

Z. Kinkor¹, O. Hes², V. Feit³, F. Ondriaš⁴

¹Biopstická laboratoř, s.r.o., Plzeň,
přednosta prof. MUDr. Alena Skálová, CSc.

²Šiklův ústav patologie, LF UK Plzeň
přednosta prof. MUDr. Michal Michal, CSc.

³Oddělení patologie, Nemocnice Písek
přednosta prim. MUDr. Vratislav Feit

⁴Oddělení patologie, FNŠP Ružinov, Bratislava
přednosta doc. MUDr. František Ondriaš, CSc.

PRIMÁRNÍ PARAGANGLIOM MOČOVÉHO MĚCHÝŘE - - KAZUISTIKA A PŘEHLED PROBLEMATIKY

KLÍČOVÁ SLOVA

Močový měchýř
Primární paragangliom
Extraadrenální feochromocytom

SOUHRN

Prezentován je případ 57leté ženy trpící hypertenzí a dysurií s hematurií. Jednalo se o rozsáhlý intramurální proces močového měchýře klinicky imitující high-stage karcinom. Nejasný histologický nález a diagnostické rozpaky vedly ke konzultaci na vyšším pracovišti, kde byla následně stanovena diagnóza vzácného extraadrenálního feochromocytomu (paragangliomu). Byla provedena excize a posléze parciální cystektomie, nemocná je zatím 3 měsíce bez obtíží. Předkládán je přehled literatury a diferenciální diagnostika paragangliomu v močovém měchýři s ohledem na biologické, prognostické a terapeutické implikace.

KEY WORDS

Urinary bladder
Primary paraganglioma
Extraadrenal pheochromocytoma

SUMMARY

PRIMARY PARAGANGLIOMA OF URINARY BLADDER - CASE REPORT AND THE DISORDER REVIEW

Presented is 57-year-old woman who suffered by hypertension and dysuria with macroscopic hematuria. Endoscopic appearance of a large intramural tumor simulated high-stage urothelial malignancy. The case was sent for consultation in our lab and diagnosis of primary paraganglioma of the urinary bladder was eventually rendered. Performed was wide excision and finally partial cystectomy. The patient is now 3 month free of disease. The literature is reviewed and morphological differential diagnosis is discussed in sight of biologic, prognostic and therapeutic implications.

ÚVOD

Paraganglia jsou extraadrenální neuroendokrinní chromafinní buňky nacházející se buď jako drobná, neohraničená hnízda v sympatických gangliích nebo jako opouzdřené agregáty v rámci prevertebrálního sympatického plexu. Nádory vycházející z adrenálních chromafinních buněk se nazývají feochromocytomy a termín paragangliomy se ponechává pro léze odvozené z extraadrenálních paraganglií. Běžnou lokalizací extraadrenálního paragangliomu je např. karotické tělísko, mediastinum, retroperitoneum či žaludek. Drobná paraganglia, resp. paraganliom se vzácně nalézají i v močovém měchýři, kde pravidelně způsobují značné diagnostické obtíže a mnohdy jsou mylně interpretovány [4,7,9]. Paragangliom tvoří méně než 0,05 % všech nádorů močového měchýře a postihuje stejně ženy a muže ve věku přibližně o dvě dekády nižším než je běžná populace s karcinomem [4,9]. Klinická symptomatologie

zahrnuje dysurii, makro- či mikroskopickou hematurii a přibližně ve třetině případů hypertenzi spojenou s bolestmi hlavy, závratěmi a zvracením. Makroskopií charakterizuje až několik centimetrů veliká, plošná či polypózní, nodulární léze vyklenující nepostiženou sliznici a infiltrující hluboce do stěny měchýře [4,9]. Histologie se vyznačuje bohatě vaskularizovaným, převážně solidně alveolárním uspořádáním epiteloidních buněk s objemnou eozinofilní, granulozanou cytoplazmou s minimální mitotickou aktivitou. Celkově blandní vzhled však někdy provází výskyt bizarních degenerativních atypií, mapovitých nekrotizací a u větších lézí rozsáhlá invaze do muscularis propria - změny budící dojem maligního nádoru. Nádor vychází většinou ze submukózy a odtlačuje či povrchově ulceruje diferencovaný uroteliální epitel [1,3,4,9]. V imunohistochemii nádorové buňky charakteristicky exprimují chromogranin A a synaptofyzin - standardní markery neuroendokrinní diferenciace; cytokeratiny jsou kompletně negativní. Morfologický gra-

ding paragangliomu močového měchýře je vážná a přesná predikce biologického potenciálu v konkrétním případě není možná. Maligní chování (prorůstání do okolních orgánů, metastázy) vykazuje přibližně 10–15 % nádorů [1,8,9]. Terapie spočívá v kompletní exstirpaci či parciální resekci močového měchýře; v pokročilých stádiích a diseminaci se aplikuje radio- a chemoterapie [1,4,6,8,9].

Diferenciálně diagnosticky je nutné odlišit, vzhledem k odlišné léčebné strategii, především pokročilý uroteliální karcinom. Spektrum paragangliom napodobujících neoplazií dále zahrnuje např. karcinom prostaty, metastatický renální karcinom, maligní melanom, leiomyosarkom, gastrointestinální stromální tumor, nádor z granulárních buněk a tzv. PCom.

Dovolujeme si uvést zajímavý kazuistický případ vzácného paragangliomu močového měchýře z naší konzultační praxe.

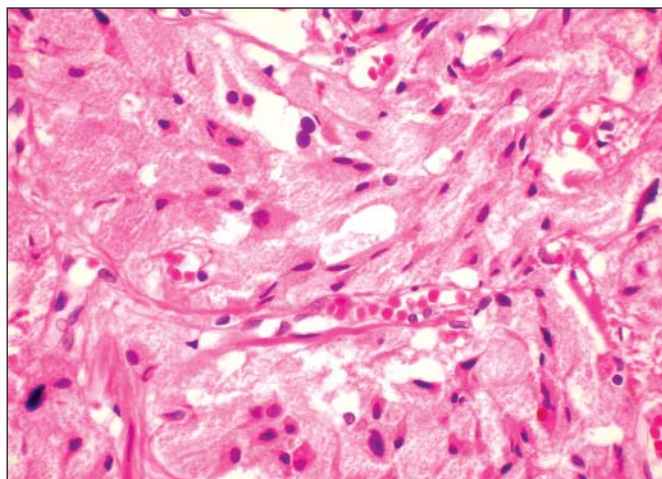
VLASTNÍ POZOROVÁNÍ

U 57leté ženy trpící údajnou esenciální hypertenzí byla provedena cystoskopie pro dysurii a epizodickou makroskopickou hematurii. Pro podezřelý endoskopický nálezn byl zprvu odebrána probatorní excize a posléze rozsáhlá endoskopická exstirpace nodulární intramurální prominence. Hladiny noradrenalinu a kyseliny vanilmandlové v séru, resp. v moči nebyly stanovovány.

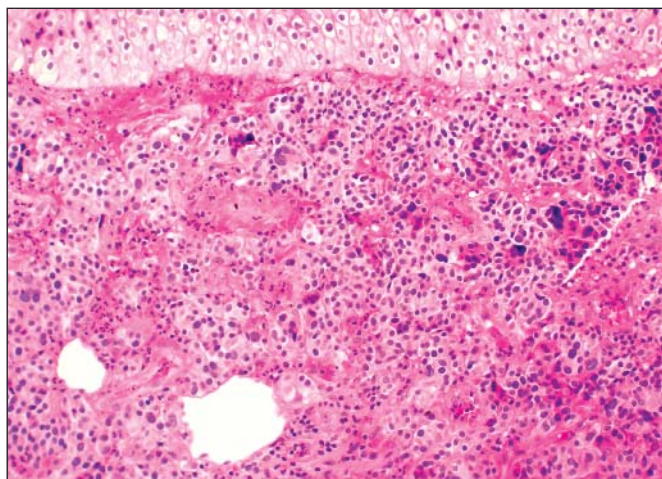
K histologickému vyšetření byly zaslány s diagnózou susp. karcinomu mnohočetné šedobělé fragmenty o celkovém objemu asi 4 cm³. Ke konzultaci jsme obdrželi biopsii se závěrem - nejasná léze, suspektní tumor z granulárních buněk. Histologický obraz byl v obou vyšetřeních prakticky totožný a sestával ze solidně alveolárně utvářeného, značně cévnatého nádoru, tvořeného velkými, oválnými elementy s hojnou oxyfilní a výrazně granulovanou cytoplazmou (někde dosti světlou) a nezřetelnými buněčnými hranicemi (obr. 1). Jádra se vyznačovala jen lehkou anizonukleózou, avšak bez evidentních atypií, hyperchromazií či mitotické aktivity. V probatorní excizi byl zastížen na povrchu ještě téměř souvislý, původní uroteliální kryt bez ulcerace a zjevných nepravidelností (obr. 2). Dominantním rysem ve vykyretovaných řízcích nádoru byly známky rozsáhlé hluboké infiltrace mezi snopce hladké svaloviny muscularis propria a perineurální propagace (obr. 3). Angioinvasi ani extravezikální šíření jsme nezaznamenali. Celkový dojem velmi blandní nádorové proliferace ostře kontrastoval s hluboce invazivním destruktivním způsobem růstu a drobně ložiskovou nekrotizací (obr. 4). Imunohistochemickým vyšetřením jsme potvrdili přítomnost chromograninu A a synaptofyzinu, difuzně pozitivně reagovala též protilátka proti mitochondriálnímu antigenu. Kompletně negativní byly cytokeratiny AE1/3, 7 a 20 (s pozitivní kontrolou v povrchovém urotelu) a dále též S100 protein, prostatický specifický antigen, hladkosvalový aktin, desmin, HMB 45 a CD117 (obr. 5, 6). Obraz jsme definitivně uzavírali jako paragangliom (extraadrenální feochromocytom) močového měchýře nejisté biologické povahy a doporučili jsme zvážit parciální resekci močového měchýře. Nemocná je zatím 3 měsíce bez známek recidivy nádoru.

DISKUSE

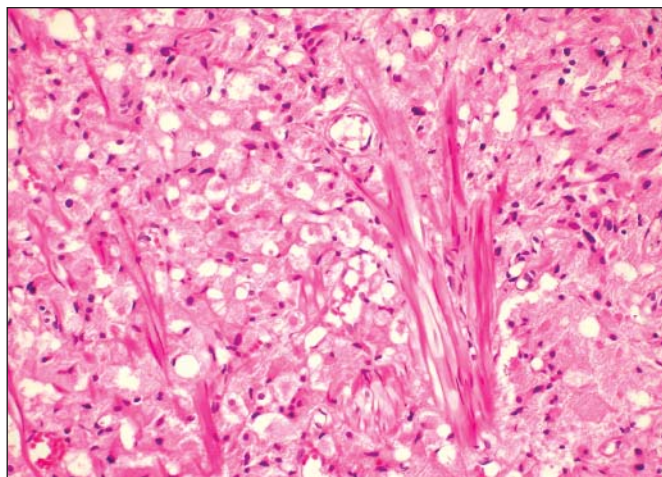
Diagnostika primárního paragangliomu močového měchýře se odehrává prakticky jen na úrovni histologie. Jelikož se v této lokalizaci jedná o vzácný tumor, zůstává diagnóza primárního paragangliomu i pro zkušeného morfologa stále velmi obtížnou [2,4,7,9]. Situaci komplikuje i to, že patolog má zprvu k dispozici pouze klinický údaj o susp. tumoru a limitované množství materiálu z endoskopie. Klasický mikroskopický obraz paragangliomu



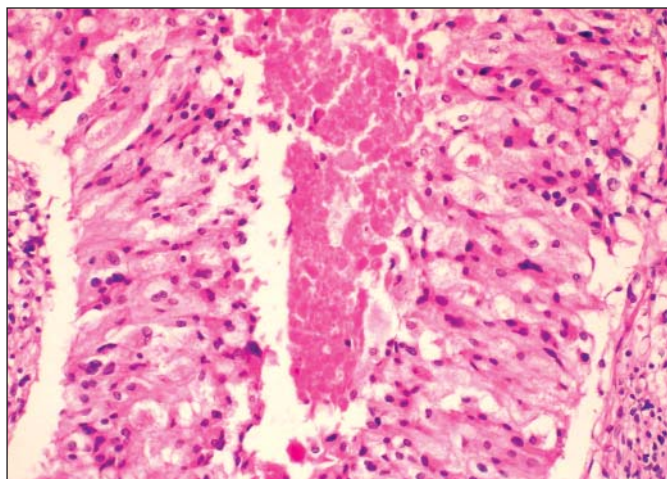
Obr. 1. Buněčnou populaci solidního vaskularizovaného nádoru tvořily pravidelné epitelioidní elementy s objemnou oxyfilní, jemně granulovanou cytoplazmou s nezřetelnými mezibuněčnými hranicemi (He, 400x).



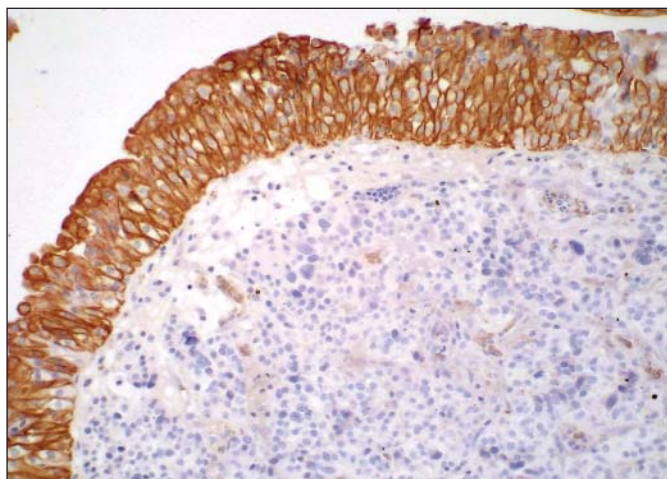
Obr. 2. Ve vzorku z probatorní excize je patrné šíření a podrůstání vlastních nádorových struktur pod neporušeným, pravidelným uroteliálním krytem bez známek atypií (He, 200x).



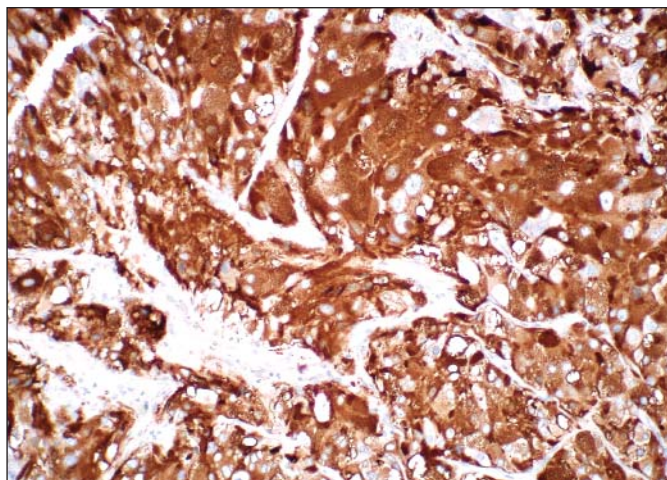
Obr. 3. Infiltrativní růst tumoru hluboko mezi snopce muscularis propria nepříjemně napodobující šíření karcinomu (He, 200x).



Obr. 4. Disperzně rozptýlené, drobně mapovité ("komedo-like") ložiskové nekrózy nádoru jen posilují dojem epitelové malignity (He, 200x).



Obr. 5. Plazmatická pozitivita cytokeratinu 7 povrchového urotelu kontrastuje s negativitou buněčné populace paragangliomu (imunohistochemie, 100x).



Obr. 6. Difuzní, masivní, jemně granulární pozitivita chromograninu A - neuroendokrinní marker (imunohistochemie, 200x).

navíc velmi připomíná nejčastější lézi močového měchýře - konvenční uroteliální karcinom. Diferenciální diagnóza je nejen pestrá, ale má zásadní biologický, prognostický a terapeutický význam.

Pro patologa je snad nejdůležitější pro rozpoznání paragangliomu v této málo obvyklé lokalizaci především vysoká míra suspekce, která však může být indukována i znalostí klinického obrazu. Např. endoskopický nález lobulární submukózní intramurální prominence s nebo bez povrchové ulcerace je poměrně charakteristický a vymyká se rysům běžnějších epitelových neoplazií [1-9]. Literatura dokonce uvádí případ, kdy pro diskrepanci makroskopie a histologického nálezu urolog vyžadoval druhé čtení a teprve pak byl paragangliom správně diagnostikován a indikován méně radikální výkon [8]. Rovněž informace o hypertenzi, hlavně kolísavé či záchvatovité, mohou být v kontextu s makroskopií velmi užitečné. Bohužel jen zřídka jsou prebipticky známy hladiny noreadrenalinu v séru či moči.

Z čistě mikroskopického hlediska lze paragangliom nejsnadněji zaměnit za uroteliální karcinom. Příznačné solidně alveolární uspořádání epiteloidních buněk s hojnou eozinofilní cytoplazmou, možný výskyt degenerativních jaderných atypií, ložiskových nekróz a známky hlubokého infiltrativního růstu dojem epitelové malignity jen zvyšují [3,4,7,9]. Absence četnějších mitóz včetně atypických a přítomnost pravidelného povrchového epitelu však diagnózu karcinomu nepodporují. Negativita cytokeratinů a naopak exprese neuroendokrinních markerů v imunohistochemii event. pochybnosti spolehlivě vyřeší.

V našem pozorování naopak minimální buněčné atypie, pravidelná drobná jádra a objemná eozinofilní až světlá, jemně zrnitá cytoplazma zřejmě sváděly k původní diagnóze benigního tumoru z granulárních buněk a byly důvodem potřeby nález dále konzultovat. Tento v močovém měchýři raritní nádor vyloučila mimo jiné např. i negativita S100 proteinu.

Epiteloidní vzhled nádorových buněk nutí jednak myslet na možnost metastázy karcinomu, zejména prostaty a ledviny, jednak uvažovat např. i o takových jednotkách, jako je epiteloidní leiomyosarkom, metastazující melanom, PECOM (extrarenální angiomylipom) či atypicky lokalizovaný gastrointestinální stromální tumor. Vedle znalosti klinické anamnézy a někdy jen diskrétních morfologických odchylek je ve spolehlivém rozlišení takto heterogenního spektra diferenciálních diagnóz vysoce efektivní zejména imunohistochemie.

Biologické chování paragangliomu močového měchýře je vesměs poměrně příznivé a s tím souvisí i konzervativní terapeutický přístup. Na rozdíl od stejně pokročilého karcinomu většinou postačí pouze transuretrální resekce nádoru; při větším rozsahu léze pak parciální resekce měchýře [4,5,6,8]. Jednoznačná morfologická kritéria umožňující predikci maligního potenciálu (asi 15 %) v konkrétním případě však bohužel zatím neexistují. Zjevné buněčné a jaderné nepravidelnosti, atypické mitózy, angioinvasze a prorůstání do okolních orgánů se všeobecně považují za rizikové prognostické faktory event. diseminace [4,9]. Ve stadiu rozsáhlé lokální progresse nebo metastazování např. do paraaortálních lymfatických uzlin se používá radio- a chemoterapie [1,5,6,8].

ZÁVĚR

Závěrem lze konstatovat, že úzká korelace klinicko-morfologických obrazů a implementace paragangliomu do diferenciální diagnostického algoritmu nádorů močového měchýře velmi zvyšují pravděpodobnost včasného a přesného rozpoznání této léze v méně obvyklé lokalizaci.

LITERATURA

1. Ansari MS, Goel A, Goel S, Durairajan LN, Seth A. Malignant paraganglioma of the urinary bladder. A case report. *Int Urol Nephrol* 2001; 33(2): 343-45.
2. Camassei FD, Bosman C, Corsi A, de Matteis A. Oncocytic paraganglioma of the urinary bladder. *J Urol Pathol* 1998; 8: 157-165.
3. Dundr P, Dudorkinová D, Povýšil C, Pešl M et al. Pigmented composite paraganglioma-ganglioneuroma of the urinary bladder. *Pathol Res Pract* 2003; 199(11): 765-9.
4. Kato H, Suzuki M, Mukai M, Aizawa S. Clinicopathological study of pheochromocytoma of the urinary bladder: immunohistochemical, flow cytometric and ultrastructural findings with review of the literature. *Pathol Int* 1999; 49: 1093-99.
5. Onishi T, Sakata Y, Yonemura S, Sugimura Y. Pheochromocytoma of the urinary bladder without typical symptoms. *Int J Urol* 2003; 10(7): 398-400.
6. Pastor-Guzman JM, Lopez-Garcia S, Gimenez-Bachs JM et al. Paraganglioma of the bladder: controversy regarding treatment. *Urol Int* 2004; 73: 270-75.
7. Rode J, Bentley A, Parkinson C. Paraganglial cells of urinary bladder and prostate: potential diagnostic problem. *J Clin Pathol* 1990; 43: 13-16.
8. Yoshida S, Nakogomi K, Goto S, Kobayashi S. Malignant pheochromocytoma of the urinary bladder: effectiveness of radiotherapy in conjunction of chemotherapy. *Int J Urol* 2004; 11: 175-77.
9. Zhou M, Epstein JI, Young RH. Paragangliomas of the bladder: a lesion that may be misdiagnosed as urothelial carcinoma in transurethral resection specimens. *Am J Surg Pathol* 2004; 28: 94-100.

MUDr. Zdeněk Kinkor, Ph.D.
Bioptická laboratoř, s.r.o.
Mikulášské náměstí 4, 326 00 Plzeň