

## Ραβδοειδής όγκος νεφρού

Α. Παπανικολάου, \*Β. Σίδη, Χ.Γ. Γουνιώτη, Φ. Καρασαβίδου, Σ. Αγγελίδου

Παθολογοανατομικό Εργαστήριο, Ιπποκράτειο Γ.Π.Ν.Θ., Θεσσαλονίκη

\*Παιδοογκολογική Κλινική, Ιπποκράτειο Γ.Π.Ν.Θ., Θεσσαλονίκη

**Περίληψη:** Περιγράφεται περίπτωση ραβδοειδούς όγκου νεφρού που διαγνώσθηκε ιστολογικά σε παρασκεύασμα νεφρεκτομής από άρρεν βρέφος 2 μηνών, με αρχική εκδήλωση μακροσκοπικής αιματουρίας. Η διάγνωση στηρίχτηκε στην ομοιότητα κατά θέσεις των κυττάρων του νεοπλάσματος προς τους ραβδομυοβλάστες και στα γενικότερα ιστολογικά χαρακτηριστικά του νεοπλάσματος. Ο ραβδοειδής όγκος του νεφρού είναι ένα σπάνιο, επιθετικό και ανθεκτικό στην χημειοθεραπεία νεόπλασμα που προ-

σβάλει παιδιά μικρότερης ηλικίας απ' ότι ο όγκος Wilms (<2 χρόνων). Στην περίπτωσή μας χορηγήθηκαν αρχικά 5 κύκλοι χημειοθεραπείας με καρβοπλατίνη, ισοφωσφαμίδη και ετοποσίδη και λόγω μη απαντήσεως έλαβε 2 επιπλέον κύκλους με τοποτεκάνη χωρίς όμως αποτέλεσμα. Το βρέφος κατέληξε 5 1/2 μήνες από την διάγνωση λόγω προόδου της νόσου. Η περίπτωση παρουσιάζεται λόγω της σπανιότητάς της και της προβληματικής διαφορικής διάγνωσης. *Ιπποκράτεια 1999, 3 (1): 38 - 41*

Ο ραβδοειδής όγκος του νεφρού είναι ένα σπάνιο και έντονα επιθετικό νεόπλασμα της παιδικής ηλικίας<sup>1</sup>. Η ικανότητα του νεοπλάσματος να μιμείται ιστολογικά άλλα νεοπλάσματα του νεφρού καθώς επίσης η δυνατότητα πολλών άλλων νεοπλασμάτων του νεφρού να προσλαμβάνουν "ψευδοραβδοειδή" όψη καθιστά την διάγνωσή του εξαιρετικά δύσκολη σε ορισμένες περιπτώσεις<sup>1,2,3,4</sup>. Η εσφαλμένη διάγνωση ψευδοραβδοειδών όγκων ως ραβδοειδών μπορεί να έχει καταστρεπτικές συνέπειες για τους ασθενείς δεδομένου ότι σε αυτές τις περιπτώσεις εφαρμόζεται επιθετική χημειοθεραπεία χωρίς να είναι ενδεδειγμένη<sup>2</sup>. Περιγράφουμε περίπτωση ραβδοειδούς όγκου νεφρού που παρουσιάστηκε σε άρρεν βρέφος 2 μηνών με αρχική εκδήλωση μακροσκοπικής αιματουρίας. Η περιγραφή εστιάζεται κυρίως στα ιστολογικά χαρακτηριστικά του νεοπλάσματος με σκοπό την επισήμανσή τους για την σωστή διάγνωση των νεοπλασμάτων αυτών.

### Περιγραφή της περίπτωσης

Άρρεν βρέφος ηλικίας 2 μηνών προσκομίσθηκε στο νοσοκομείο λόγω ανησυχίας και μακροσκοπικής αιματουρίας από 24ώρου. Στην κλινική εξέταση ψηλαφήθηκε μάζα στην αριστερή κοιλιακή χώρα η οποία στην αξονική τομογραφία κοιλίας μετά την χορήγηση σκιαστικού έδειξε να αποτελεί ογκόμορφη εξεργασία του αριστερού νεφρού. Ακολούθησε νεφρεκτομή και λεμφαδενικός καθαρισμός των επιχώριων

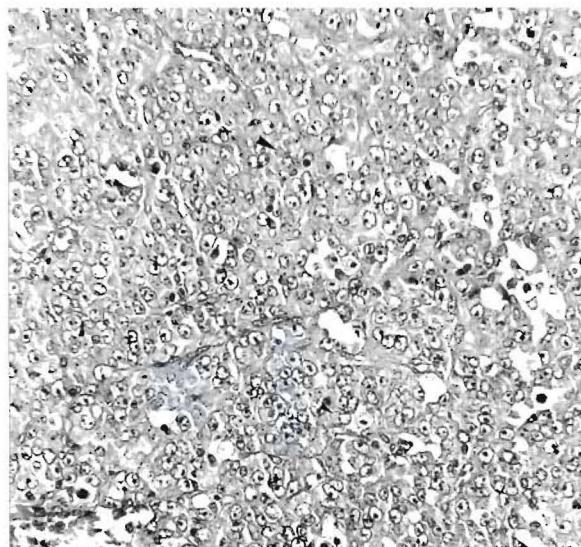
λεμφαδένων.

Μακροσκοπικά ο όγκος ήταν σφαιροειδής με διάμετρο 8 εκ. Εντοπιζόταν στην μεσότητα του νεφρού και προκαλούσε παραμόρφωση του πυελοκαλυκιού συστήματος. Η κάψα του νεφρού παρουσίαζε ρήξη σε έκταση 3 X 2.5 εκ. Στην περιοχή της ρήξης ο όγκος καταλάμβανε τα χειρουργικά χείλη εκτομής. Η επιφάνεια διατομής ήταν λευκόφαιη με περιοχές αιμορραγικής νέκρωσης. Η συστασή του ήταν ελαστική-εύθυρη και τα όρια του με το γειτονικό νεφρικό παρέγχυμα ήταν ασαφή. Το νεφρικό παρέγχυμα, η νεφρική φλέβα και το κολόβωμα του ουρητήρα δεν παρουσίαζαν αξιόλογα μακροσκοπικά ευρήματα

Μικροσκοπικά ο όγκος παρουσίασε ποικίλη ιστολογική εικόνα. Στην μεγαλύτερή του έκταση έδειξε να αποτελείται από μεγάλα, στρογγυλά ή πολυγωνικά κύτταρα με άφθονο εωσινόφιλο μικροκοκκώδες κυτταρόπλασμα και διαυγείς στρογγυλούς ή ωοειδείς πυρήνες με έντονο πυρήνιο (Εικ.1). Τα νεοπλασματικά κύτταρα παρουσίαζαν μικρή ατυπία και σημαντική μιτωτική δραστηριότητα. Στο κυτταρόπλασμα αρκετών νεοπλασματικών κυττάρων παρατηρήθηκαν εωσινόφιλα έγκλειστα μερικά με αδρά ινιδοειδή όψη. Η διάταξη των κυττάρων ήταν διάχυτη και το υπόστρωμα λεπτοφυές. Σε λίγες θέσεις το υπόστρωμα ήταν άφθονο και υαλοειδοποιημένο, διαχωρίζοντας μικρές ομάδες ή μεμονωμένα ωοειδή κύτταρα, και σε άλλες μιζωματώδες. Τα νεοπλασματικά κύτταρα κατά θέσεις ήταν ατρακτόμορφα, προσδίδοντας όψη μεσεγχυματικού νεοπλάσματος και σε άλλες διαυγή, προσδίδοντας όψη διαυγοκυτταρικού σαρκώματος. Σε αρκετές θέσεις το νεόπλασμα παρουσίαζε νέκρωση. Στην περιφέρεια επεκτεινόταν διηθητικά στο γειτονικό νεφρικό παρέγ-

χυμα εγκλωβίζοντας νεφρικά σωμάτια και νεφρικά σωληνάρια. Σε φλεβικά, μικρού διαμετρήματος αγγεία, γύρω από τον όγκο, ανευρέθησαν νεοπλασματικά έμβολα. Το υπόλοιπο νεφρικό παρέγχυμα, η πύελος, το κολύθωμα του ουρητήρα και η νεφρική φλέβα δεν έδειξαν αξιόλυγα μικροσκοπικά ευρήματα. Δυο από τους επιχώριους λεμφαδένες παρουσίασαν μετάσταση του νεοπλάσματος.

Με τα ανωτέρω ευρήματα τέθηκε η διάγνωση του ραβδοειδούς όγκου του νεφρού. Ειδικές ιστοχημικές και ανοσοϊστοχημικές χρώσεις δεν έγιναν λόγω των σαφών ιστολογικών ευρημάτων του νεοπλάσματος με την συνήθη χρώση της αιματοξυλίνης εωσίνης. Ακολούθησαν απεικονιστικές εξετάσεις σταδιοποίησης που περιελάμβαναν: CT εγκεφάλου, σπινθηρογράφημα ήπατος, σπληνός και οστών σύμφωνα με τα οποία και σε συνδυασμό με τα παθολογοανατομικά ευρήματα ο ασθενής κατατάχθηκε στο στάδιο III κατά την ταξινόμηση TNM. Ακολούθησε θεραπεία με καρβοπλατίνη, ισοφασφαμίδη και ετοποσίδη. Τρεις μήνες αργότερα στην αξονική τομογραφία του ασθενούς βρέθηκαν διογκωμένοι οπισθοπεριτονικοί λεμφαδένες και μεταστάσεις στον αριστερό πνεύμονα. Η ιστολογική εξέταση των λεμφαδένων, έδειξε αλλοιώσεις αντιδραστικής λεμφαδενίτιδας. Λόγω ανθεκτικότητας της νόσου στην προηγούμενη χημειοθεραπεία, ο ασθενής έλαβε τοποτεκάνη (δύο κύκλους) χωρίς δόμως αποτέλεσμα. Κατέληξε 5 1/2 μήνες από την αρχική διάγνωση λόγω προόδου της νόσου.



Εικ.1. Κλασική εικόνα ραβδοειδούς όγκου: Διάχυτη κατανομή των νεοπλασματικών κυττάρων, κυτταροπλασματικά έγκλειστα (βέλη), έντονα πυρήνια. (Α-Ε, X 200)

### Συζήτηση

Ο ραβδοειδής όγκος του νεφρού (PON) είναι το πλέον σπάνιο και θανατηφόρο νεοπλασματικό από τα νεοπλάσματα του νεφρού της παιδικής ηλικί-

ας<sup>1</sup>. Απαντάται σε παιδιά μικρότερης ηλικίας απ' ότι ο όγκος Wilms's (μ.ηλ. 11 μήνες), με αναλογία άρρενος προς θήλη 1,5/1,1. Παρουσιάζει προχωρημένο στάδιο κατά την διάγνωση (79% των περιπτώσεων στάδιο III) και ιδιαίτερη ανθεκτικότητα ακόμα και στα έντονα επιθετικά χημειοθεραπευτικά σχήματα, γεγονός που οδηγεί το 80% των περιπτώσεων σε θάνατο εντός ενός έτους από την διάγνωση<sup>5</sup>. Οι μεταστάσεις, αιματογενείς και λεμφογενείς, αφορούν κυρίως τους πνεύμονες, το ήπαρ και τον εγκέφαλο. Επίσης συνδυάζεται σε υψηλό ποσοστό (περίπου 13,5%) με άλλο πρωτοπαθές νεόπλασμα της μέσης γραμμής του ΚΝΣ, συχνότερα με μυελοβλάστωμα.

Το κύτταρο προέλευσης του PON είναι άγνωστο. Αρχικά θεωρήθηκε ως ραβδοσαρκωματοειδής ποικιλία του όγκου του Wilms (OW), ωστόσο η απουσία νεφρογενούς, ή προς άλλον τύπο ιστού, διαφοροποίησης του όγκου και η βιολογική συμπεριφορά, καθιέρωσαν αυτόν ως ξεχωριστή νεοπλασματική οντότητα αδιευκρίνισης προέλευσης<sup>7,8</sup>. Η ονομασία του όγκου προέρχεται από την ομοιότητα των κυττάρων του στο οπτικό μικροσκόπιο προς τους ραβδομυοβλάστες χωρίς να εμφανίζουν ανοσοφαινότυπο μυϊκών κυττάρων<sup>9,10</sup>.

Μολονότι το νεόπλασμα μπορεί να παρουσιάσει ποικιλία ιστολογικών εικόνων, οι οποίες πολύ συχνά θέτουν σημαντικά προβλήματα διαφορικής διάγνωσης από άλλα νεοπλάσματα του νεφρού, αυτές πάντοτε συνδυάζονται, έστω και εστιακά, με σταθερά ιστολογικά χαρακτηριστικά τα οποία θέτουν και την τελική διάγνωση<sup>1</sup>. Μεταξύ αυτών σημαντικότερη είναι η κλασική ραβδοειδής όψη των νεοπλασματικών κυττάρων, η σκληρυντικό τύπου διήθηση της μυελώδους μοίρας του νεφρού και η απουσία νεφροβλαστωμάτωσης στο γειτονικό νεφρικό παρέγχυμα<sup>2</sup>. Τα ραβδοειδή κύτταρα χαρακτηρίζονται από άφθονο εωσινόφιλο κυτταρόπλασμα με εωσινόφιλα ινιδοειδή έγκλειστα και διαυγείς πυρήνες με έντονο πυρήνιο. Παρουσιάζουν συνήθως συμπαγή διάταξη με έντονη διηθητική ανάπτυξη και παρουσία πολλών νεοπλασματικών εμβόλων στην περιφέρεια του νεοπλάσματος<sup>1</sup>. Τα ινιδοειδή έγκλειστα στο ηλεκτρονικό μικροσκόπιο (HM) έδειξαν να αποτελούν διάμεσα ινίδια σε στροβιλοειδή διάταξη<sup>11</sup>. Το εύρημα αυτό αρχικά θεωρήθηκε ως παθογνωμικό στοιχείο του νεοπλάσματος ωστόσο στην συνέχεια βρέθηκε να αποτελεί δομικό στοιχείο και αρκετών άλλων νεφρικών και εξωνεφρικών νεοπλασμάτων με ψευδοραβδοειδή όψη<sup>12</sup>. Στο HM τα νεοπλασματικά

κύτταρα μολονότι μερικές φορές παρουσιάζουν αρχέγονα στοιχεία επιθηλιακών κυττάρων, όπως υποτυπώδεις μεσοκυττάριες γέφυρες ή εστιακή παρουσία ατελούς βασικής μεμβράνης, ποτέ δεν παρουσιάζουν σαφή στοιχεία επιθηλιακής διαφοροποίησης<sup>11</sup>. Στον ανοσοϊστοχημικό έλεγχο τα κύτταρα του νεοπλάσματος αντιδρούν θετικά στην βιμεντίνη και ασθενώς θετικά στις κερατίνες και στο επιθηλιακό μεμβρανικό αντιγόνο. Μη ειδική θετική αντίδραση μπορεί να παρατηρηθεί σε πολλά αντισώματα λόγω εγκλωβισμού των τελευταίων στα ινιδοειδή έγκλειστα. Η αξιολόγηση των ανοσοϊστοχημικών ευρημάτων δεν θα πρέπει να περιλαμβάνει τα ινιδοειδή έγκλειστα<sup>12</sup>.

Όπως έχει ήδη προαναφερθεί αρκετά ενδονεφρικά και εξωνεφρικά νεοπλάσματα μπορούν να παρουσιάσουν ψευδοραβδοειδή όψη γεγονός που μπορεί να οδηγήσει σε εσφαλμένη διάγνωση με ολέθριες πολλές φορές συνέπειες για τον ασθενή από την εφαρμογή επιθετικής χημειοθεραπείας. Τα σημαντικότερα μεταξύ αυτών είναι το νεφροβλάστωμα, το συγγενές μεσοβλαστικό νέφρωμα, το διαυγοκυτταρικό σάρκωμα, το νεφροκυτταρικό καρκίνωμα, το καρκίνωμα εκ μεταβατικού επιθηλίου, το καρκίνωμα των αθροιστικών σωληναρίων, το ογκοκυττωμα, το ραβδομυοσάρκωμα, τα κακοήθη νευροεπιθηλιακά νεοπλάσματα και το λέμφωμα<sup>2</sup>.

Το νεφροβλάστωμα είναι ο συχνότερος ψευδοραβδοειδής όγκος του νεφρού. Σ' αυτόν τα νεοπλασματικά κύτταρα μπορεί να εμφανίσουν εωσινόφιλα ινιδοειδή κυτταροπλασματικά έγκλειστα χωρίς ωστόσο να παρουσιάζουν μεγάλα πυρήνια. Οι μόνες περιπτώσεις νεφροβλαστώματος με μεγάλα πυρήνια είναι εκείνες που αφορούν υποτροπές του νεοπλάσματος. Η παρουσία των μεγάλων πυρηνίων σ' αυτές τις περιπτώσεις αποτελεί είτε αποδιαφοροποίηση του νεοπλάσματος είτε αποτέλεσμα της χημειοθεραπείας. Στις δύσκολες περιπτώσεις σημαντική βοήθεια μπορεί να προσφέρει η εξέταση με το ΗΜ. Στο νεφροβλάστωμα στοιχεία ενδεικτικά επιθηλιακής προέλευσης των νεοπλασματικών κυττάρων<sup>2</sup>.

Σημαντικό επίσης πρόβλημα διαφορικής διάγνωσης τίθεται από το πυκνοκυτταρικό συγγενές μεσοβλαστικό νέφρωμα με μεγάλα πυρήνια. Σε αυτές τις περιπτώσεις η απουσία ενδοκυτταροπλασματικών ινιδοειδών εγκλείστων αποτελεί το κυριότερο ιστολογικό στοιχείο που θα βοηθήσει στην σωστή διάγνωση<sup>2</sup>.

Τα αμιγώς επιθηλιακά νεοπλάσματα του νεφρού με ψευδοραβδοειδή όψη όπως το νεφρο-

κυτταρικό καρκίνωμα, το καρκίνωμα εκ μεταβατικών κυττάρων, το καρκίνωμα των αθροιστικών σωληναρίων και το ογκοκύττωμα, σπάνια δημιουργούν πρόβλημα διαφορικής διάγνωσης δεδομένου ότι στις περισσότερες των περιπτώσεων αφορούν ενήλικες. Χαρακτηριστικό επίσης ιστολογικό εύρημα αυτών των νεοπλασμάτων στις περισσότερες των περιπτώσεων αποτελεί η σαφής επιθηλιακή διαφοροποίηση με σχηματισμό μικροαδενίων. Στις δύσκολες περιπτώσεις η ανάδειξη της επιθηλιακής υφής του νεοπλάσματος γίνεται με το ΗΜ<sup>2</sup>.

Τα μεγαλύτερα προβλήματα διαφορικής διάγνωσης τίθενται από το ραβδομυοσάρκωμα του νεφρού δεδομένου ότι τα δύο νεοπλάσματα παρουσιάζουν πολλά κοινά κλινικά και ιστολογικά χαρακτηριστικά όπως η μικρή ηλικία των ασθενών, η έντονα επιθετική βιολογική συμπεριφορά, το προχωρημένο στάδιο της νόσου κατά τον χρόνο της διάγνωσης και η ομοιότητα των νεοπλασματικών κυττάρων. Πάντοτε ωστόσο το ραβδομυοσάρκωμα έστω και εστιακά παρουσιάζει την χαρακτηριστική εγκάρσια γράμμωση στο κυτταρόπλασμα των νεοπλασματικών κυττάρων, η οποία σε δύσκολες περιπτώσεις θα πρέπει να διερευνάται με το ΗΜ, και εμφανίζει θετικότητα στον ανοσοϊστοχημικό έλεγχο για δεσμίνη και ακτίνη των γραμμών μυϊκών ινών<sup>2</sup>.

Τέλος μεταξύ των νεοπλασμάτων της παιδικής ηλικίας θα πρέπει να γίνεται διαφορική διάγνωση από το διαυγοκυτταρικό σάρκωμα του νεφρού το οποίο σε σπάνιες περιπτώσεις μπορεί να παρουσιάσει εστιακά μεγάλα πυρήνια. Η παρουσία χαρακτηριστικών περιοχών, σε άλλες θέσεις, του ενός ή του άλλου νεοπλάσματος αποτελεί το ασφαλέστερο κριτήριο της σωστής διάγνωσης<sup>13</sup>.

Η περίπτωση που περιγράψαμε παρουσίασε αρκετά τυπικά κλινικά και ιστολογικά χαρακτηριστικά. Η διαφορική διάγνωση από τα άλλα νεοπλάσματα της παιδικής ηλικίας στηρίχθηκε κυρίως στην παρουσία της κλασικής ραβδοειδούς εικόνας. Η σκληρυντικού τύπου αντίδραση του στρώματος, ο έντονα διηθητικός τρόπος ανάπτυξης του νεοπλάσματος με εγκλωβισμό στην περιφέρεια φυσιολογικών ανατομικών δομών του νεφρικού παρεγχύματος, η παρουσία πολλαπλών νεοπλασματικών εμβόλων σε αγγεία του γειτονικού νεφρικού παρεγχύματος και η απουσία νεφροβλαστωμάτωσης στο νεφρό ενίσχυσαν περαιτέρω την αρχική διάγνωση.

**ABSTRACT**

**Papanikolaou A, Sidi B, Gunioti GC, Karasavidu F, Agelidou S.** Rhabdoid tumor of the Kidney. Hippokratia 1999, 3(1): 38 - 41

A case of rhabdoid tumor of kidney, in a 2 month-old male infant, is presented. The first symptom was macroscopic hematuria. CT scan of the abdomen revealed a tumor to the left kidney and the infant underwent a left nephrectomy. The histological diagnosis was based on the characteristic "rhabdoid" appearance of the neoplastic cells. Rhabdoid tumor is considered to be one of the most malignant tumors of the early life (<2 years), comprising 2% of childhood renal cancer. This tumor is characterized by early metastases and a poor response to therapy. In our case the patient was treated with five cycles of chemotherapy, with CARBO, IFOS and ETOP. Because of no response, two cycles with topotecane were added, without any results. The infant died 5 ½ months after the diagnosis.

**ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ**

1. Weeks DA, Beckwith JB, Mierau GW, Luckey DW. Rhabdoid tumor of Kidney. A report of 111 cases from the National Wilms' Tumor Study Pathology center. Am J Surg Pathol 1989, 13: 439-458
2. Weeks DA, Beckwith JB, Mierau GW, Zuppan CW. Renal Neoplasms Mimicking Rhabdoid Tumor of Kidney. A report from the National Wilms' Tumor Study Pathology center. Am J Surg Pathol 1991, 15: 1042-1054
3. Sotelo- Avila C, Gonzalez-Crussi F, deMello D, et al. Renal and extrarenal rhabdoid tumors in children: a clinicopathologic study of 14 patients. Semin Diagn Pathol 1986, 3:151-163
4. Tsokos M, Kouraklis G, Chandra R, et al. Malignant rhabdoid tumor of the kidney and soft tissues: evidence for diverse morphological and immunocytochemical phenotype. Arch Pathol Lab Med 1989, 113:115-120
5. Beckwith JB. Wilms' tumor and other renal tumors of childhood. In: Finegold M, (ed) Pathology of neoplasia in children and adolescents. Philadelphia: WB Saunders, 1986,313-332
6. Bonnin JM, Rubinstein LJ, Palmer NF, Beckwith JB. The association of embryonal tumors originating in the kidney and in the brain. A report of seven cases. Cancer 1984, 54:2137-2146
7. Fung CHK, Gonzalez-Crussi F, Yonan TN, Martinez N. "Rhabdoid" Wilms' tumor. An ultrastructural study. Arch Pathol Lab Med 1981, 105:521-523
8. Haas JE, Palmer NF, Weinberg AG, Beckwith JB. Ultrastructure of malignant rhabdoid tumor of the kidney. A distinctive renal tumor of children. Hum Pathol 1981;12:646-657.
9. Beckwith JB, Palmer NF. Histopathology and prognosis of Wilms' Tumor. Results from the First National Wilms' Tumor Study. Cancer 1978, 41:1937-1948
10. Vogel AM, Gown AM, Cauglan J, et al. Rhabdoid tumors of the kidney contain mesenchymal specific and epithelial specific intermediate filament proteins. Lab Invest 1984, 50:232-238
- 11) Mierau GW, Weeks DA, Beckwith JB. Anaplastic Wilms' tumor and other clinically aggressive childhood renal neoplasms: ultrastructural and immunocytochemical features. Ultrastruct Pathol 1989, 13:225-248
- 12) An T. Cytoplasmic inclusions in bronchial carcinoid. Hum Pathol 1978, 9:241-242
- 13) Beckwith JB. Renal Neoplasms of Childhood. In: Sternberg S, (ed). Diagnostic Surgical Pathology. Second Edition. New York, Raven Press, 1994, 1762-1764

**Αλληλογραφία**

Α. Παπανικολάου  
Παιθολογοανατομικό Εργαστήριο  
Ιπποκράτειο Νοσοκομείο  
Κων/πόλεως 49, 546 42 Θεσσαλονίκη

**Corresponding author**

Papanikolaou A.  
Histopathology Laboratory  
Hippokratio G.H.  
49 Konstantinoupoleos str, 546 42 Thessaloniki