

M. Hora¹, O. Hes², Z. Ouda¹, M. Michal²,
L. Boudov², Z. Chudáček³

Lékařská fakulta Univerzity Karlovy
a Fakultní nemocnice v Plzni

¹Urologická klinika
přednosta doc. MUDr. Z. Ouda, CSc.

²Šiklův patologicko-anatomický ústav
přednosta prof. MUDr. F. Fakan, CSc.

³Radiodiagnostické oddělení
přednosta prim. MUDr. Z. Chudáček, Ph.D.

METANEFRIKÝ ADENOM LEDVINY - KAZUISTIKA A PŘEHLED LITERATURY

KLÍČOVÁ SLOVA

Nádory ledvin
Metanefrický adenom
Metanefrický adenofibrom

SOUHRN

Metanefrický adenom (MA) ledviny je poměrně vzácný tumor. Byl a často ještě je zaměňován především za papilární renální karcinom a nefroblastom. Postihuje všechny věkové kategorie včetně dětí, častěji ženy (2 : 1). Zatím bylo publikováno asi 100 případů, pouze jedenkrát bylo popsáno metastázování do regionálních uzlin, jinak se vždy MA choval benigně. Předoperačně jej od ostatních ledvinových tumorů pomocí grafických vyšetření nelze rozeznat.

U 43leté ženy byla při sonografickém vyšetření náhodně objevena izoechogenní, dobře ohraničená expanze pravé ledviny o průměru 5 cm. Nález homogeního tumoru byl verifikován na CT. Byla provedena radikální nefrektomie bez adrenalectomie. Ze zadního *labia pars intermedia* vycházel homogenní velmi tuhý kulovitý bělavý tumor, dobře opouzdřený a neinfiltující hilové struktury. Tumor měl rozměry 5 x 4 x 3,5 cm. Histologicky se jednalo o typický MA. Tři měsíce po výkonu je pacientka bez obtíží.

Závěr: MA je vzácný a zcela svěbytný nádor ledviny. Jeho maligní potenciál je nízký či žádný. Léčba je chirurgická - nejlépe pouze ledvinu šetřící resekční výkon - s následnou dispenzarizací.

KEY WORDS

Renal tumours
Metanephric adenoma
Metanephric adenofibroma

SUMMARY

METANEPHRIC ADENOMA - A CASE REPORT AND THE REVIEW OF LITERATURE

The metanephric adenoma (MA) is a relatively rare tumour. It was and it still often is confused with particularly the papilar renal carcinoma and nephroblastoma. It afflicts patients of any age, even children, and more frequently female (2 : 1). About 100 cases have been published so far and in only one case the metastases to the regional lymph nodes are reported. In the other cases the MA was benign. It is impossible to distinguish the MA from other renal tumours preoperatively by imaging studies.

Our evidence: isoechogenous, well demarcated expansion of the right kidney, 5cm in diameter, was found in the 43 old female. The finding of a homogenous tumour was verified by the CT scan. Radical nephrectomy without adrenalectomy was carried out. The homogenous, very solid, spherical whitish tumour grew out of the dorsal lip of the *pars intermedia*. It was well capsulated and it did not infiltrate the structures of the hilus. The proportions of the tumour were 5x4x3.5cm. The histological examination proved a typical MA. The patient is doing well three months after the surgery.

The MA is a rare, entirely specific renal tumour. Its malignant potential is low to zero. The treatment is surgical. The best choice is the kidney saving surgery and follow up.

ÚVOD

Současná patologie zná následující benigní epitelální tumorózní léze vycházející z ledvinného parenchymu – papilární adenom, renální onkocytom, metanefrický adenom (MA) a metanefrický adenofibrom [1, 2, 3, 4]. Onkocytom je urologům dobře znám, papilární adenom má ve svých diagnostických kritériích jednu zásadní podmínku – velikost do 5 mm – takže je z hlediska klinika tato jednotka nevýznamná. Metanefrický adenom je širší lékařské veřejnosti znám teprve posledních několik let a dříve byl (a mnohdy patrně ještě je) diagnostikován jako papilární renální karcinom či dokonce jako nefroblastom (Wilmsův tumor). Zvláště mylná diagnóza nefroblastomu je pro pacienta chybou dosti zásadní, neboť vede k nadbytečné léčbě radio- a chemoterapií [1]. Na druhou stranu může být jako MA popsáno maligní onemocnění ledviny (papilární renální karcinom, metastáza karcinomu štítné žlázy) [5]. Dle Pinse [5] bylo popsáno do roku 1999 již 80 případů MA, k dnešnímu dni je publikováno kolem 100 pacientů s MA. V naší práci uvádíme první kazuistiku MA v české literatuře a podáváme přehled literatury.

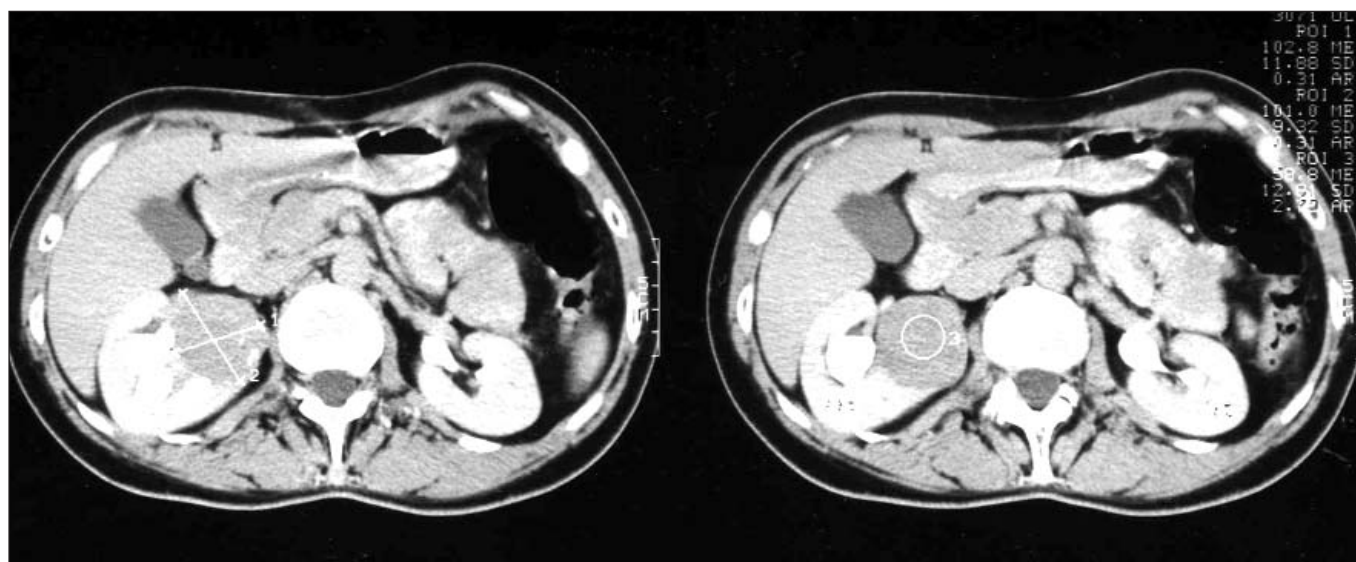
KAZUISTIKA

Náš případ byla 43letá žena, jež během svého života prodělala hepatitis typu A, lymfskou boreliózu, 6 let se léčí pro deprese fluoxetinem, po menopauze se léčila Klimonormem® s následnou metroragií, jež si vynutila vysazení preparátu a též diagnostickou *curretage* s benigním histologickým nálezem. Při sonografickém vyšetření byla náhodně objevena izoechogenní dobře ohraničená expanze pravé ledviny velikosti v průměru 5 cm. Nález byl verifikován na CT (obr. 1). Byla provedena radikální nefrektomie vpravo bez adrenalectomie. Ze zadního *labia pars intermedia* ledviny vycházel homogenní bělavý tumor, tuhý, dobře

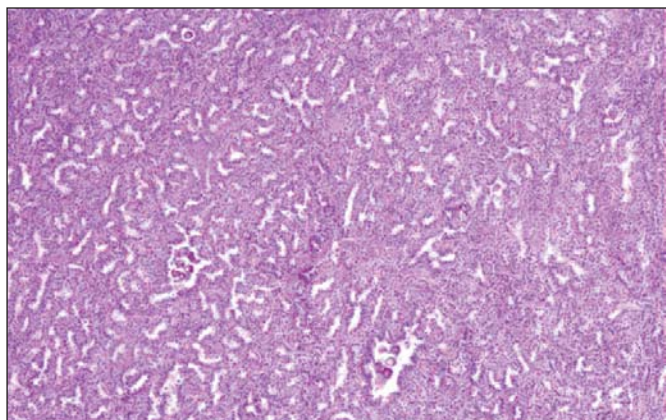
opouzdřený, neinfiltrující žádnou hilovou strukturu. Tumor měl rozměry 5 x 4 x 3,5 cm. Histologicky byl zachycen výrazně celulární tumor složený z malých bazofilních buněk tvořících aciny až nepravidelné tubulární struktury. Dále bylo možné zastihnout mikropapilární ložiska s psamomatózními tělísky a kolagenními sferulami. Nález byl uzavřen jako metanefrický adenom (obr. 2a, 2b). Pacientka se zhojila *per primam intentionem*.

DISKUSE

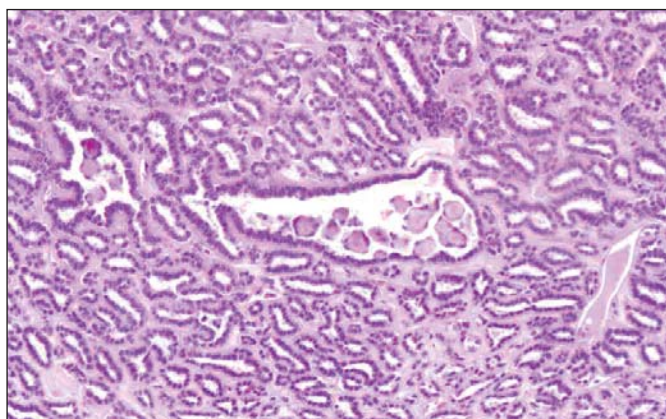
Typické 3 případy metanefrického adenomu (MA) poprvé popsali v roce 1980 Pagés a Granier (pod názvem „néphrome néphronogène“ – nefrogenní nefrom) [6]. Další typický MA popsali Schaffenberg a Beckman v roce 1984 (jako perzistující renální blastém dospělých) [7]. Vlastní název MA užil poprvé Bove et al. v roce 1979 pro jinou lézi (difúzní proces postihující obě ledviny, připomínající nefroblastomatózu) [8]. V roce 1995 byly publikovány 2 souhrnné práce – Jones et al. z kanadského Vancouveru [9] popsali 7 případů a Davis et al. dokonce 50 případů vybraných z registru AFIPu (*Armed Forces Institute of Pathology, Washington, D.C.*) [1]. Jak bylo již uvedeno, dodnes bylo publikováno kolem 100 případů MA. Velká část MA je asi však stále patologie řazena mylně jako renální karcinom (zvláště papilární) či jako nefroblastom (Wilmsův tumor). V roce 1992 popsali Hennigar a Beckwith 5 případů léze obdobné jako MA, ale obsahující kromě epitelální složky i mezenchymální stroma, a nazvali ji nefrogenní adenofibrom [10]. Pro tuto lézi se však dnes užívá název metanefrický adenofibrom, kterých bylo dodnes popsáno kolem deseti [11]. Navíc byl Beckwithem publikován nádor, který připomíná metanefrický adenofibrom, ale obsahuje stromální komponentu a postrádá epitelální struktury. Zdá se, že jde o histogeneticky identický tumor, kdy na jedné straně spektra stojí metanefrický adenofibrom a na druhé metanefrický stromální tumor [12]. Dříve řada autorů



Obr. 1. CT ledvin po aplikaci kontrastní látky *per os* (Micropaque CT- Guebert) a intravenózně (Telebrix 380 – Léčiva). Z dorzálního *labia pars intermedia* pravé ledviny vychází 4 cm velká, solidní, hladce ohraničená, přibližně kulovitá expanze obsahující lokálně v periferii drobné kalcifikace. Expanze stlačuje též uretropolvickou junkci a způsobuje mírnou hydronefrotickou dilataci dutého systému ledviny. Intravenózní podání kontrastní látky vede k difúznímu nabarvení tumoru a zvýšení průměrné denzity tumoru na 59 HU.



Obr. 2a. Celkový histologický pohled na metanefrický adenom - převážná část nádoru složena z dlouhých větvených tubulárních struktur. Barvení HE, zvětšení 100x.



Obr. 2b. Detailní histologický pohled na tubulární formace obsahující tzv. „kolagenní sferuly“. Barvení HE, zvětšení 200x.

považovala MA za tumor příbuzný papilárnímu renálnímu karcinomu (PRK). Brown et al. [13] tuto myšlenku podpořili prací, kdy pomocí fluorescenční hybridizace *in situ* (*fluorescence in situ hybridization* - FISH) prokázali u MA přítomnost nadbytečných chromozomů 7 a 17 a ztrátu pohlavních chromozomů (+7, +17, -X, -Y), tedy změny, které byly pozorovány též u PRK. Zásadní zvrat ale nyní přinesla práce Pestihov et al. z německého Heidelbergu publikovaná v lednu 2001 [14], v níž autoři mikrosatelitní analýzou vybraných lokusů (2p13-21, 11p13a, 17q21.32) prokázali, že MA je samostatná genetická jednotka. Na krátkém raménku 2. chromozomu (2p13) byla vymezena oblast 8 centimorganů, ohraničená lokusy D2S2153 a D2S380, která pravděpodobně obsahuje nádorový supresorový gen. Davis et al. řadili MA do skupiny „nefroblastických tumorů“, kam patřil Wilmsův tumor, mezoblastický nefrom, cystický nefrom a cystický, částečně diferencovaný nefroblastom [1]. Klasifikace kompozitních nádorů ledviny, kam spadá cystický nefrom, cystický částečně diferencovaný nefroblastom a mezoblastický nefrom dospělých, byla podle nejnovějších poznatků výrazně zjednodušena [15] a tyto nádory byly sloučeny do jednotky smíšené epiteliální a stromální nádory ledviny.

Histogeneze (a tedy i struktura, z níž MA vychází) v současné době není jednoznačně vysvětlena. Na možnou histogenezi nádoru ukazuje pouze práce autorů Keshani de Silva et al. [16], kteří popsali případ devítiletého chlapce s fokální glomerulosklerózou, léčeného peritoneální dialýzou. Chlapec při transplantaci ledviny podstoupil oboustrannou nefrektomii, přičemž v jedné ledvině byl MA velikosti 1 cm a obě ledviny vykazovaly známky hyperplazie nástěnných epitelů Bowmanského pouzdra glomerulů a autoři usuzují na možnou spojitost histogeneze MA s touto lézí.

MA postihuje častěji ženy - 2 : 1. Věkové rozmezí je široké, průměrný věk je v páté dekádě, bylo popsáno 5 případů MA u dětí mladších 10 let [1, 9, 17]. MA je v 50 % diagnostikován náhodně (incidentálně), u zbývajících případů se projeví bolestmi břicha či v boku, hematurií, jako hmatná břišní rezistence. Zajímavý je údaj, že u 12 % (6/50) je diagnostikována polycytemie mizící po chirurgické léčbě. Konety et al. [18] publikovali 2 případy MA spojené se získanou formou von Willebrandovy choroby (jinak časté u nefroblastomu, kdy postihuje asi 8 % pacientů), která po chirurgické léčbě MA vymizela. U 4 pacientů z 50 je v Davisově situaci existuje u metanefrického adenofibromu, kdy u 3 z 5 popsaných případů Hennigara a Beckwitha byl nalezen papilární renální karcinom mimo hlavní nádorovou masu [10].

Makroskopicky bývá tumor dobře ohraničený, ale většinou neopouzdrěný či je kapsula pouze tenká a neúplná, různé konzistence, velikosti nejčastěji v rozmezí 30 – 60 mm, největší byl popsán 150 mm. Nebyl zatím popsán bilaterální tumor, pouze u 2 z 50 popsali Davis et al. nález multifokální unilaterální. Barvu má světlou, šedavou, někdy je zbarven do bronzova či do žluta. Cystické změny bývají jen u malého procenta pacientů [1]. Histologicky jde o výrazně celulární nádor. Buňky jsou uspořádány acinózně, vyskytují se i větvené tubulární struktury a mikropapilární formace. Často je přítomné chudé buněčné stroma s haylinizací a vzácně s kostěnou metaplastií. Obvykle nádory obsahují větší množství psamomatózních tělísek [15]. Nález při grafických vyšetřeních není zatím zcela dokonale popsán, ale u asi 40 % (dle Davise minimálně 10 ze 23) jsou při grafických vyšetřeních patrné v nádoru kalcifikace [1]. Obrazově zdokumentovanou variantu MA s kalcifikacemi při urografii a CT publikovali v *European Urology* Anastasiadis et al. [19]. Fielding et al. [20] u svých tří pacientů však kalcifikace nepozorovali a svoji práci uzavírají s tím, že prospektivní odlišení MA od renálních karcinomů na základě grafických vyšetření není možné. Při angiografii je tumor chudě vaskularizován [4]. Při MRI byl dle literatury zdokumentován jen jediný případ [21].

Podle všech dostupných prací je MA v převážné většině případů zcela benigní tumor. Pouze Renshaw popsal případ sedmileté dívky, u níž byly u 9,5 cm velkého tumoru zasaženy MA i regionální lymfatické uzliny [17]. U dívky byla aplikována adjuvatní chemo- a radioterapie, její sledování je v článku uvedeno pouze 2 měsíce po operaci. Protože se jedná pouze o jeden případ, u něhož není navíc k dispozici dlouhodobé sledování, tak nelze zatím dělat nějaké obecnější závěry. Nicméně tvrzení o naprosté benignitě tumoru je touto prací zpochybněno.

LITERATURA

1. Davis CJ, Barton JH, Sesterhenn IA, Mostofi FK. Metanephric adenoma - clinico pathological study of fifty patients; *Am J Surg Pathol* 1995; 19: 1101-14.
2. Grignon DJ, Eble JN. Papillary and metanephric adenomas of the kidney. *Sem Diagn Pathol* 1998; 15: 41-53.
3. Kovacs G, Akhtar M, Beckwith BJ et al. The Heidelberg classification of renal cell tumours. *J Pathol* 1997; 183: 131-3.
4. Ligato S, Ro JY, Tamboli PT et al. Benign tumors and tumor-like lesions of the adult kidney part I: benign renal epithelial neoplasm. *Adv Anat Pathol* 1999; 6: 1-11.
5. Pins MR, Jones EC, Martul EV et al. Metanephric adenoma-like tumors of the kidney - report of 3 malignancies with emphasis on discriminating features. *Arch Pathol Lab Med* 1999; 123: 415-20.
6. Pagés A, Granier M. Le néphrome néphronogéné. *Arch Anat Cytol Pathol* 1980; 28: 99-103.
7. Schaffenberg JC, Beckmann EN. Persistent renal blastema in an adult. *Hum Pathol* 1984; 15: 791-3.
8. Bove KE, Bhathena D, Wyatt RJ et al. Diffuse metanephric adenoma after in utero aspirin intoxication: a unique case of progressive renal failure. *Arch Pathol Lab Med* 1979; 103: 7-90.
9. Jones EC, Pins M, Dickersin GR, Young RH. Metanephric adenoma of the kidney. A clinicopathological, immunohistochemical, flow cytometric, cytogenetic, and electron microscopic study of seven cases. *Am J Surg Pathol* 1995; 19: 615-26.
10. Hennigar RA, Beckwith JB. Nephrogenic adenofibroma. *Am J Surg Pathol* 1992; 16: 325-334.
11. Shek TWH, Luk ISC, Peh WCG et al. Metanephric adenofibroma - report of a case and review of the literature. *Am J Surg Pathol* 1999; 23: 727-733.
12. Beckwith JB. Metanephric stromal tumor: a new renal neoplasm resembling mesoblastic nephroma but related to mesoblastic adenofibroma. *Lab Invest* 1998; 78: 1P.
13. Brown JA, Anderl KL, Borell TJ et al. Simultaneous chromosome 7 and 17 gain and sex chromosome loss provide evidence that renal metanephric adenoma is related to papillary renal cell carcinoma. *J Urol* 1997; 158: 370-4.
14. Pesti T, Sukosd F, Jones EC, Kovacs G. Mapping a tumor suppressor gene to chromosome 2p13 in metanephric adenoma by microsatellite allelotyping. *Hum Pathol* 2001; 32: 101-4.
15. Michal M, Hes O, Mukenšnafl P. Nádory ledvin dospělého věku. Plzeň Euroverlag 2000.
16. Keskani de Silva V, Tobias V, Kainer G, Beckwith B. Metanephric adenoma with embryonal hyperplasia of Bowman's capsular epithelium: previously unreported association. *Pediatr Dev Pathol* 2000; 3: 472-8.
17. Renshaw AA, Freyer DR, Hammers YA. Metastatic metanephric adenoma in a child. *Am J Surg Pathol* 2000; 24: 570-4.
18. Konety BR, Hord JD, Weiner ES, Schneck FX. Embryonal adenoma of the kidney associated with polycythemia and von Willebrand disease. *J Urol* 1998; 160: 2171-4.
19. Anastasiadis AG, Ebert T, Gerharz C-D, Ackermann R. Simultaneous diagnosis of a metanephric adenoma and a clear cell carcinoma of the contralateral kidney. *Eur Urol* 2001; 39: 236-9.
20. Fielding JR, Visweswaran A, Silverman SG et al.: CT and ultrasound features of metanephric adenoma in adults with pathologic correlation. *J Comput Assist Tomogr* 1999; 23: 441-4.
21. Araki T, Hata H, Asakawa E, Araki T. MRI of metanephric adenoma. *J Comput Assist Tomogr* 1998; 22: 87-90.

as. MUDr. Milan Hora, Ph.D.
Urologická klinika LF UK a FN Plzeň
E. Beneše 13
305 99 Plzeň
e-mail: horam@fnplzen.cz