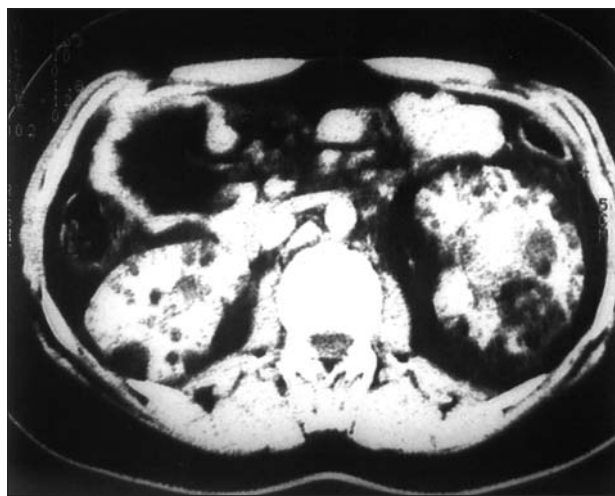
та, али он не изостаје у потпуности. Пречник ових промена је 1-3 *cm*. На кожи чела, лумбосакралног предела, бутина, али и другде, могу се јавити груба седефаста задебљања која личе на ожиљке или свињску кожу. На лицу, бради и челу јављају се себацеозни аденоми, обично симетрично распоређени, који дају слику лептира. То су мултипле, груписане, брадавичасте, жућкасто-црвенкасте, воштанолике папуле пречника 0,1-1 *cm*, које су, према хистолошким налазима, у ствари ангиофиброми. У косматом делу главе из беличастих хипопигментисаних кожных мрља могу израстати беличасти праменови длака (пелиоза). На кожи се могу јавити и везивоткивни некуси (шангринске мрље). На гингивама и ноктима могу настати фиброми [2, 7].

Епилепсија је типични део клиничке слике [2]. Поремећаји у менталном развоју могу сасвим изостати и особе могу бити нормалне интелигенције [4], али се чешће испољавају у широком спектру, почев од блажих поремећаја и сметњи при учењу, до тешке менталне ретардације [2]. На мозгу се јављају склеротичне мрље, чворићи, калцификације и прави глијални тумори у зони кортекса великог мозга и зиду можданих комора, који могу довести до једностраног или обостраног хидроцефалуса [2]. Јављају се и тумори и жућкасте мрље на ретини [1, 2]. Рабдомиоми срца настају код око 60% деце до 18. године. Понекад се јављају још док је дете у материци, када се могу открити ултрасонографијом [2]. На бубрезима, надбубрезима и панкреасу јављају се ангиомиолиполими (тумори крвних судова, глатких мишића и масног ткива) [2]. Приказујемо болесницу с туберозном склерозом и обостраним ангиомиолипомима бубрега која је оперисана у Институту за болести дигестивног система Клиничког центра Србије у Београду.

## ПРИКАЗ БОЛЕСНИКА

Болесница стара 24 године, чије је рођење протекло без компликација, у узрасту од девет месеци дошла је епилепсијске нападе и отада прима фенобарбитон. У узрасту од пет година јој је, због главобоља, урађен налаз компјутеризоване томографије (СТ) мозга на ком је уочен тумор великог мозга. Потврђене су и типичне промене на кожи и постављена је дијагноза туберозне склерозе. Главобоље су се појачале у узрасту од 17 година (1997. година), а потом су се јавиле зујање у ушима, повраћање, хипертензија, слабљење вида и отежано кретање. Како је и налаз СТ тумора мозга показао знатно увећање, болесница је подвргнута хируршком лечењу. Одстрањени тумор великог мозга квалификован је као гигантоцелулски астроцитом. После операције болесница је имала сметње при кретању, али се временом уз физичку терапију стање побољшало. Урађен је и налаз СТ абдомена на којем су уочене бројне „цистичне” промене на оба бубрега (Слика 1), које су у склопу основне болести схваћене као ангиомиолипоми. Функције бубрега биле су нормалне, а тежих симптома није било. Од 1998. године појавиле су се благе, али прогрдирајуће тегобе у виду болова, напетости и нелагодности у трбуху и леђима. Последњих месеци тегобе су се појачале. Три месеца пре пријема у болницу болесница је напипала веће задебљање у левој половини трбуха. Прегледана је ултрасонографом, а затим је урађен и налаз СТ абдомена, на коме се видео знатно увећан тумор бубрега, нарочито левог. На налазу интравенске пијелографије десни бубрег добро је лучио и имао скоро нормалан, иако нешто проширен, пијелокаликсни систем, док леви бубрег практично није лучио, иако су се на једном снимку уочиле две мање неправилне мрље контраста. На контролним налазима СТ и нуклеарне магнетне резонанције мозга рецидива није било, већ су уочени само субпендимални калцификати.

Болесница је била средње развијена и ухрањена, са типичним променама на кожи за туберозну склерозу (на лицу себацеозни аденоми у облику лептира,



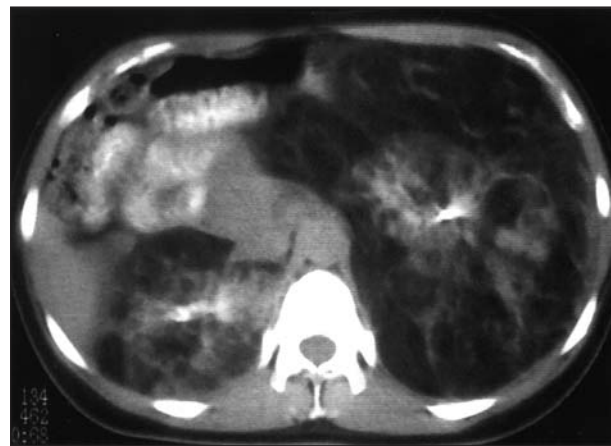
**СЛИКА 1.** СТ налаз абдомена приказује тумор оба бубрега који дају слику мултиплих циста (1997. година).

**FIGURE 1.** CT scan of the abdomen showing tumours in both kidneys, which shows multiple cystic lesions (from 1997).

бројне промене разних величина, нарочито на врату и трупу, бројне листолике хипопигментације, неколико оживљених промена на челу, доњем делу леђа и бутинама). Лева половина абдомена била је проминентна и ту се палпирао велики, овалан, мало помичан и лако осетљив тумор, који се губио под левим ребарним луком. Остали налази били су без значајних промена. Лабораторијски налази, укључујући и ниво уреје и креатинина, били су у границама нормалних вредности.

Ултрасонографским прегледом уочено је да је, почев од епигастријума, цео леви хипохондријум заузимала хетерогена солидна туморска маса пречника од око 30 cm, у којој се налазио и леви бубрег, који се није издвајао из те масе. Туморска маса је на ултразвучном налазу имала обележја масног ткива и у њој су забележени спори ундулантни протоци брзине 10-16 cm/s. И у пределу десног бубрега утврђена је солидна туморска маса истих обележја, али упола мања (153×100 mm). Мала (свега 67 mm) дуга лобулирана слезина неправилног облика била је потиснута том великом туморском масом. Асцитна није била. Налаз СТ је показао разлику зоне густине масног ткива и ангиоматозне промене у тумору левог бубрега. Испод слезине леви хемиабдомен испуњавала је велика туморска формација левог бубрега која се спуштала ка отвору карлице, а десни бубрег је такође био туморозан (Слика 2). Није било увећаних парааортних и паракавних лимфних жлезда.

Кроз леву субкосталну лапаротомију урађена је нефректомија левог бубрега. Тумор тежак 5.300 грама одстрањен је без повреде било ког другог органа. Десни бубрег је био такође захваћен макроскопски потпуно истим, али мањим тумором описаних промера. Ексцидирани су и две кожане промене ради хистолошког прегледа. Постооперациони ток је протекao нормално, осим што се на дренажу јавила обилна секреција лимфе богате мастима, те је болничко лечење продужено док секреција на дренажу није потпуно престала. Болесница је пуштена кући 25. дана од операције у сасвим добром стању, с нормалном диурезом и нормалним лабораторијским налазима, укључујући ниво уреје и креатинина. Саветовано јој је да се обрати Уролошкој клиници КЦС ради HLA ти-



**СЛИКА 2.** СТ налаз абдомена приказује значајно увећање оба тумора, нарочито левог (2004. година).

**FIGURE 2.** CT scan of the abdomen showing a significant enlargement of both tumours, particularly the left one (from 2004).

пизације и праћења функције преосталог бубрега и благовременог предузимања дијализе, односно трансплантације и нефректомије, кад функција бубрега буде постала недовољна.

Јако увећан, деформисан, туморозно измењен бубрег величине  $320 \times 170 \times 165 \text{ mm}$  (Слика 3) био је лако лобулиране, сиво-смеђе грађе на површини. На пресецима су уочени остаци деформисаног пијелокаликсног система са проксималним уретером дужине од око  $60 \text{ mm}$  и пречника од  $6 \text{ mm}$ , као и делимично извађеном макроскопски непромењеном левом надбубрежном жлездом мркожуте боје величине  $55 \times 20 \times 8 \text{ mm}$ . На тумору је уочена честа миксоидна дегенерација, али су се најчешће видела поља од сиво-жуте до сиво-ружичасте боје, средње чврстине и жилаво-еластичне конзистенције (Слика 4). На микроскопским налазима на тумору се уочавала мешавина адипоцита, незрелих глаткомишићних ћелија и умножених крвних судова дебелих зидова. Видели су се миогени елементи управо у периваскуларном распореду, најчешће вретенастих, благо заобљених облика. Чисте епителоидне организације, међутим, није било. Цитоплазма је углавном била светла, вакуолисана и местимично је потискивала једра ка периферији и облике печатног прстена, а видели су се и липобластни облици ћелија (Слика 5).

Целуларност је била велика, нуклеусна анаплазија мала и без плеоморфизма, а митотски индекс је био  $0/50 \text{ hpf}$ . Некрозе није било. Строма је делом била мукоидна и дегенерисана. Тумор је био јасно ограничен, али је ткиво бубрега било само местимично очувано, и то претежно према пијелокаликсном систему и хилусу. С друге стране, тј. према капсулама, тумор није био јасно ограничен. Патохистолошка дијагноза била је *Angiomyolipoma renis*. Две промене на кожи су биле величине  $16 \times 12 \times 6 \text{ mm}$  и  $13 \times 8 \times 7 \text{ mm}$ , у целисти су се налазиле изнад епидерма, биле су верукозног изгледа, чврсте конзистенције и делом фрагилне. Показивале су невусну туморску пролиферацију интрадермално, непосредно испод истањеног и јако папилизованог хиперкератотичног епидерма (Слика 6). У епидерму је било много кератинских чепова, нарочито у делу инвагинираних епидермних пречки према дубини. Нису уочени плеоморфизам или атипична једра, нити значајније реакције строма у око-



СЛИКА 3. Одстрањени тумор величине  $320 \times 170 \times 165 \text{ mm}$  и тежине од 5.300 грама.

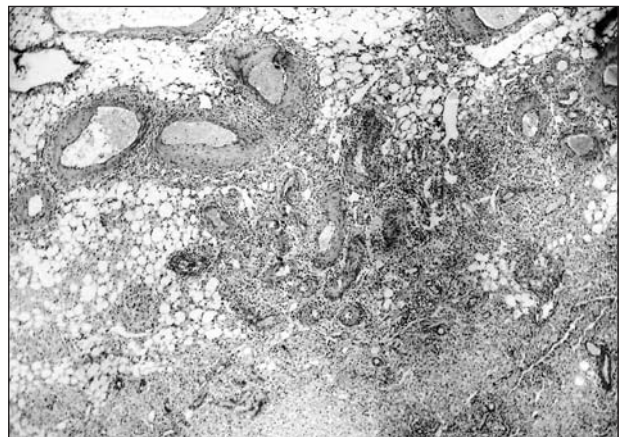
FIGURE 3. Removed tumour,  $320 \times 170 \times 165 \text{ mm}$  in diameter, and weighing 5300 grams.

лини тумора. Нису примећене митозе ни на једном од прегледаних микроскопских поља. У оскудној суперфицијалној строми уочени су меланофаги. Патохистолошки налаз је гласио: *Naevi naevocellulares intradermales papillomatosi cutis (No II)*.



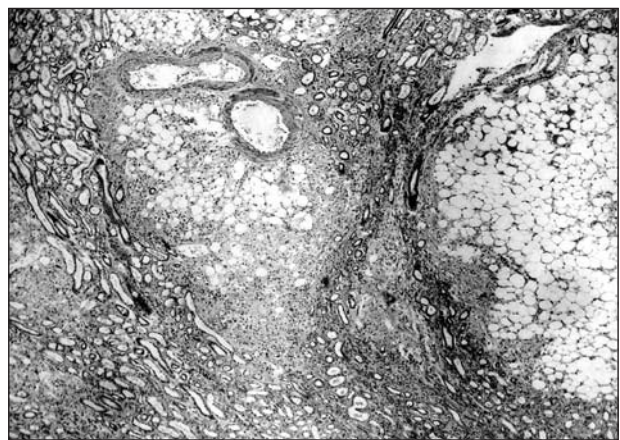
СЛИКА 4. Пресек одстрањеног тумора.

FIGURE 4. Cross section of tumour.



СЛИКА 5. Типична хистолошка организација хамартоматозне лезије с различитим уделом масног ткива, умноженим крвним судовима дебелих зидова и мишићним елементима (H&E, 13 $\times$ ).

FIGURE 5. Hamartomatous lesion consisting of mature fat tissue, hyperplastic thick-walled blood vessels and myogenic elements in varying proportions (H&E, 13 $\times$ ).



СЛИКА 6. Туморска пролиферација разраста ткиво бубрега, показујући мешавину туморског ткива и зоне хистолошки непромењеног, компримованог или атрофичног реналног паренхима (H&E, 13 $\times$ ).

FIGURE 6. Proliferation of tumorous mass throughout renal tissue, revealing a mixture of angiomyolipoma and remnants of atrophic or compressed, but otherwise histologically normal, renal parenchyma (H&E, 13 $\times$ ).

## ДИСКУСИЈА

Ангиомиолиполи бубрега су чести бенигни тумори. Према неким подацима, код око 10 милиона људи у свету дијагностикована је ова врста тумора, а код 10% њих овај тумор се јавља у склопу комплекса туберозне склерозе [9]. Ови тумори, у принципу, споро еволуирају. Ретко се јављају код деце, посебно пре десете године [10]. Захваћеност бубрега тумором у комплексу туберозне склерозе често је обострана [9, 11]. Ангиомиолиполи може бити потпуно без симптома и безопасан [9, 11], али и праћен болом и макроскопском хематуријом [10]. Код наше болеснице тумор је дуго био без симптома, али је изгледа бол у левој половини трбуха настао услед компресије на суседне органе и њихове дислокације великом туморском масом.

Поред ангиомиолиполима на бубрегу се могу јавити и цисте, полицистична болест и карцином [12]. Цисте бубрега се могу формирати и зато што тубуле бубрега блокирају мали ренални ангиомиолиполи [12]. Пратећа полицистична болест бубрега клинички почиње рано а последица је велике дилатације на хромозому 16, која погађа како ген комплекса туберозне склерозе 2, тако и ген за аутозомно доминантну полицистичну болест, који се налази непосредно до њега [12-14]. Изгледа да постоји удруженост између реналног ангиомиолиполима у туберозној склерози и тешкоћа у учењу, али међу њима не постоји апсолутна корелација [12], што је забележено и код наше болеснице, која је осмогодишњу школу завршила са врло добрим успехом и која није имала нарочитих проблема у учењу, али је даље школовање прекинула због честих прегледа, испитивања и операција.

Иако се код овог типа тумора не показује саркоматозно метастазирање, тумор се може ширити у систем реналних вена или лимфатика, у околне лимфне нодусе, па и у слезину. Зато је инфилтрација туморским ткивом лимфних нодуса у хилусу најчешће последица континуираног ширења тумора лимфогеним, односно васкуларним путем. Због бенигне природе ових тумора, главни циљ лечења је да се сачува ткиво бубрега, па се зато, у принципу, ови тумори не лече ни парцијалном ни тоталном нефректомијом, нити емболизацијом док год функција бубрега не буде угрожена, поготово када су тумори обострани, што није ретко код комплекса туберозне склерозе [9, 11]. Код наше болеснице урађена је нефректомија левог бубрега, пре свега јер бубрег уопште није функционисао, али и због болова и других сметњи које је тумор изазвао. Десни бубрег, који је такође био захваћен тумором, није диран јер је његова функција била очувана, што су потврдиле и нормалне вредности уреје и креатинина. Међутим, нема сумње да ће се временом и са десним бубрегом десити исто што и са левим. И он ће постепено губити своју функцију и у једном тренутку ће бити неопходна хемодијализа, односно трансплантација, током које ће вероватно бити урађена и нефректомија уколико не буде морала бити урађена и раније. Зато су болесници саветовани *HLA* типизација и редовно праћење функције бу-

брега, како би се благовремено применила нека од горенаведених терапијских процедура или, пак, све.

## ЗАКЉУЧАК

Ангиолиполи су чести бенигни тумори бубрега, нарочито код болесника који болују од туберозне склерозе, код којих су често примарно обострани или могу постати обострани. Хируршко лечење је индиковано само када је тумор довео до потпуне афункције бубрега, када ту функцију тешко угрожава и када даје јако тешке симптоме. Уздржаност у хируршком лечењу је нарочито неопходна код обостраних тумора. Приказана је болесница са туберозном склерозом и обостраним ангиолиполима бубрега код које је урађена нефректомија само на страни где је тумор довео до потпуне афункције бубрега. Функција другог бубрега постепено слаби, али је и даље задовољавајућа. Ипак, очекује се да ће током времена бити неопходни нефректомија и тог бубрега и трансплантација.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Mosby's Medical, Nursing and Allied Health Dictionary. 4th ed. St. Louis: Mosby; 1994. p.1601.
2. Caviness VS Jr. Neurocutaneous syndromes and other developmental disorders of the central nervous system. In: Isselbacher KJ, et al, editors. Harrison's Principles of Internal Medicine. 13th ed. New York: McGraw-Hill Inc; 1994. p.2339.
3. Uhlman EJ, Wong, Baldwin RL, et al. Astrocyte-specific TSC 1 conditional knockout mice exhibit abnormal neuronal seizures. *Ann Neurol* 2002; 52:285-96.
4. Caprez C, Walling AD, Reimer CM. Tuberous sclerosis complex in a young woman diagnosed incidentally on the basis of pregnancy ultrasonography. *South Med J* 2004; 97:512-5.
5. Green AJ, Johnson PH, Yates JR. The tuberous sclerosis gene on chromosome 9q34 acts as a growth suppressor. *Hum Mol Genet* 1994; 3:1833-4.
6. Jones AC, Daniells CE, Snell RG, et al. Molecular genetic and phenotypic analysis reveals differences between TSC 1 and TSC 2 associated familial and sporadic tuberous sclerosis. *Human Molecular Genetics* 1997; 6:2155-61.
7. Bolognia J, Braverman IM. Skin manifestation of internal diseases. In: Isselbacher KJ, et al, editors. Harrison's Principles of Internal Medicine. 13th ed. New York: McGraw-Hill Inc; 1994. p.296; 302.
8. Fitzpatrick Th B, Johnson RA, Polano MK, Surmond D, Wolff K. Color Atlas and Synopsis of Clinical Dermatology. Common and Serious Diseases. New York: McGraw-Hill Inc; 1992. p.578-83.
9. Bissler JJ, Kingswood JC. Renal angiomyolipomata. *Kidney Int* 2004; 66:924-34.
10. Herguner MO, Karabay-Bayazit A, Noyan A, Altunbasak S, Anarat A. Symptomatic kidney involvement in a child with tuberous sclerosis [abstract]. *Turk J Pediatr* 2004; 46:76-8.
11. Steiner MS, Goldman SM, Fishman EK, Marshall FF. The natural history of renal angiomyolipoma. *J Urol* 1993; 150:1783-6.
12. O'Callaghan FJK, Noakes M, Osborne JP. Renal angiomyolipoma and learning difficulty in tuberous sclerosis complex. *J Med Genet* 2000; 37:156-7.
13. Laass MW, Spiegel M, Jauch A, et al. Tuberous sclerosis and polycystic kidney disease in a 3-month-old infant. *Pediatr Nephrol* 2004; 19:602-8.
14. Sampson RJ, Maheshwar MM, Aspinwall R, et al. Renal cystic disease in tuberous sclerosis: Role of the polycystic kidney disease 1 gene. *Am J Hum Genet* 1997; 61:843-51.

## BILATERAL ANGIOMYOLIPOMA OF THE KIDNEY IN PATIENT WITH TUBEROUS SCLEROSIS

Radoje ČOLOVIĆ<sup>1</sup>, Nataša ČOLOVIĆ<sup>2</sup>, Nikica GRUBOR<sup>1</sup>, Vladimir RADAČ<sup>1</sup>,  
Marijan MICEV<sup>1</sup>, Mirjana STOJKOVIĆ<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Institute for Digestive Diseases, Clinical Centre of Serbia, Belgrade;

<sup>2</sup>Institute for Haematology, Clinical Centre of Serbia, Belgrade

### ABSTRACT

Angiomyolipomas are relatively frequent tumours of the kidney. It is believed that about 10 million people worldwide have such a tumour. About 1/10 of these 10 million are patients who suffer from tuberous sclerosis. The tumours are frequently bilateral, slow growing, and usually asymptomatic, as well as being rare in children. Due to the benign nature of angiomyolipomas, surgical treatment and embolisation of the tumours are generally not recommended, unless renal function is endangered, the symptoms are severe, or the kidney in question becomes completely dysfunctional. This is particularly the case in patients with tuberous sclerosis in whom these tumours are either already bilateral or may become so. We present a 24-year-old woman with tuberous sclerosis in whom bilateral kidney tumours were diagnosed 7 years earlier and in whom we carried out a left nephrectomy of a 5300 gram angiomyolipoma, which caused pain and complete loss

of function. Although tumourous, the right kidney was functional, so it was left untouched. After an uneventful recovery, a close follow-up was recommended, as well as HLA typing, as it is highly probable that the right kidney will gradually become inadequate or completely dysfunctional, so that haemodialysis and/or kidney transplantation along with nephrectomy will become necessary.

**Key words:** tuberous sclerosis; kidney; angiomyolipoma

Radoje ČOLOVIĆ  
Institut za bolesti digestivnog sistema  
Klinički centar Srbije  
Dr Koste Todorovića 6, 11000 Beograd  
Tel: 011 361 0715 / lokal 133  
Faks: 011 361 8669