

## Renal Anjiomiyolipoma ve Akciğerde Lenfanjiomiyomatozis: Olgu Sunumu<sup>+</sup>

Gamze Numanoglu Yurdakan\*, Banu Doğan Gün\*, Gürkan Kertiş\*, Sacide Çolak\*,  
Şükrü Oğuz Özdamar\*

\*Karaelmas Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji AD, Zonguldak

Anjiomiyolipoma böbrekte, retroperitoneal hemoraji yapabilen, mikroskopik olarak damar yapıları, düz kas ve yağ dokuları içeren benign tümöral lezyondur. Lenfanjiomiyomatozis ise; akciğerleri difüz tutabilen, respiratuar yetmezlik, spontane pnömotoraks veya şilöz plevral efüzyon izlenebilen lezyondur. Mikroskopik olarak lenf damarları ve düz kas elementlerinin karışımının proliferasyonları ile karakterizedir. Her iki lezyon da az rastlanan bir sendrom olan tuberokleroz kompleksinin komponenti olarak izlenebilir.

Olgumuz göğüs ağrısı, nefes darlığı şikayeti olan 41 yaşında bayan hastadır. Toraks tomografisinde akciğer parankiminde, ince duvarlı hava kistleri, abdominal tomografide böbreklerde büyüme ve yağ dansitesinde alanlar içeren lezyonlar belirlenmiştir. İntraabdominal kanama nedeniyle sağ nefrektomi uygulanmıştır.

Mikroskopide, böbrek parankimindeki infiltratif tümörün matür lipomatöz, miyomatöz komponentler ve konjesyone vasküler yapılardan oluştuğu izlenmiş, immünohistokimyasal incelemede tümör hücrelerinde HMB-45 ile reaksiyon gözlenen olguya anjiomiyolipoma tanısı konulmuştur. Akciğer lezyonlarının mikroskopik incelemesinde, kistik dilatasyonlu, düz kas hücreleri içeren lenf damarları izlenmiştir. Trikróm ile lenf damarları duvarında düz kas yönünde boyanma gözlenmiş ve lenfanjiomiyomatozis olarak değerlendirilmiştir.

Olgumuz postoperatif 16. günde gelişen kardiyopulmoner arrest nedeni ile eksitus kabul edilmiştir.

**Anahtar Kelimeler:** Anjiomiyolipoma, Lenfanjiomiyomatozis, Tuberokleroz

### Renal Angiomyolipoma and Lung Lymphangiomyomatosis: Case Report

Angiomyolipoma is a benign tumoral lesion of the kidney which microscopically contains fat, smooth muscle and blood vessels, and may result in retroperitoneal hemorrhage.

Lymphangiomyomatosis is a lesion that may lead to diffuse involvement of lungs and cause respiratory failure, spontaneous pneumothorax or pleural effusion. It is characterized by proliferation of a mixture of lymphatic and smooth muscle. Both lesions may be components of tuberous sclerosis, an uncommon syndrome.

Our case is 41-year-old female presented with chest pain and dyspnea. Thin walled air cysts were determined in lung parenchyma by thorax tomography and images of enlarged kidneys and mass lesions including areas of adipose density were supplied by abdominal tomography. Right nephrectomy was performed because of intraabdominal hemorrhage.

Infiltrative tumor microscopically composed of mature lipomatose, myomatose components and congested blood vessels, and reactive for HMB-45 [Melanoma (gp100) Ab-3 (clone HMB45+HMB50), Neomarkers] was diagnosed as angiomyolipoma. Microscopic evaluation of the lung lesions revealed cystic lymphatic containing smooth muscle cells. The tumor with presence of smooth muscle in the walls of lymphatic shown with trichrome and was diagnosed as lymphangiomyomatosis.

The patient died because of irreversible cardiopulmonary arrest on the postoperative 16<sup>th</sup> day.

**Key Words:** Angiomyolipoma, Lymphangiomyomatosis, Tuberosclerosis

<sup>+</sup>Bu çalışma, 1-6 Ekim 2004 Gaziantep XVII. Ulusal Patoloji Sempozyumu'nda poster bildiri olarak sunulmuştur.

Anjiomiyolipoma en sık böbrekleri tutan ancak karaciğer, akciğer, lenf nodları ve retroperitoneal yumuşak dokularda da izlenebilen düz kas, adipöz doku ve damar yapılarının değişik kombinasyonlarını içeren tümöral lezyondur. Hemen daima benign neoplazmlardır. Ancak masif hatta ölümcül retroperitoneal hemorajiye yol açabilirler. Epiteloid

morfolojiye sahip lezyonlar daha agresif seyredir.<sup>1,2</sup> Anjiomyolipoma; lenfanjiyoleiomyomatozis, akciğer, pankreas ve uterusun şeffaf hücreli tümörleri ve kardiyak rabdomiyomalarını da içeren mezenkimal tümör ailesi ile ilişkilidir.<sup>1</sup> Renal anjiomyolipomalı hastaların yaklaşık 1/3 'ünde tuberosklerozis kompleksi bulunmaktadır, bu insidans tümör çok sayıda veya bilateral ise artış göstermektedir. Tuberosklerozun komplet veya ciddi formunun izlendiği hastalarda renal anjiomyolipoma bulunma olasılığı %80 dir. Bu olgularda immünohistokimyasal olarak düz kas hücrelerinin HMB-45 ile reaksiyon vermesi önemlidir.<sup>1,2</sup>

Lenfanjiyomyomatozis, her iki akciğeri de diffüz olarak tutabilen, genel olarak bayanlarda ve en sık reproduktif çağda daha sık karşılaşılan bir lezyondur. Hastalık dispne, pnömotoraks, şilöz plevral efüzyon, hemoptizi ile klinik verir ve sonunda solunum yetmezliğine yol açar.<sup>3-5</sup> Lezyon hava yollarını, lenfatikleri ve kan damarlarını tıkayan düz kas benzeri hücrelerin anormal proliferasyonları ile karakterizedir. Lenfanjiyomyomatozisli bazı hastalar tuberosklerozis ve renal anjiomyolipomaya da sahip olabilirler. Prolifere olan hücreler, HMB-45 pozitifliği gösterdiği gibi anjiomyolipoma, akciğerin şeffaf hücreli tümörleri ve epitelioid vasküler tümör ailesinin diğer üyelerinin farklı özelliklerini de sergilerler.<sup>2,6</sup>

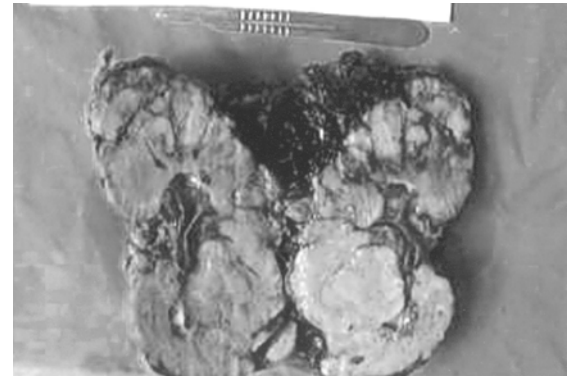
## OLGU SUNUMU

Olgumuz göğüs ağrısı, nefes darlığı şikayeti ile acil servisimize başvuran 41 yaşında bayan hastadır. İki gün önce başlayan şikayetleri üzerine gittiği merkez tarafından spontane pnömotoraks ön tanısı ile sevk edilen hastanın fizik muayenesinde her iki hemitoraks asimetrik olup ekspansiyonlarının yetersiz olduğu saptanmıştır. Posteroanterior akciğer grafisinde sağda daha belirgin olmak üzere pnömotoraks izlenmiş ve kapalı su altı drenajı ile bol hava çıkışı gözlenmiştir. Hastanın toraks tomografisinde akciğer parankiminde, ince duvarlı hava kistleri, abdominal tomografide böbreklerde büyüme ve yağ dansitesinde alanlar içeren lezyonlar belirlenmiştir. Hastanın izlemi sırasında ortaya çıkan intraabdominal kanama nedeniyle sağ nefrektomi uygulanmıştır. Makroskopik olarak 17x10x6,5 cm ölçülerinde farklı kıvamda palpe edilen alanlara sahip, kahve renkte nefrektomi materyalinin kesitlerinde üst polde daha belirgin olmak üzere subkapsüler difüz kanama alanları ve parankimi yaygın olarak infiltre eden sarı renkli alanlar da içeren krem renkte çok sayıda nodül yapıları gözlenmiştir (Resim 1). Histolojik incelemede, böbrek parankiminde matür lipomatöz, miyomatöz

komponentler ve konjesyone vasküler yapılardan oluştuğu izlenen, infiltratif yayılım gösteren, glomerüler ve tübüler yapıları ortadan kaldıran tümöral lezyon izlenmiştir (Resim 2). Damar çevresi hücreler trikrom boyası ile düz kas yönünde boyanma göstermiştir (Resim 3). İmmünohistokimyasal incelemede, tümör hücrelerinde HMB-45 [Melanoma (gp100) Ab-3(clone HMB45+HMB50)] ile reaksiyon gözlenen olguya anjiomyolipoma tanısı konulmuştur (Resim 4). Tanısal amaçlı olarak akciğerden alınan "wedge" biyopsi materyallerinin büyüğü, 3,2x1.6x0,8 cm, küçüğü, 1,9x1,5x0,7 cm ölçülerinde olup, yumuşak kıvamda, krem-kahve renkte izlenmişlerdir. Mikroskopik incelemede, kistik dilatasyonlu, düz kas hücreleri içeren lenf damarları izlenmiş (Resim 5). Histokimyasal incelemede trikrom ile lenf damarları duvarında düz kas yönünde boyanma gözlenmiştir. İmmünohistokimyasal çalışmada düz kas aktini [SMA Clone Ab-1 (1A4)] ile aynı hücrelerde fokal reaksiyon izlenirken HMB-45 ile immünreaktivite gözlenmemişse de, histomorfolojik ve klinik özellikleriyle olgu lenfanjiyomyomatozis olarak değerlendirilmiştir.

Olgumuz takibi sırasında, nefrektomi operasyonunu izleyen 16. günde gelişen kardiyopulmoner arrest nedeni ile eksitus olmuştur.

**Resim 1:** Nefrektomi materyalinin kesit yüzü

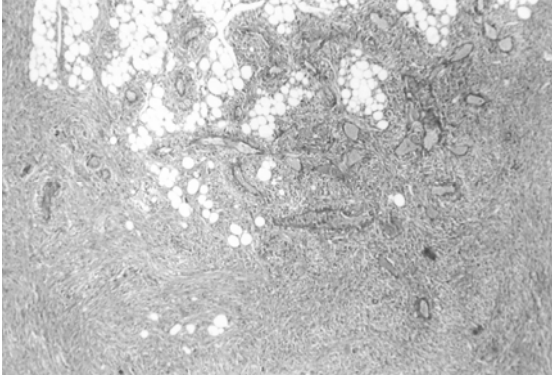


## TARTIŞMA

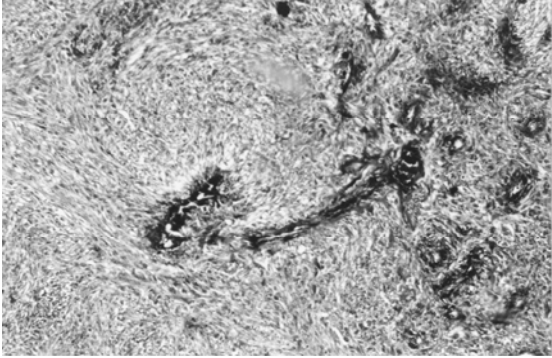
Anjiomyolipomalar sporadik olarak, pulmoner lenfanjiyomyomatozise sahip kadınlarda ve tuberoskleroz kompleksinin bir parçası şeklinde karşılaşılabilen, vasküler özelliği yoğun tümörlerdir. En sık böbreklerde gözlenmekle birlikte karaciğer, akciğer, lenf nodları ve retroperitoneal yumuşak dokuları da içeren ekstrarenal yerleşim bölgelerinde de karşılaşılabılır.<sup>1</sup> Anjiomyolipomalı her üç hastadan birinde tuberoskleroz komponenti bulunmakta,

tümör bilateral veya çok sayıda ise bu oran artış göstermektedir.<sup>2</sup> Bizim olgumuzda da tümör çok sayıda odaklar şeklinde gözlenmektedir.

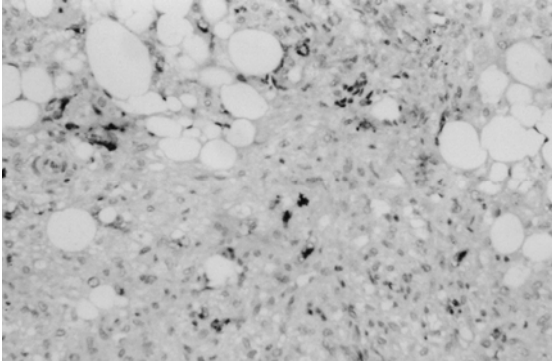
**Resim 2:** Anjiyomiyolipoma; matür lipomatöz ve miyomatöz alanlar ve konjesyone vasküler yapılar (HE).



**Resim 3:** Anjiyomiyolipomada tümör hücrelerinde düz kas yönünde boyanma (Masson trikrom).



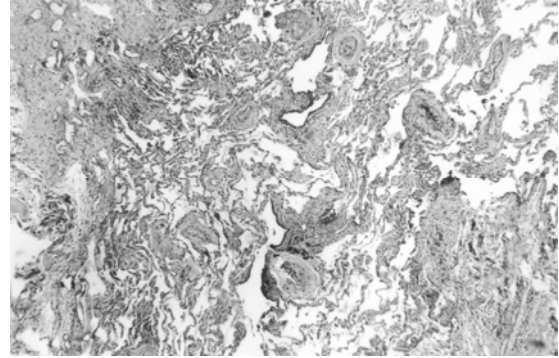
**Resim 4:** Tümör hücrelerinde HMB-45 ile pozitif reaksiyon (biotin streptavidin peroksidaz, DAB)



Anjiyomiyolipomalar üç belirgin komponenti bulunan benign tümörlerdir. Bu komponentler; düz kas hücreleri, yağ hücreleri ve anormal kan damarlarıdır.<sup>7</sup> Tümör kapsüllü değil ancak iyi sınırlıdır ve

infiltratiften çok itici tarzda büyüme gösterir.<sup>1</sup> Olgumuzda tümör iyi sınırlı görünüm vermekle birlikte tübüler ve glomerüler yapıları yıkıcı tarzda ilerleyen infiltratif karakterde izlendi. Tümör benign olarak bilinmesine rağmen iyi dökümanite edilmiş anjiyomiyolipomalardan gelişen sarkomlar da bildirilmiştir. Epiteloid morfoloji içeren lezyonlar daha agresif seyir göstermektedir. Bizim olgumuzda epiteloid komponent, damarlar çevresinde sınırlı olarak gözlenmektedir. İmmünohistokimyasal olarak HMB-45 ile tümör hücrelerinde gözlenen fokal reaktivite anjiyomiyolipomayı leiomyoma, leiomyosarkoma, lipoma, liposarkoma gibi mezenkimal kökenli tümörlerden ayırmada yardımcı olmaktadır.<sup>2,3</sup> Bizim olgumuzda da HMB-45 ile tümör hücrelerinde fokal reaktivite izlenmektedir. Tümörde düz kas aktin ve HMB-45'in ikisiyle de pozitif reaksiyon gösteren hücrelerin varlığı ve ultrastrüktürel olarak kas ve melanosit diferansiyasyonlu ara-geçiş hücrelerinin tespit edilmiş olması; yağ hücresi görünümündeki hücrelerin gerçek yağ hücresi olmayıp, (düz kas aktin ve HMB-45 pozitif, S-100 negatif) yağ metamorfozu gösteren hücreler olduğunu düşündürmektedir. Böylece patogenezin ortak bir kök hücreden farklılaşarak oluştuğu şeklindeki hipotez ortaya atılmıştır. Ortak görüş; bu kök hücrenin perivasküler epiteloid hücre olduğudur.<sup>7</sup>

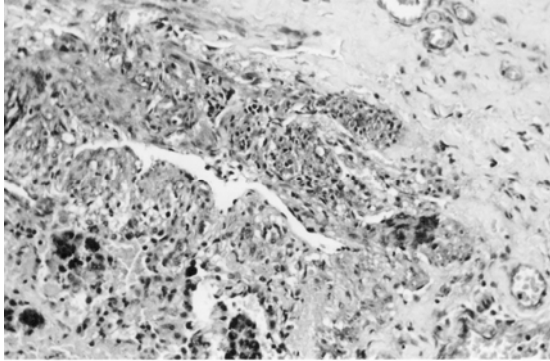
**Resim 5:** Akciğer biyopsisinde düz kas hücresi içeren kistik lenf damarları (HE).



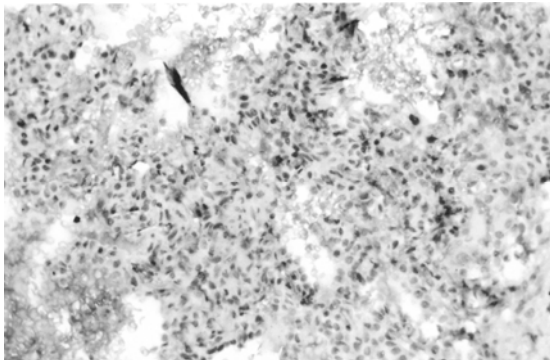
Lenfanjiyomiyomatozis, İngiltere'de 1990-1995 yılları arasında prevalansı 1/1100000 olan, aynı dönemde Fransa'da 58 milyon kişinin 75'inde, A.B.D.'de 263 milyon kişinin 250'sinde bildirilen nadir bir hastalıktır.<sup>4</sup> Büyük oranda genç bayanları etkiler. Karakteristiği; pulmoner parankim, retroperiton, mediastinal lenf nodları ve lenfatiklerde belirgin düz kas proliferasyonudur. Düz kas hücrelerinin anjiyomiyolipomalarda olduğu gibi kas ve melanositik belirteçleri birlikte eksprese eden perivasküler epiteloid hücre ailesinden olduğuna inanılır.

Lenfanjiyomyomatozis; leiomyosarkomadan damar çevresinde iyi polarize olması özelliğiyle ayrılabilir.<sup>2,8</sup> Metastatik iyi diferansiye leiomyosarkoma veya benign metastaz yapan leiomyoma adı verilen tümörler ise lenfatiklerle ilişkisinin olmaması ile lenfanjiyomatozisten ayrılabilir. Reprodüktif çağıdaki kadınlarda izlenen lenfanjiyomyomatozisin özellikle oral kontraseptif kullanan kadınlarda görülmesi dikkat çekicidir ancak bu bulgunun önemi belli değildir. Primer lezyon arteriol, venül ve lenfatikler çevresi düz kas proliferasyonu iken sekonder değişiklik venül yıkımına bağlı olarak hemosiderin depozisyonu ve hemoraji ile obstrükte olmuş bronşiolerde havanın hapsedilmesiyle bül formasyonudur. Makroskopik olarak bal peteği görünümüne neden olan bu durumun, son evre interstisyel fibrozisten ayırıcı tanısında trikrom ile boyanmada sitoplazmik fuksinofili yer alır.<sup>3,5,9</sup> Olgumuzun özellikleri, literatürde belirtilen örneklerin semptomları, fizik muayene bulguları ve özellikleri ile benzer niteliktedir.

**Resim 6:** Lenfanjiyomyomatozis; progesteron reseptör ile pozitif reaksiyon (biotin streptavidin peroksidaz, DAB).



**Resim 7:** Lenfanjiyomyomatozis; östrojen reseptör ile pozitif reaksiyon (biotin streptavidin peroksidaz, DAB).



Lenfanjiyomyomatozis hücreleri HMB-45 ile pozitif reaksiyon vermektedir. Her ne kadar lenfanjiyomyomatoziste HMB-45 pozitifliğinin nedeni ve önemi bilinmese de bu ve benzeri reaksiyon paternleri tanısal açıdan kullanışlı olma özelliği taşır. Örneğin proliferen olan lenfanjiyomyomatozis hücreleri HMB-45 ile reaksiyon verirken normal akciğer dokusu (özellikle normalde var olan düz kas hücreleri) ve fibrotik interstisyel akciğer hastalıklarındaki düz kas proliferasyonunu da içeren diğer çeşitli pulmoner lezyonlar HMB-45 ile reaksiyon vermez. Prolifere lenfanjiyomyomatozis hücrelerinin tümü HMB-45 pozitif değildir, bu da fenotipik heterojenitenin derecesini yansıtır. Olgumuzdaki HMB-45 reaksiyonunun izlenmemesinin nedeni, replikatif havuza dahil olan hücre klonlarının yoğunluk farklılığı olabilir. Açık biyopsiye ek olarak transbronşiyal biyopsi örneğinde de HMB-45 pozitif hücreler saptanabildiğinden, HMB-45 in sadece transbronşiyal biyopsi örneğinin elde edilebildiği durumda kullanışlı bir belirteç olduğu belirtilmektedir.<sup>5</sup>

Bazı araştırmacılar, nükleer östrojen ve progesteron reseptörleri ile reaksiyon belirlemişken bazı çalışmalarda reaksiyon saptanmamış olması ilginçtir. Bir çalışmada, kadın hastada lenfanjiyomyomatozis ve anjiyomyolipoma komponentlerinin nükleuslarının %10'unda östrojen ve progesteron reseptör ekspresyonları tespit edilmiştir.<sup>10</sup> Progesteron reseptörleri tespit edilen lenfanjiyomyomatozis olgularında, ooferektomi veya progestasyonel ajanlara cevap saptanmıştır. L'Hostis ve arkadaşları, 46 olgu üzerinde yaptıkları bir çalışmada %25 olguda östrojen ve progesteron reseptörleri ile immünohistokimyasal reaksiyon saptamışlardır.<sup>3</sup> Olgumuzda, akciğerde lenfanjiyomyomatozis ve böbrekte anjiyomyolipoma lezyonlarında, lenf damarları çevresi düz kas hücrelerinde östrojen reseptör (clone SP1; rabbit monoclonal antibody, Neomarkers, U.S.A) ve progesteron reseptör (clone hPRa 2+hPRa 3; mouse monoclonal antibody, Neomarkers, U.S.A) ekspresyonları belirlenmiştir (Resim 6, 7).

Tuberoskleroz; mental retardasyon, nöbetler, anjiyomyolipomalara ek olarak subependimal dev astrositomaları ve kardiyak rabdomyomalari da içeren hamartomatöz tümörler ile karakterize ve otozomal geçişli bir hastalıktır. Olguların yarısında aile hikayesi mevcut olup diğer yarısından spontan mutasyon veya inkomplet penetrans sorumludur.<sup>24</sup> İlginç olarak tuberoskleroz hastalarda lenfanjiyomatozis veya benzeri lezyonlar görülebilir. Düz kas proliferasyonu;

tuberoskleroz hastalarda kan damarı etrafında izlenir. Sporadik lenfanjiomiyomatozisde genetik geçiş söz konusu değildir; merkezi sinir sistemi lezyonları ile ilişkisi bulunmaz; ayrıca yüksek oranda şilotoraks görülürken tuberoskleroz komponenti olan olgularda bu patoloji izlenmeyebilir. Pulmoner hastalık gelişen Tuberosklerozis hastalarının %75'inden fazlası kadındır ve minimal merkezi sinir sistemi semptomları vardır.<sup>9</sup> Lenfanjiomiyomatozisde prognoz değişkendir ve bazı hastalar özellikle elastik fibril yıkımının neden olduğu amfizem benzeri değişikliklere bağlı pulmoner yetmezlikten kaybedilir.<sup>3</sup>

Olgumuzda çok sayıda renal anjiomiyolipomalar, akciğerde lenfanjiomiyomatozis gözlenmesine rağmen olgunun postoperatif erken dönemde eksitus olması nedeni ile kuvvetle olasılığını düşündüğümüz tuberoskleroz varlığı açısından diğer komponentlerin araştırılması mümkün olamamıştır.

#### KAYNAKLAR:

1. Reuter VE, Tickoo SK. Adult Renal Tumors. In: Carter D et al. (Eds), Stenberg's Diagnostic Surgical Pathology, Vol: III, 4th ed, Philadelphia, Lippincott Williams&Wilkins, 2004, pp: 1985-9.
2. Rosai J. Urinary tract. In: Rosai and Ackerman's Surgical Pathology. Rosai J, (Ed), Vol: I, 9th ed, Philadelphia, Mosby, 2004, pp: 1266-70.
3. Rosai J. Respiratory tract In: Rosai and Ackerman's Surgical Pathology. Rosai J, (Ed), Vol: I, 9th ed, Philadelphia, Mosby, 2004, p: 415.
4. Sullivan EJ. Lymphangioliomyomatosis. Chest 1998; 114: 1689-703.
5. Johnson SR, Tattersfield AE. Clinical experience of lymphangioliomyomatosis in the UK. Thorax 2000; 55: 1052-7.
6. Moss J, Ross R, Avila NA et al. Report of workshop on lymphangioliomyomatosis. Am J Respir Crit Care Med 1999; 159: 679-83.
7. Yıldız E, Tuncer E, Gökçe G, Kılıçarslan H. Böbreğin iğsi hücreli komponenti belirgin anjiomiyolipomu: iki olgu sunumu. Patoloji bülteni 2002; 19: 85-9.
8. Karbowiczek M, Yu J, and Henske EP. Renal angiomyolipomas from patient with sporadic lymphangiomyomatosis contain both neoplastic and non-neoplastic vascular structures. Am J Pathol 2003; 162: 491-500.
9. Weiss SW, Goldblum JR Benign Lipomatous Tumors. In: Weiss SW, Goldblum JR (Eds), Enzinger and Weiss's Soft Tissue Tumors, 4th ed, St Louis, Missouri, Mosby, 2001, pp: 605-9.
10. Colombat M, Baccon-Gibod L, Carton S. An unusual renal angiomyolipoma with morphological lymphangioliomyomatosis features and coexpression of oestrogen and progesterone receptors. Virchows Arch 2002; 440: 102-4.

#### Yazışma Adresi:

Yrd. Doç. Dr. Gamze Numanoğlu Yurdakan  
Zonguldak Karaelmas Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji AD,  
Esenköy-Kozlu, 67600, Zonguldak  
Tel : 372 261 0243-4443  
Fax : 372 261 0264  
E-Posta : gamzenu@yahoo.com