

Angiomiolipoma renale gigante in paziente con sclerosi tuberosa: descrizione di un caso e revisione della letteratura

P.F. SALVI, C. BELLOTTI, M. GIULII CAPPONI, R. GIGLI, F. SCICCHITANO, A. CANCRINI

RIASSUNTO: Angiomiolipoma renale gigante in paziente con sclerosi tuberosa: descrizione di un caso e revisione della letteratura.

P.F. SALVI, C. BELLOTTI, M. GIULII CAPPONI, R. GIGLI,
F. SCICCHITANO, A. CANCRINI

Prendendo lo spunto dalla descrizione di un caso clinico tipico, proponiamo una sintetica revisione della letteratura sulla sclerosi tuberosa (o malattia di Bourneville), sindrome genetica a trasmissione autosomica dominante che per la sua rarità risulta ancora oggi di difficile inquadramento diagnostico-terapeutico.

In particolare, si sottolinea il ruolo del chirurgo nella gestione di questa patologia che, per la sua natura, merita in prima istanza un atteggiamento conservativo.

SUMMARY: Renal giant angiomyolipoma in tuberous sclerosis complex: case report and literature review.

P.F. SALVI, C. BELLOTTI, M. GIULII CAPPONI, R. GIGLI,
F. SCICCHITANO, A. CANCRINI

The aim of this paper is to describe a typical clinical case of tuberous sclerosis complex (Bourneville disease) and discuss controversial issues about the management of this rare condition, with a short revision of the literature.

Particularly, we define which is the role of the surgeon in the treatment of this very rare condition, that should be primarily approached conservatively.

KEY WORDS: Sclerosi tuberosa - Malattia di Bourneville - Angiomiolipoma renale - Chirurgia.
Tuberous sclerosis complex - Bourneville disease - Renal angiomyolipoma - Surgery.

Premessa

La Sclerosi Tuberosa (ST), Tuberous Sclerosis Complex (TSC) degli Autori anglofoni, è una sindrome caratterizzata da un'alta incidenza di mutazioni spontanee che comportano la comparsa di una larga varietà di tumori, generalmente benigni, che possono coinvolgere più tessuti ed in particolar modo, anche se non costantemente e con varie associazioni, il sistema nervoso centrale con epilessia e ritardo mentale, la cute con evidenti angiofibromi facciali, ed i reni, spesso affetti bilateralmente da angiomiolipomi (11).

Quest'ultima eventualità patologica è il più delle volte asintomatica, ma può determinare la comparsa di ipertensione arteriosa, dolore lombare, ematuria, a volte massiva e irrefrenabile, o evidenziarsi con una massa addominale e/o l'insorgenza, con una frequenza

stimata intorno al 15%, di un'insufficienza renale grave che comporta un aumento della morbilità e della mortalità dei pazienti (6, 18).

Poiché la malattia ha una grande variabilità nel fenotipo e poiché le lesioni non sono tipiche, e restano a lungo misconosciute (3), diviene fondamentale il tempestivo riconoscimento della nefropatia associata alla ST per l'impostazione di un corretto iter diagnostico che miri alla identificazione della sindrome e soprattutto ad un approccio terapeutico conservativo, considerata la benignità delle manifestazioni, almeno da un punto di vista istologico (12, 17).

Presentiamo un caso clinico tipico di nostra recente osservazione e proponiamo una sintetica revisione della letteratura sull'argomento.

Caso clinico

P.E., donna, 37 anni, giungeva alla nostra osservazione per una massa palpabile addominale di natura da determinare. Tale formazione, localizzata in fossa iliaca sinistra, aveva un diametro massimo di circa 20 cm, superficie liscia, consistenza teso-elastica ed era dolente.

In anamnesi patologica erano presenti valvulopatia aortica, epi-

Università degli Studi "La Sapienza" di Roma
II Facoltà di Medicina e Chirurgia
Azienda Ospedaliera "Sant'Andrea"
U.O.C. Chirurgia Generale
(Responsabile: Prof. A. Cancrini)

© Copyright 2006, CIC Edizioni Internazionali, Roma

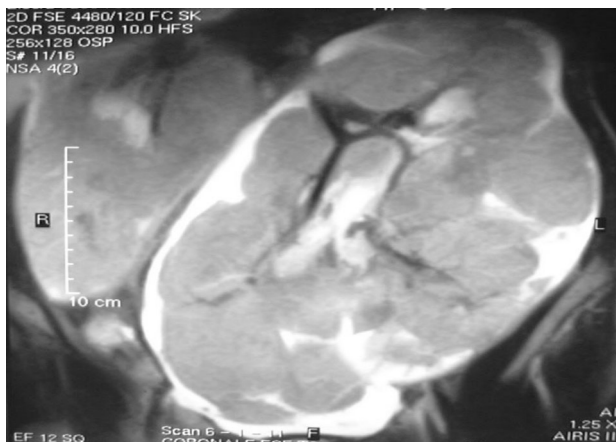


Fig. 1 - Voluminosa neoformazione renale destra: TC addome con mdc ottenuta con apparecchiatura multidetettore, sezione coronale.



Fig. 2 - Voluminosa neoformazione renale destra: TC addome con mdc ottenuta con apparecchiatura multidetettore, sezione sagittale.

lessia parziale complessa, ritardo mentale, amartomi multipli del viso e del tronco, compromissione vasculo-parenchimale renale, maggiore per il rene sinistro che in una precedente indagine foto-scintigrafica sequenziale computerizzata con calcolo del filtrato glomerulare, appariva ipotrofico.

La routine emato-chimica metteva in evidenza insufficienza renale cronica (IRC) medio-iniziale ed anemizzazione.

La paziente veniva sottoposta a TC addome-pelvi con mdc con apparecchiatura multidetettore che "sorprendentemente" mostrava reni di dimensioni notevolmente aumentate (rene sinistro 28x15 cm, rene destro 20x11cm) e sostituzione della componente parenchimale con tessuto adiposo e tralci fibrosi e simultanea opacizzazione dopo mdc. La fase escretoria avveniva in tempi fisiologici ed evidenziava una dilatazione delle strutture calico-pieliche, anch'esse di dimensioni e morfologia alterate. Concomitava effetto massa sulle strutture adiacenti con depiazzamento anteriore delle anse intestinali e schiacciamento della vescica sul pavimento pelvico (Figg. 1e 2). Nello scavo pelvico si apprezzavano, inoltre, due formazioni solide di 5x3 cm e 3,5x2 cm, vascolarizzate e a margini netti, che avrebbero potuto essere riferite a neurofibromi.

La nefromegalia bilaterale e la dilatazione delle strutture calico-pieliche venivano quindi inquadrata come coinvolgimento renale in sclerosi tuberosa e veniva fatta diagnosi clinico-strumentale di angiomiolipomi renali.

Rifiutando la paziente un possibile trattamento embolizzante, la si dimetteva e si programmava follow up semestrale per la sorveglianza della crescita volumetrica delle lesioni e dell'eventuale insorgenza di un cancro del rene, possibile in questi casi.

A 6 mesi di distanza dal ricovero la TC di controllo mostrava un quadro radiologico sostanzialmente invariato.

Discussione

La sclerosi tuberosa o malattia di Bourneville (dal nome del neurologo francese che la descrisse alla fine dell'Ottocento) è una malattia genetica a trasmissione autosomica dominante, caratterizzata dalla coesistenza di una larga varietà di tumori benigni e causata da mutazioni a carico del gene TSC1 sul cromosoma 9 (20% dei casi) o del gene TSC2 sul cromosoma 16 (80% dei casi), responsabili della produzione di amartina e tuberina. Queste proteine, interagiscono tra loro

svolgendo un ruolo importante in numerose vie di regolazione cellulare (1, 4, 18, 21).

La ST colpisce un individuo su 6.000/10.000 e si calcola che nel mondo vi sia circa un milione di individui affetti da tale patologia; in Italia stime valutano in circa 8-9.000 le persone affette (19,20).

Come già detto, la ST è caratterizzata dalla presenza di un gran numero di lesioni tumorali, la cui associazione è necessaria per definire la diagnosi, in assenza di segni clinici patognomonici: fondamentale per la diagnosi è la dimostrazione di lesioni da ST in due o più organi, o anche la presenza di due lesioni istologicamente diverse - piuttosto che di molte lesioni dello stesso istotipo - nello stesso organo (19). Vengono infatti distinti "segni maggiori" e "segni minori" di ST. Tra i primi, che devono essere presenti nel numero minimo di due per parlare di ST, ricordiamo: angiofibromi facciali o placca fibrosa sulla fronte, fibroma ungueale; area cutanea a "buccia d'arancia", amartomi retinici multipli, lesioni cerebrali (tubero corticale, nodulo subependimale, astrocitoma subependimale); rhabdomioma cardiaco, linfangioleiomiomatosi polmonare, angiomiolipoma renale, macchie cutanee ipopigmentate (non meno di quattro).

Altre lesioni, quali polipi rettali, cisti ossee, amartomi non renali o cisti renali multiple, vengono considerate invece "segni minori" e richiedono un approfondimento ulteriore delle indagini per la definizione diagnostica, così come la parentela diretta con un paziente affetto sicuramente da ST (10). Viene anche suggerito da alcuni, in tutti i casi di spasmi infantili, di esaminare accuratamente la cute alla lampada di Wood ed il fondo oculare per la ricerca delle tipiche lesioni già ricordate (22). Alla diagnosi clinica vanno oggi necessariamente associati test del DNA per la definizione del profilo genetico e la diagnosi prenatale, test che pure presentano un 15% di falsi negativi (20).

La ST può manifestarsi con la comparsa più o

meno tardiva delle tipiche lesioni o dare segno di sè fin dalla nascita con chiazze ipopigmentate o placca fibrosa frontale; gli angiofibromi facciali compaiono in genere nella prima infanzia, mentre nella seconda decade di vita si possono evidenziare i fibromi penduli sul dorso o quelli ungueali.

Il ritardo mentale e l'epilessia, in genere refrattaria a terapia, sembrano essere correlati alla presenza, fin dalla nascita, di difetti di migrazione neuronale riconoscibili alla RM cerebrale come "tuberi corticali". Altre lesioni cerebrali sono i noduli subependimali periventricolari e l'astrocitoma gigantomatocellulare, sintomatici peraltro solo nel 5% dei casi, raramente con ipertensione endocranica rapidamente evolutiva (7, 23).

Altre possibili neoplasie sono i rhabdomiomi cardiaci, a volte responsabili di aritmie, gli amartomi retinici (in genere asintomatici), la linfangioleiomiomatosi polmonare (esclusiva del sesso femminile, con sintomi di insufficienza respiratoria solo nell'1% dei casi), amartomi epatici, anch'essi asintomatici, e gli angiomiolipomi renali. Questi ultimi sono le uniche lesioni ad interessare direttamente il chirurgo, e possono rappresentare un'insidia diagnostica: sono in genere bilaterali, associati talvolta a cisti e sono presenti nella gran parte dei pazienti affetti da ST (il 48% secondo alcuni Autori) (24). Pur essendo neoplasie benigne, possono raggiungere notevoli dimensioni, determinando l'insorgenza di ipertensione, insufficienza renale, sanguinamento e, più raramente, di carcinoma renale.

L'emorragia, che può verificarsi in seguito alla rottura spontanea del tumore o di una voluminosa cisti a contenuto ematico, si evidenzierà con un'ematuria più o meno franca, se la formazione "comunica" con la pelvi renale, o con una raccolta ematica retroperitoneale nel caso di sanguinamento perirenale. Il trattamento anche in questi casi tende ad essere conservativo ed include l'osservazione ed il riequilibrio del paziente e, in caso di emorragia massiva, l'eventuale embolizzazione del ramo dell'arteria renale responsabile dell'emorragia, mirando ad essere più selettivi possibile per risparmiare tessuto renale e non esporre il paziente ad insufficienza renale secondaria. Solo secondariamente è opportuno ricorrere alla chirurgia resettiva parziale o totale (2).

Oltre che in urgenza, l'embolizzazione o il trattamento chirurgico vengono indicati qualora compaia sintomatologia specifica o anche in base al volume delle lesioni. Le lesioni piccole (< 4 cm) sono in genere asintomatiche, mentre quelle di grande dimensioni (> 8 cm) sono frequentemente responsabili di complicanze e, secondo alcuni autori, richiederebbero un trattamento preventivo (8).

Benché a crescita lenta, nell'ordine di 1,5 cm l'anno, molti autori raccomandano comunque il controllo seriato degli angiomiolipomi con TC, o RMN in

caso di insufficienza renale conclamata, annualmente oppure ogni sei mesi dopo embolizzazione; nei casi non ancora accertati la diagnosi di angiomiolipoma, che come già detto si associa frequentemente a cisti renali, si ottiene con l'ecografia, l'urografia, la TC o la RMN eventualmente con speciali tecniche (Rapid Acquisition with Relaxation Enhancement) per differenziare il tessuto adiposo neoformato nel contesto renale.

È stata descritta inoltre, nell'1% circa dei casi di ST, l'associazione di carcinoma renale; in questi casi è evidentemente molto importante la diagnosi differenziale con l'angiomiolipoma, che nei casi dubbi può essere ottenuta con tecnica immunocitochimica con ricerca della positività dell'HMB-45 (Human Melanoma Black), specifico dell'angiomiolipoma (5).

Per quanto riguarda l'insufficienza renale grave, la cosiddetta ESRF (end-stage renal failure) degli autori anglofoni, questa compare dall'1% al 15% dei pazienti affetti da ST e contribuisce ad elevare in maniera significativa la mortalità e la morbilità.

Va ricordata la recente applicazione di una nuova terapia farmacologica con rapamycin, che ha dimostrato avere una potente azione antitumorale in modelli sperimentali di ST. Sono in corso studi clinici indirizzati in tal senso (13), anche se il farmaco sembra avere un'azione di inibizione sulla crescita piuttosto che sulla regressione del tumore (9), determinando un blocco delle cellule in fase G1 del ciclo cellulare e inibendone il passaggio alla fase S (14, 15).

Infine, studi recenti avrebbero dimostrato che il complesso TSC potrebbe avere un ruolo nella modulazione dell'attività di beta-catenina e TGF beta. Questi risultati metterebbero in correlazione i geni TSC con altre patologie, quali la malattia di Cowden, la sindrome di Peutz-Jeghers e la poliposi familiare (16).

Conclusioni

La varietà di tumori benigni che possono manifestarsi nei pazienti affetti da ST è tale che molti specialisti sono coinvolti nelle indagini diagnostiche e nella programmazione terapeutica.

D'altra parte, la relativa rarità della patologia fa sì che pochi abbiano una sufficiente esperienza in materia e spesso il paziente e la sua famiglia si affidano alla struttura sanitaria più vicina piuttosto che a un centro di riferimento.

Il nostro intento è stato proprio di richiamare l'attenzione su questa patologia estremamente variegata nel fenotipo e nelle competenze specialistiche, tra le quali riteniamo che il chirurgo, spesso chiamato in causa per il trattamento delle complicanze, si trovi a svolgere un ruolo importante cercando di scegliere, un atteggiamento il più possibile conservativo.

Bibliografia

1. Au KS, Williams AT, Gambello MJ, Northrup H. Molecular genetic basis of tuberous sclerosis complex: from bench to bedside. *J Child Neurol* 2004; 19(9):699-709.
2. Bissler JJ, Kingswood JC. Renal angiomyolipomata. *Kidney Int* 2004; 66(3):924-34.
3. 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(5): 512-5.
4. Carbonara C, Longa L, Grosso E, Mazzucco G, Borrone C, Garre ML, Brisigotti M, Filippi G, Scabar A, Giannotti A, Falzoni P, Monga G, Garini G, Gabrielli M, Riegler P, Danesino C, Ruggieri M, Magro G, Migone N. Apparent preferential loss of heterozygosity at TSC2 over TSC1 chromosomal region in tuberous sclerosis hamartomas. *Genes Chromosomes Cancer* 1996; 15(1):18-25.
5. Chao CH, Lin CY, Chan SC, Chen KS. Concurrent hepatic and ruptured renal angiomyolipoma in tuberous sclerosis complex. *Chang Gung Med J* 2004; 27(9): 696-700.
6. Clarke A, Hancock E, Kingswood C, Osborne JP. End-stage renal failure in adults with the tuberous sclerosis complex. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14(4):988-91.
7. Crino PB. Molecular pathogenesis of tuber formation in tuberous sclerosis complex. *J Child Neurol* 2004; 19(9):716-25.
8. Dickinson M, Ruckle H, Beagler M, Hadley HR. Renal angiomyolipoma: optimal treatment based on size and symptoms. *Clin Nephrol* 1998; 49(5):281-6.
9. Dutcher JP. Mammalian target of rapamycin inhibition. *Clin Cancer Res* 2004; 10(18 Pt 2):6382S-7S.
10. Gomez M. R. Definition and criteria for diagnosis. Gomez MR, Sampson JR, Tuberous Sclerosis Complex, 3rd edition. Holets-Whittemore V Editors. Oxford Univ Press, New York (1999), 10-23.
11. Granata A, Sessa A, Pitangolo F, Spata C, Sicurezza E, Costantino G, Matera M, Castellino S. Chronic renal failure and tuberous sclerosis. Report of two clinical cases. *Minerva Urol Nefrol* 2002; 54(4):243-8.
12. Harabayashi T, Shinohara N, Katano H, Nonomura K, Shimizu T, Koyanagi T. Management of renal angiomyolipomas associated with tuberous sclerosis complex. *J Urol* 2004; 171(1):102-5.
13. Houghton PJ, Huang S. mTOR as a target for cancer therapy. *Curr Top Microbiol Immunol* 2004; 279:339-59.
14. Huang S, Houghton PJ. Inhibitors of mammalian target of rapamycin as novel antitumor agents: from bench to clinic. *Curr Opin Investig Drugs* 2002; 3(2):295-304.
15. Huang S, Houghton PJ. Targeting mTOR signaling for cancer therapy. *Curr Opin Pharmacol* 2003; 3(4):371-7.
16. Mak BC, Yeung RS. The tuberous sclerosis complex genes in tumor development. *Cancer Invest* 2004; 22(4):588-603.
17. Neumann HP, Bruggen V, Berger DP, Herbst E, Blum U, Morgenroth A, Schollmeyer P, Wetterauer U. Tuberous sclerosis complex with end-stage renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 1995; 10(3):349-53.
18. Pan D, Dong J, Zhang Y, Gao X. Tuberous sclerosis complex: from *Drosophila* to human disease. *Trends Cell Biol* 2004; 14(2):78-85.
19. Roach ES, Gomez MR, Northrup H. Tuberous sclerosis consensus conference: revised clinical diagnostic criteria. *J Child Neurol* 1998; 13:624-628.
20. Roach ES, Sparagana SP. Diagnosis of tuberous sclerosis complex. *J Child Neurol* 2004; 19(9):643-9.
21. Rosner M, Freilinger A, Hengstschlager M. Proteins interacting with the tuberous sclerosis gene products. *Amino Acids* 2004; 27(2):119-28. Epub 2004 Sep 07.
22. Suryavanshi NM, Kashyape SS, Kashyape P, Phalke V. Tuberous sclerosis complex. *Indian J Pediatr* 2004; 71(7):659.
23. Uhlmann EJ, Li W, Scheidenhelm DK, Gau CL, Tamanai F, Gutmann DH. Loss of tuberous sclerosis complex 1 (Tsc1) expression results in increased Rheb/S6K pathway signaling important for astrocyte cell size regulation. *Glia* 2004; 47(2):180-8.
24. Zimmerhackl LB, Rehm M, Kaufmehl K, Kurlmann G, Brandis M. Renal involvement in tuberous sclerosis complex: a retrospective survey. *Pediatr Nephrol* 1994; 8(4):451-7.