

HIBERNOM JAKO PŘEKVAPIVÝ NÁLEZ PŘI EXSTIRPACI PERIRENÁLNÍHO TUMORU

HIBERNOMA AS A SURPRISING FINDING DURING PERIRENAL
TUMOUR EXSTIRPATION

Jan Novák¹, Lukáš Fišer¹, Quynh Anh Do¹, Jaroslav Jílek¹, Petra Beroušková²,
Michal Michal³, Lubomír Hyršl¹

¹Urologické oddělení, Oblastní nemocnice Kladno, a.s.

²Patologické oddělení, Oblastní nemocnice Kladno, a.s.

³Šiklův ústav patologie, LF v Plzni UK a Fakultní nemocnice Plzeň

Došlo: 11. 9. 2016

Přijato: 2. 12. 2016

Kontaktní adresa:

MUDr. Jan Novák

Urologické oddělení

Oblastní nemocnice Kladno, a.s.

Vančurova 1548, 272 59 Kladno

e-mail: honza.novak11@gmail.com

Střet zájmů: žádný

Prohlášení o podpoře:

Autor prohlašuje, že zpracování článku nebylo podpořeno farmaceutickou firmou.

SOUHRN

Novák J, Fišer L, Do QA, Jílek J, Beroušková P, Michal M, Hyršl L. Hibernom jako překvapivý nálezn při exstirpaci perirenálního tumoru.

V následující kazuistice prezentujeme 71letého pacienta, kterému byla provedena exstirpace pravostranného perirenálního atypického tumoru, jehož histopatologická analýza zjistila raritní benigní nádor z hnědé tukové tkáně – hibernom.

KLÍČOVÁ SLOVA

Hibernom, lipom, benigní nádor ledviny, perirenální tumor, resekce ledviny, exstirpace.

SUMMARY

Novák J, Fišer L, Do QA, Jílek J, Beroušková P, Michal M, Hyršl L. Hibernoma as a surprising finding during perirenal tumour extirpation.

We present a case report of a 71-year old male who underwent perirenal tumour extirpation. The histopathological finding showed a rare benign brown adipose tissue tumour – a hibernoma.

KEY WORDS

Hibernoma, lipoma, benign kidney tumour, perirenal tumour, nephron-sparing kidney resection, extirpation.

.....

ÚVOD

Bavíme-li se o zhoubných či nezhooubných nádorech ledvin, máme ve většině případů na mys-

li epiteliální nádory. Kromě těchto nádorů se ale můžeme setkat i s nádory mezenchymálními, tedy z pojivové tkáně, jejichž nejběžnějším zástupcem v případě ledviny je angiomyolipom. Jedná se o vzácné nádory s širokým spektrem biologického chování od zcela benigních po vysoce maligní s velmi závažnou prognózou (1). Vzhledem k ubikvitní distribuci pojivových tkání v organismu nejsou mezenchymální nádory pro ledviny specifické a mnohdy je prakticky nemožné určit, zda-li se jedná o nádor ledviny či jiné retroperitoneální struktury.

KAZUISTIKA

Jednasedmdesátiletý pacient byl vyšetřen urologem pro epizodu asymptomatické makroskopické hematurie, kdy byl na CT zjištěn tumor močového měchýře a objemný tumor vycházející z oblasti hilu pravé ledviny.

Nejprve byla provedena transuretrální resekce tumoru močového měchýře, histologicky se jednalo o uroteliální papilokarcinom pT1 GII, který byl radikálně odstraněn s plánem pravidelné dispenzarizace urologem.

Následně byl pacient plánovaně přijat k časné exstirpaci zmíněného pravostranného perirenálního tumoru ve druhé době. CT nález popisoval neostře ohraničené hypodenzní ložisko denzity -4 až +4 HU o rozměrech 6,4 × 6,8 × 9,1 cm v těsném kontaktu s pravostrannou nedilatovanou ledvinou páničkou a odtlačující proximální třetinu pravého močovodu dorzálně bez jeho zjevného útlu (obrázky 1–3). Jako vedlejší nález byla zjištěna cholecystolitiáza a difúzní postižení jater nejspíše charakteru cirhózy v terénu portální hypertenze.

Byl proveden otevřený výkon z pravostranného subkostálního řezu. Po přehlédnutí peritoneální dutiny s nálezem pohmatově nerovných jater a hmatnou cholecystolitiázou byl laterokolickým přístupem vypreparován dolní pól ledviny, od něhož mediálně byl patrný objemný tumor, který se již makroskopicky jevil jako jasně tukový (v porovnání s podkožní tukovou tkání pouze

mírně tužší konzistence). Od tumoru byly ostře harmonickým skalpelem odpreparovány sousedící struktury – dolní dutá žíla, hilové cévy, ledvinná pánička a močovod. Při preparaci páničky došlo k její laceraci s nutností zavedení JJ stentu a její sutury pokračujícím stehem. Vzhledem k peroperačnímu histopatologickému vyšetření, kdy byl nález předběžně označen jako angiomyolipom, nebyla provedena nefrektomie. Ve spolupráci s chirurgem byla v jedné době provedena i plánovaná cholecystektomie pro výše zmíněnou cholecystolitiázu. Výkon byl proveden v antibiotické profylaxi intravenózním cefotaximem 2 g po osmi hodinách do celkového množství tří dávek.

První pooperační dny byl průběh přiměřený náročnosti výkonu. Pátý pooperační den došlo při extrakci permanentního močového katétru k dislokaci JJ stentu, který byl následně znovu zaveden ve snaze zajistit adekvátní drenáž ledvinné páničky po její plastice. Po reinzerce JJ stentu však došlo k výraznému zvýšení sekrece (z 75 ml/den až na 1400 ml/den) ze dvou kapilárních Easy-flo® drénů zavedených do lůžka po exstirpovaném nádoru a po žlučníku. Byla provedena úprava polohy JJ stentu pro možné zalomení jeho distálního konce (dle nativního nefrogramu) flexibilním cystoskopem pod skiaskopickou kontrolou, avšak bez žádaného efektu. Opakovaný biochemický rozbor čirého sekretu překvapivě svědčil pro serom (kreatinin 87 µmol/l, urea 5,8 mmol/l, protein 18,4 g/l) – vzhledem k CT i peroperačnímu palpačnímu nálezu suspektních cirhotických jater byl sekret považován za ascitický transsudát.

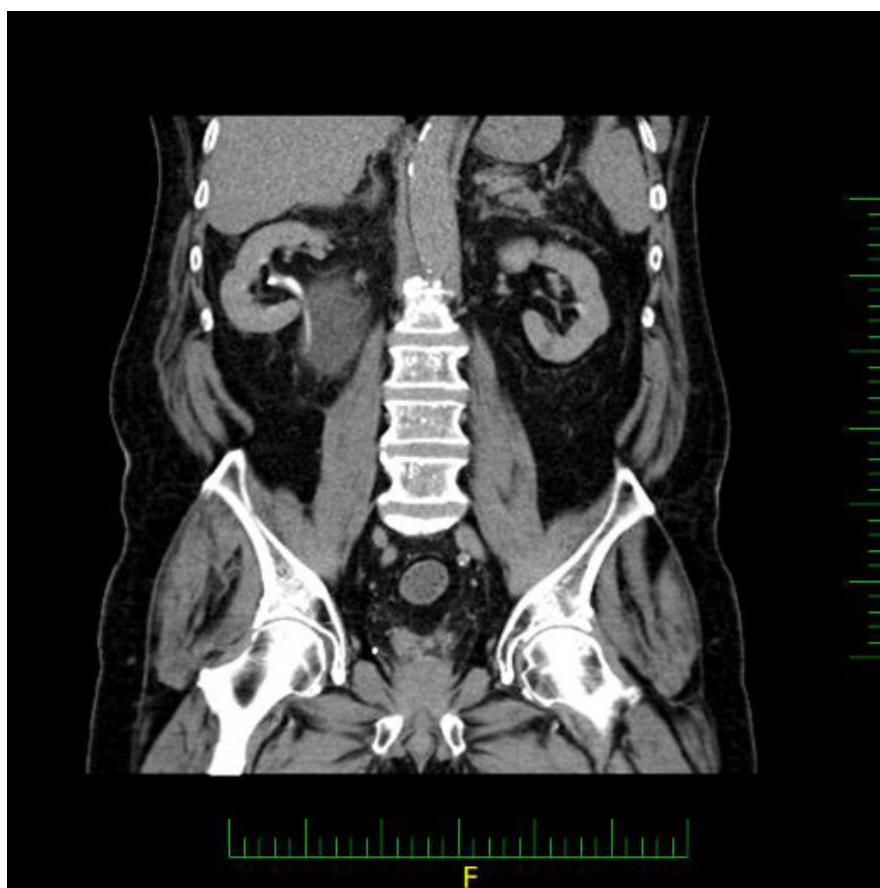
Operační rána se zhojila *per primam intentionem*. Průběh hospitalizace byl komplikován rozvojem průjmového onemocnění s pozitivním průkazem antigenu i toxinu *Clostridium difficile*. Po přijetí protiepidemických opatření a přeléčení pacienta perorálním vankomycinem došlo k časnému ústupu průjmů. Po týdnu se začal postupně snižovat výdej z drénů, jež byly následně dvanáctý a dvacátý pooperační den extrahovány. Pacient byl ve stabilním stavu propuštěn do domácí péče.

Peroperační histopatologický nález angiomyolipomu byl přehodnocen na atypický



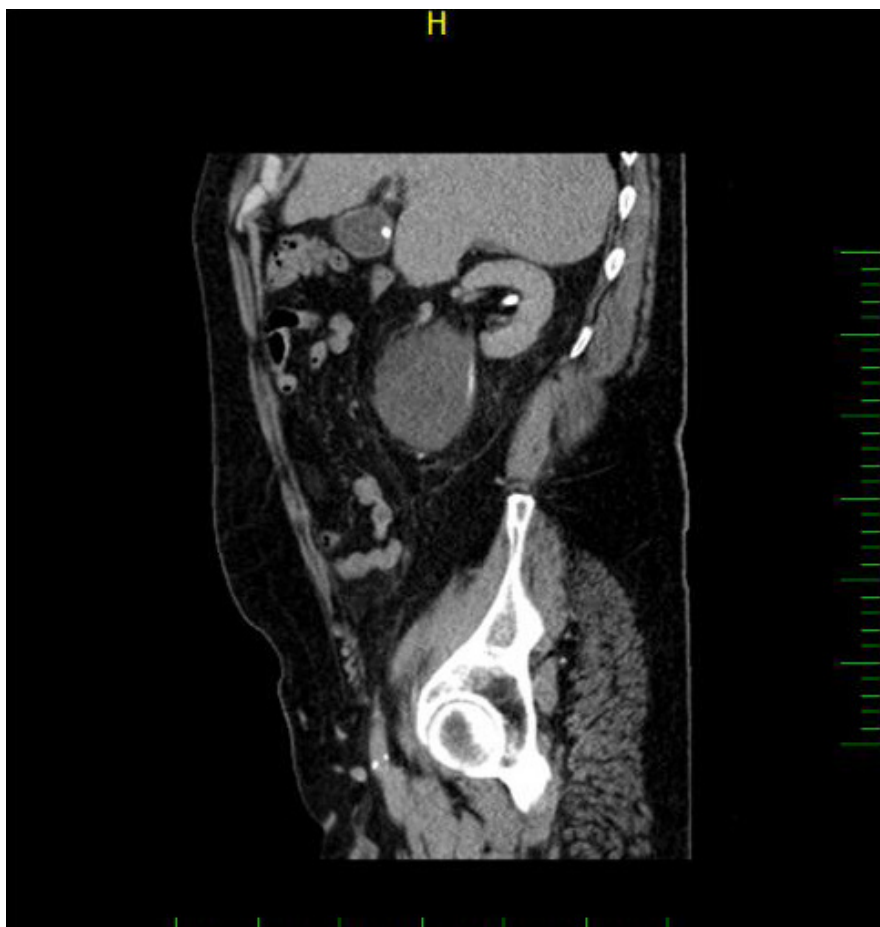
Obr. 1. CT, koronární řez, arteriální fáze: neostře ohraničené ložisko lokalizované mediálně od pravé ledviny

Fig. 1. CT scan, coronal section, arterial phase: a lesion lacking well-circumscribed margins located medially to the right kidney



Obr. 2. CT, koronární řez, vylučovací fáze: nedilatovaná pánvička pravé ledviny

Fig. 2. CT scan, coronal section, excretory phase: a non-dilated right renal pelvis



Obr. 3. CT, sagitální řez, vylučovací fáze: pravý močovod bez zjevného útlaku probíhající dorzálně od tumoru, v žlučníku patrná cholecystolitiáza

Fig. 3. CT scan, sagittal section, excretory phase: a right ureter with no obvious compression running dorsally to the tumour, a cholecystolithiasis in the gallbladder is apparent

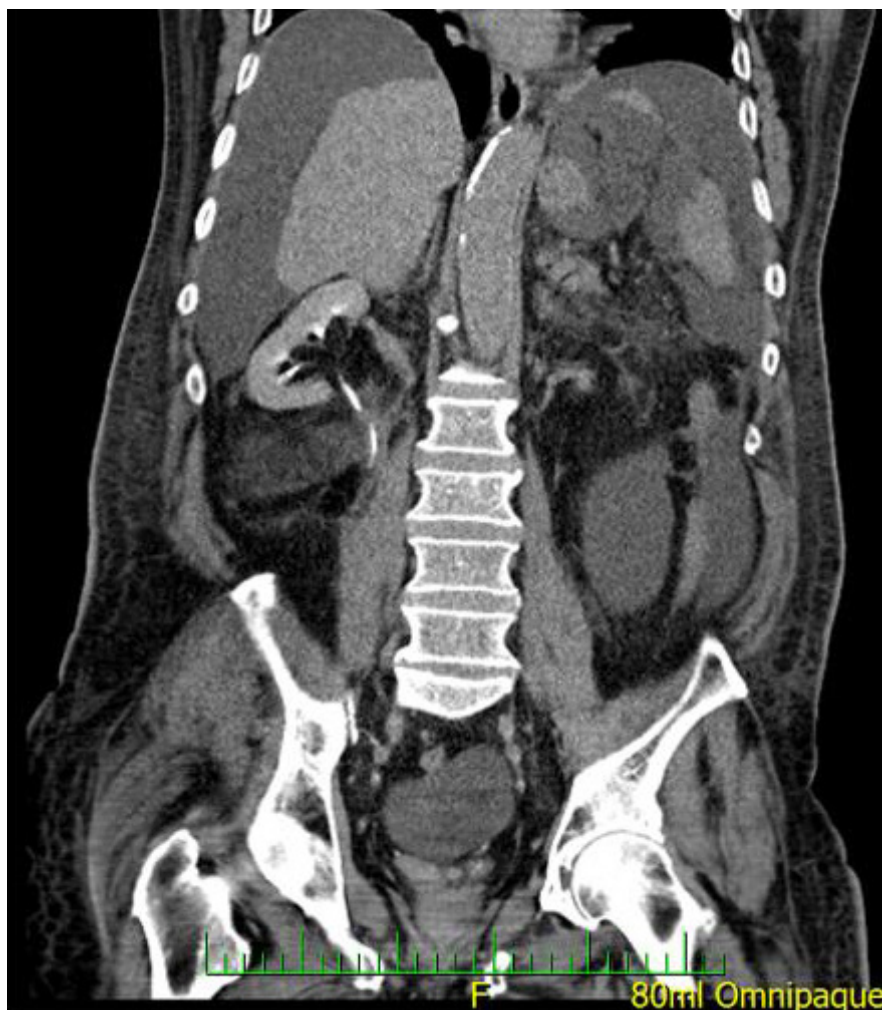
lipomatózní tumor. Po zaslání preparátů k expertnímu posouzení byl po sérii imunohistochemických a molekulárně biologických vyšetření nález na základě morfologie, imunohistochemické positivity proteinu S-100 a molekulárně biologické absence overexpresu genu MDM2 definitivně označen jako hibernom, tedy benigní nádor z hnědé tukové tkáně.

V rámci urologicko-onkologického týmu bylo s ohledem na benignitu nálezu rozhodnuto o dispenzarizaci pacienta bez aktuální nutnosti adjuvantní terapie. Kontrolní cystoskopie tři měsíce po transuretrální resekci uroteliálního papilokarcinomu prokázala drobnou povrchovou recidivu v jizvě po předchozím výkonu indikovanou k transuretrální resekci. Kontrolní CT s tříměsíčním odstupem po exstirpaci perirenálního tumoru vpravo prokázalo pouze přiměřené pooperační změny v uvedené oblasti bez známek recidivy (obrázek 4). V době vyšetření měl pacient rozvinuté výrazné otoky až charakteru anasarky včetně ascitu a bilaterálního fluidothoraxu nejspíše na podkladě hepatopatie

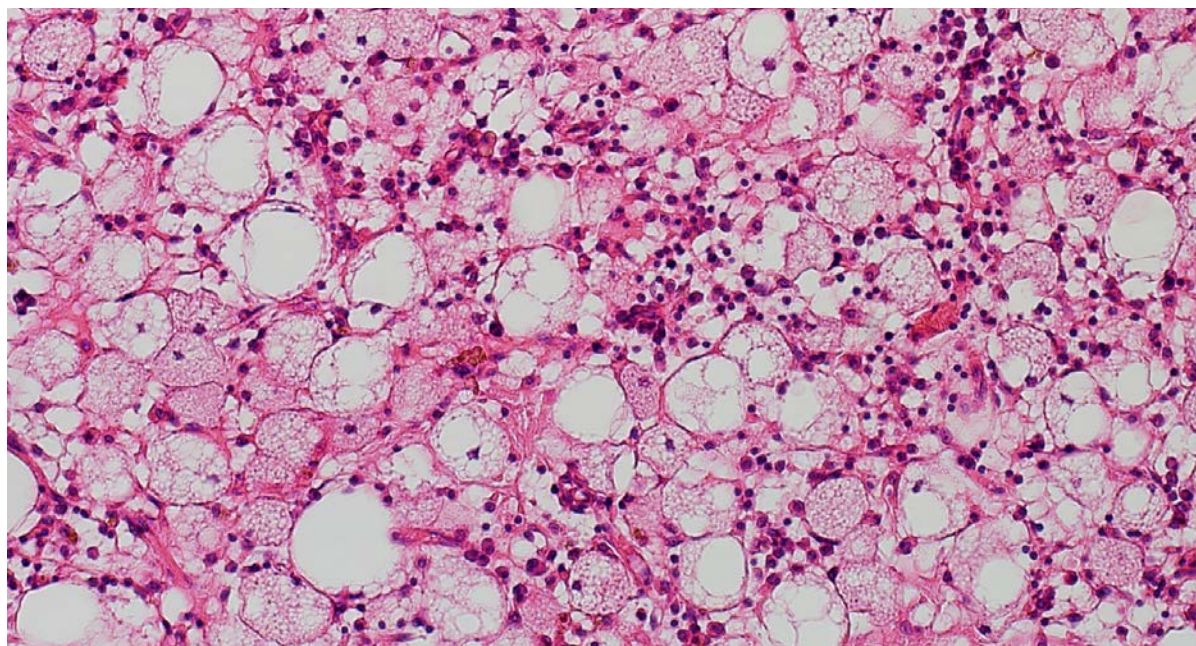
toxonutritivní etiologie nejasné příčiny. Plánovaná transuretrální resekce recidivy tumoru močového měchýře byla tedy odložena do zlepšení stavu. Během hospitalizace na interním oddělení však došlo k ischemické cévní mozkové příhodě s pravostrannou symptomatikou na podkladě prokázaného ischemického ložiska frontálně vlevo s následným úmrtím pacienta.

DISKUZE

Hnědá tuková tkáň se fyziologicky vyskytuje především interskapulárně (dále subkutánně na stehně, v oblasti krku a supraklavikulárně, vzácně intramuskulárně na stehně, retroperitoneálně a intrathorakálně) (2) u novorozenců a hibernujících savců, pro které je důležitým zdrojem tepelné energie na rozdíl od dospělých, kteří k jejímu získání musí využít třesovou termogenezi kosterními svaly (3). Ve srovnání s bílou tukovou tkání mají adipocyty hnědé tukové tkáně vysoký obsah glykogenu,



Obr. 4. CT, koronární řez, vylučovací fáze: kontrolní vyšetření po třech měsících od exstirpace tumoru bez průkazu recidivy, jako vedl. nález patrný ascites perihepaticky
Fig. 4. CT scan, coronal section, excretory phase: control imaging three months after the tumour exstirpation with no signs of relapse; ascitic fluid surrounding liver is apparent



Obr. 5. Histopatologický nález (hematoxylin-eosin, zvětšení 100x, Nomarského diferenciální interferenční kontrast, foto: J. Novák)

Fig. 5. Histopathological finding (H&E stain, magnification 100x, Nomarski differential interference contrast, photo: J. Novák)

cholesterolu a fosfolipidů (4) a v jejich cytoplazmě nacházíme četné drobné tukové vakuoly, jejichž velký celkový povrch umožňuje snadnější uvolnění energie. Dále je vzhledem k metabolické aktivitě tkáně patrná její výrazná vaskularizace (5), což společně s velkým množstvím mitochondrií s vysokým obsahem železa způsobuje hnědé zabarvení tkáně (6). Pro urologa je jistě zajímavostí, že hnědá tuková tkáň byla dlouhou dobu jedinou známou lokalizací β_3 -adrenergických receptorů, které byly později prokázány v buňkách detruzoru močového měchýře a jejichž terapeutické ovlivnění ve smyslu stimulace je možné látkou mirabegron (Betmiga®).

Hibernomy (za svůj název vděčí výskytu u hibernujících savců, jak již bylo zmíněno výše), někdy označované jako fetální lipomy či lipomy z embryonálního tuku, jsou vzácné benigní tumory tukové tkáně tvořící pouze 1,6 % benigních lipomatózních tumorů a 1,1 % všech lipomatózních tumorů (4). Vyskytují se průměrně ve věku 38 let s mírnou predominancí u mužů ve srovnání s ženami v poměru 3:2 (2). Pouze 5 % hibernomů se vyskytuje u dětí a dospívajících (4). Kromě přirozeného výskytu hnědé tukové tkáně (viz výše) mohou být hibernomy lokalizovány např. v hrtanu, prsní žláze – adeno-hibernom (7) či děloze – leiomyohibernom (5, 6, 8). Našemu případu obdobný je nález hibernomu koncentricky obklopujícího ureter (9).

Charakteristickým mikroskopickým nálezem u hibernomu jsou četné eosinofilní granulární multivakuolární adipocyty různého stupně diferenciace s centrálně uloženými jádry bez atypií a promínujícími jádérky (obrázek 5) – eventuální přítomnost mitóz není znakem malignity (10).

Diferenciálně diagnosticky je nutné hibernomy odlišit od ostatních lipomatózních tumorů, především od atypického lipomatózního tumoru (někdy také nazývaný jako dobře diferencovaný liposarkom), což může být obtížné v případě lipomatóz-

ní varianty hibernomu (11), dále od lipoblastomu a myxoidního liposarkomu, k čemuž slouží imuno-histochemická a molekulárně genetická vyšetření.

Pro úplnost je jistě vhodné uvést, že v rámci renálního karcinomu se může vyskytovat vzácná varianta z pěníných buněk, která může zdánlivě připomínat hibernom, histologicky se však jedná o papilární či jinak nespecifikovaný (NOS – not otherwise specified) renální karcinom s gradin-gem III dle Fuhrmanové (12).

Radiodiagnostický nález není pro hibernom specifický. Ultrasonograficky je možné detekovat uniformně hyperechogenní dobře ohraničenou strukturu s dopplerovsky prokazatelnou hypervaskularizací. Na CT je většinou patrné dobře ohraničené ložisko s vícečetnými septy a různou mírou postkontrastního syčení. Při vyšetření MRI se jeví jako solidní heterogenní masa mírně hypointenzivní ve srovnání s podkožní tukovou tkání v T1 vážených sekvencích, které mohou zachytit i zvýšenou vaskularizaci. Při PET vykazuje léze nespecifickou výraznou FDG aviditu, což je dáno spíše vystupňovaným metabolismem glukózy než růstovou aktivitou tumoru (4).

Dosud nebyl dokumentován jednoznačný případ lokální rekurence či dokonce metastatického růstu, a to ani u hibernomů, které nebyly odstraněny kompletně (6). Zvažované případy maligní transformace nakonec prokázaly výskyt myxoidního či pleomorfního liposarkomu (5).

ZÁVĚR

Hibernom je velmi raritní benigní nádor hnědé tukové tkáně s excelentní prognózou, který se může vyskytovat v mnoha rozličných lokalizacích v lidském těle. Urolog a patolog by měli na tuto entitu pomyslet v diferenciální diagnóze lipomatózních nádorů retroperitonea.

LITERATURA

1. Katabathina VS, Vikram R, Nagar AM, Tamboli P, Menias CO, Prasad SR. Mesenchymal Neoplasms of the Kidney in Adults: Imaging Spectrum with Radiologic-Pathologic Correlation 1. RadioGraphics. 2010; 30(6): 1525–1540.

2. Furlong MA, Fanburg-Smith JC, Miettinen M. The Morphologic Spectrum of Hibernoma. *The American Journal of Surgical Pathology*. 2001; 25(6): 809–814.
3. Silbernagl S, Despopoulos A. Atlas fyziologie člověka. 6. vyd., zcela přepracované a rozšířené, vyd. 3. české. Praha: Grada; 2004.
4. Mavrogenis A, Coll-Mesa L. Soft tissue: Hibernomas. *Atlas of Genetics and Cytogenetics in Oncology and Haematology*. 2013; (1).
5. Printable – Hibernoma – Surgical Pathology Criteria – Stanford University School of Medicine [Internet]. [citován 11. září 2016]. Dostupné z: <http://surgpathcriteria.stanford.edu/softfat/hibernoma/printable.html>
6. Weiss SW, Goldblum JR, Enzinger FM. Enzinger and Weiss' soft tissue tumors. Philadelphia, PA: Mosby Elsevier; 2008; 475–479.
7. Damiani S, Panarelli M. Mammary adenohibernoma. *Histopathology*. 1996; 28(6): 554–555.
8. Chen KTK. Uterine Leiomyohibernoma. *International Journal of Gynecological Pathology*. 1999; 18(1): 96–97.
9. Gülmez I, Doğan A, Balkanlı S, Yilmaz U, Karacagil M, Tatlışen A. The first case of periureteric hibernoma. Case report. *Scand J Urol Nephrol*. duben 1997; 31(2): 203–204.
10. Fletcher, Christopher DM. WHO Classification of Tumours of Soft Tissue and Bone. Lyon: IARC, 2013. Print.
11. Reis-Filho JS, Cruz J, Valbueva CRD, Schmitt FC. Lipoma-like hibernoma: an atypical lipoma/well-differentiated liposarcoma mimicker. *Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial J Bras Patol Med Lab*. 2002; 38(4).
12. Petersson F, Sperga M, Bulimbasic S, et al. Foamy cell (hibernoma-like) change is a rare histopathological feature in renal cell carcinoma. *Virchows Arch*. 2014 Jun; 465(2): 215–224.