

# Angiomiolipoma agresivo epiteliode renal en un paciente con esclerosis tuberosa y antecedentes de angiomiolipoma renal benigno contralateral

Irene Pecorella, Andrea Tornese, Emma Rullo

Departamento de Ciencias Radiológicas, Oncológicas y Patológicas Anatómicas, Hospital Umberto I, Universidad La Sapienza de Roma, Viale Regina Elena, Roma, Italia

Correspondencia a: Irene Pecorella, Correo electrónico: irene.pecorella@uniroma1.it

### Abstracto

El 25% de todos los angiomiolipomas agresivos (AML) están relacionados con la esclerosis tuberosa. Nuestro paciente era un hombre de 42 años con esclerosis tuberosa y antecedentes de AML benigna en el riñón izquierdo. Actualmente, se le detectó una AML epiteliode en el riñón derecho y, a pesar de realizar una cirugía extensa, 20 meses después se presentó una gran metástasis pulmonar con afectación de los ganglios linfáticos mediastínicos. Se recomienda un seguimiento estrecho del paciente cuando se observan células epitelioides en un angiomiolipoma. La inmunohistoquímica para las proteínas de reparación de errores de apareamiento mostró la ausencia de PMS2, MSH2 y MSH6 tanto en el tumor como en el riñón sano. La inestabilidad de microsatélites, junto con una mutación del gen TSC, podría contribuir a los eventos oncogénicos que conducen a la AML.

### Palabras clave:

CD68, metástasis pulmonares, inestabilidad de microsatélites, PAX8, angiomiolipoma renal

### Introducción

El angiomiolipoma renal trifásico clásico (AML-R), compuesto por vasos sanguíneos dismórficos y gruesos, células musculares lisas y tejido adiposo maduro, es el tumor mesenquimal benigno más frecuente del riñón. Se origina en la proliferación de células epitelioides perivasculares con diferenciación melanocítica y mioide, y suele presentar características benignas. El riñón es el órgano primario más común para la AML. Las AML son esporádicas en el 80 % de los casos, y en el resto se asocian con el complejo de esclerosis tuberosa (TSC) o la linfangioleiomiomatosis, donde pueden ser bilaterales y múltiples. La AML asociada al TSC se puede observar en niños y adultos. Pérdida bialélica de los genes del complejo tuberoso TSC1/TSC2.

Una variedad esporádica se observa típicamente en pacientes mujeres de mediana edad (proporción mujer-hombre de 4:1), con una edad media de 43 años.[2] En ocasiones, la LMA-R puede presentar invasión capsular y extensión perinefrítica. En raras ocasiones, el tumor puede invadir la vena renal y la vena cava inferior, lo que indica un comportamiento agresivo. También se ha descrito afectación ganglionar. Aproximadamente el 75 % de los casos reportados de LMA agresiva se presentan como casos aislados esporádicos, y solo el 25 % se relacionan con CET.[3]

En este artículo, describimos un caso de R-AML relacionado con TSC que presenta un comportamiento maligno.

Se ha descubierto que impulsan el desarrollo de R-AML.[1]

Acceda a este artículo en línea

Sitio web:  
www.indianjancer.com

DOI:  
10.4103/ijc.ijc\_501\_21

Código de respuesta rápida:



Para reimpresiones, contactar a: WKHLRPMedknow\_reprints@wolterskluwer.com

Cómo citar este artículo: Pecorella I, Tornese A, Rullo E. Angiomiolipoma agresivo epiteliode renal en un paciente con esclerosis tuberosa y antecedentes de angiomiolipoma renal benigno contralateral. Indian J Cancer 2025;62:149-52.

Enviado: 04-May-2021

Aceptado: 14-abr-2023

Revisado: 14 de abril de 2023

Publicado: 16 de mayo de 2025

### Informe de caso

Un hombre de 42 años con antecedentes de CET presentó dolor leve y persistente en la región lumbar derecha. Entre sus antecedentes médicos destacaba la extirpación de una leucemia mieloide aguda (LMA) benigna en el riñón izquierdo.

El análisis de orina no mostró sangre, leucocitos ni proteínas.

Una ecografía renal reveló una masa hipoeoica de 12 cm en el riñón superior derecho. No se observó afectación de la vena renal. También mostró infiltración de la grasa perirrenal y de los ganglios linfáticos

paraaórticos-lumbares-aórticos, sin nódulos hepáticos ni pulmonares.

El paciente fue sometido a una nefrectomía derecha radical. El examen macroscópico reveló un riñón derecho agrandado de 14 × 8 × 7 cm.

Completamente reemplazada por una masa blanquecina, no encapsulada, con focos de necrosis y hemorragia. La masa invadía el tejido adiposo perirrenal a través de la cápsula y se extendía hasta el seno renal. No se observó trombo tumoral en la vena renal. La

histología reveló una LMA trifásica, con vasos sanguíneos de pared gruesa característicos, escaso tejido adiposo y diferenciación mioide [Figura 1a]. Además, se observaron grandes áreas (30%) de células tumorales pleomórficas redondas epitelioides atípicas y, ocasionalmente, células tumorales gigantes multinucleadas con abundante citoplasma eosinófilo o pálido y macronúcleos [Figura 1b]. En estas áreas, el tumor mostró crecimiento infiltrativo y abundante necrosis. La tasa mitótica de las células tumorales fue baja (1/10 HPF) en la LMA con características clásicas, mientras que la inmunopositividad para Ki67

fue alta en áreas epitelioides (48%) [Figura 2a].

Las células epitelioides no se inmunotincionaron con el antígeno de membrana epitelial (EMA), pancitoqueratina AE1/AE3, PAX8 ni p53. Al igual que el componente habitual de la LMA, se marcaron con HMB45 [Figura 2b], actina de músculo liso [Figura 2c], CD99 (focal) y CD68R (membranoso). Otras tinciones positivas incluyeron CD10 membranoso focal y PDL1 en las áreas de células epitelioides. CD117, que se dice que se expresa en la LMA, fue negativo en ambos componentes.

Se utilizó inmunohistoquímica para proteínas de reparación de errores de emparejamiento (MMR) para identificar el estado de MMR. Nuestros resultados mostraron la ausencia de PMS2, MSH2 y MSH6 tanto en el tumor como en el riñón sano. MLH1 fue positivo en el parénquima renal y solo se expresó de forma focal y débil en la LMA. El tumor era multifocal en el riñón y se detectaron metástasis en 7 de los 13 ganglios linfáticos lumboaórticos. El diagnóstico final fue LMA-R agresiva con componente epiteloide, pT3a, pN1.

Veinte meses después, se detectó una metástasis pulmonar de 13 × 9 × 7 cm con metástasis en ganglios linfáticos mediastínicos.

Microscópicamente, mostró características epitelioides con amplias áreas necróticas e invasión de espacios linfovasculares. El perfil inmunitario fue similar al del tumor primario renal.

El paciente dio su consentimiento para la publicación.

### Discusión

Nuestro paciente mostró la clásica afectación renal relacionada con TSC, con R-AML bilateral y multifocal.

Solo la primera lesión mostró un comportamiento benigno y se curó mediante extirpación quirúrgica, mientras que la segunda presentó características epitelioides, afectación ganglionar y comportamiento maligno, con posterior metástasis pulmonar. No existen criterios histológicos concluyentes para la malignidad en la LMA, a pesar de que la invasión linfvascular, las metástasis ganglionares o a distancia generalmente se consideran signos de comportamiento agresivo.

La leucemia mieloide aguda (LMA) completamente benigna puede mostrar extensión a la vena cava inferior e incluso afectación de los ganglios linfáticos regionales, que rara vez son seguidos por afectación distante.

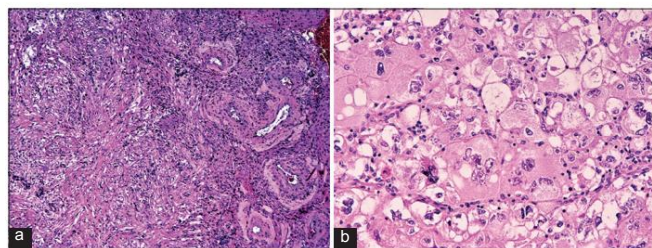


Figura 1: (a) El componente clásico de la LMA muestra una mezcla variable de tejido adiposo maduro, vasos de paredes gruesas y células musculares lisas con un patrón de crecimiento fascicular. (b) Las células epitelioides presentan citoplasma claro o eosinófilo, núcleos vesiculares agrandados, redondos u ovalados, nucléolos prominentes y diversos grados de atipia nuclear. (Hematoxilina y eosina, ×100 y ×400, respectivamente)

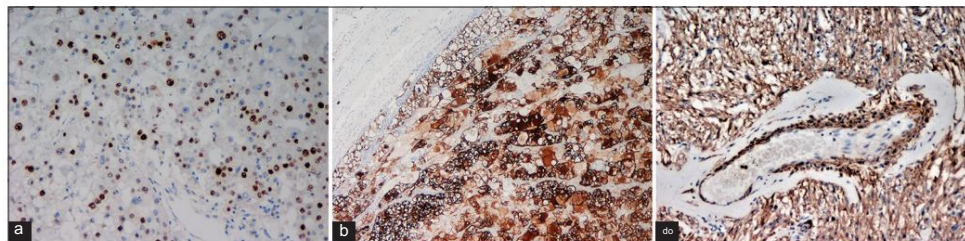


Figura 2: (a) En el componente epiteloide, el índice de proliferación de Ki67 fue del 48 %. La LMA inmunorreacciona clásicamente con HMB45 (b, componente epiteloide) y músculo liso de actina (c, componente clásico con vaso sanguíneo anormal), debido a la diferenciación miomelanocítica (PEComa). (Avidina-biotina-DAB, ×100, ×200 y ×200, respectivamente)

Metástasis. Por lo tanto, algunos autores creen que la afectación ganglionar se debe simplemente a un patrón de crecimiento multicéntrico, en lugar de metástasis.[4] La trombosis neoplásica de la vena cava se asocia con mayor frecuencia al gran tamaño del tumor y su ubicación central en el lado derecho, ya que la vena renal derecha es corta y presenta un trayecto recto.[5]

En la actualidad, se reconoce que la leucemia mieloide aguda (LMA) renal y de los ganglios linfáticos muestra un origen clonal,[6] pero la importancia de tal descubrimiento aún está por dilucidar.

La variante epitelioides de R-AML (R-EAML) es más propensa a tener riesgo de desarrollar un comportamiento metastásico, y hasta un tercio de ellas desarrollan lesiones distantes.[7] principalmente en el hígado y el pulmón, con una tasa de mortalidad del 35%–40%.[8] Entre los otros parámetros predictivos del comportamiento maligno, un alto porcentaje de células epitelioides parece ser importante, así como una atipia marcada, una mayor actividad mitótica,[9] y un gran diámetro de masa. [10] La R-EAML ha sido reconocida en la clasificación de tumores renales de la Organización Mundial de la Salud (OMS) de 2016.

Contiene células epitelioides atípicas poligonales con citoplasma abundante, núcleos vesiculares y nucléolos prominentes. Su incidencia asociada con CET es mayor que en la LMA clásica. Los cinco parámetros pronósticos adversos de la LMA-R pura son CET, necrosis, tamaño tumoral >5-7 cm, diseminación extrarrenal o afectación de la vena renal, y patrón de crecimiento similar al carcinoma.[10]

También aumentó la actividad mitótica y la anaplasia nuclear. Esto debería generar una preocupación significativa por el desenlace maligno.[11] Estudios recientes también sugieren que un índice Ki67 superior al 10% y la sobreexpresión de p53 en R-EAML pueden indicar el comportamiento maligno del tumor.[12] Los R-EAML malignos se tratan como carcinomas de células claras.[7] El presente caso contenía células epitelioides, y este componente parecía bastante atípico, mostrando gran tamaño, nucléolos, necrosis y hemorragia intratumoral. Mientras que la LMA en los ganglios linfáticos mostró microscópicamente las características fusiformes habituales, las metástasis pulmonares estaban compuestas exclusivamente por células epitelioides.

No existe consenso sobre la cantidad de células epitelioides necesaria para clasificar la LMA-R. Según algunos autores, al menos el 5 % de las células deben presentar características epitelioides,[13] mientras que otros creen que los criterios histológicos deben incluir la ausencia de tejido graso y de vasos sanguíneos de pared gruesa.[7] La forma epitelioides pura es extremadamente rara, presentándose en el 1 % de los casos de LMA, pero su asociación con CET es mayor que con la LMA clásica.[7] En cualquier caso, se recomienda un seguimiento estrecho del paciente cuando se observan células epitelioides en la LMA.

El R EAML debe diferenciarse del carcinoma de células renales t (6;11), debido a la expresión inmunohistoquímica superpuesta de células melanocíticas.

Marcadores como HMB45 y Melan A. PAX8 es la herramienta más fiable en este sentido, mostrando resultados negativos en R EAML y viceversa.[14] como en el presente caso. Además, se ha demostrado que CD68R es consistentemente positivo en LMA[14] y se expresó en el presente caso.

El perfil molecular de la LMA se ha investigado con poca frecuencia. Kattar et al. [15] evaluaron los desequilibrios cromosómicos mediante hibridación genómica comparativa y descubrieron que estos eran, con mucho, más frecuentes en la LMA esporádica y, a menudo, implicaban deleciones cromosómicas completas o parciales de la región 5q33-q34. No se encontró inestabilidad de microsatélites en un estudio sobre LMA hepática esporádica benigna utilizando marcadores de microsatélites seleccionados para cubrir regiones cromosómicas comúnmente delecionadas en el carcinoma hepatocelular (CHC) y muchos otros tumores humanos.[16] Analizamos las áreas de LMA no epitelioides y epitelioides, así como el tejido renal normal adyacente de este paciente para detectar inestabilidad de microsatélites (MSI), ya que nunca se ha investigado en la LMA-R. En humanos, siete proteínas de reparación de errores de apareamiento del ADN (MLH1, MLH3, MSH2,

MSH3, MSH6, PMS1 y PMS2) trabajan coordinadamente en pasos secuenciales para iniciar la reparación de desajustes de ADN. El complejo PMS2/MLH1 coordina las actividades de otras proteínas que reparan errores durante la replicación del ADN. Según Vogelstein et al.[17] más de la mitad de las mutaciones somáticas identificadas en tumores ocurren en una fase preneoplásica (en un defecto de campo), durante el crecimiento de células aparentemente normales. Esto podría explicar por qué se presentaron deficiencias de PMS2, MSH2 y MSH6 en el riñón histológicamente normal de nuestro paciente y podría explicar el riesgo estimado de cáncer de riñón de aproximadamente el 4 % en pacientes con CET.

Nuestros resultados deberían impulsar investigaciones más amplias en la leucemia mieloide aguda (LMA) asociada a TSC, ya que la MSI de alta frecuencia y la mutación del gen supresor de tumores TSC pueden contribuir a los eventos oncogénicos que conducen a la LMA y/o o aparición de cáncer de riñón.

En conclusión, la leucemia mieloide aguda (LMA) con características malignas es extremadamente rara. La presencia de un componente epitelioides debe hacer sospechar un comportamiento maligno y, por lo tanto, no debe pasarse por alto.

#### Apoyo financiero y patrocinio

Nulo.

#### Conflictos de intereses

No existen conflictos de intereses.

Identificadores de ORCID

Andrea Tornese: <https://orcid.org/0000-0002-7400-9468>

#### Referencias

1. Giannikou K, Malinowska IA, Pugh TJ, Yan R, Tseng YY, Oh C, et al. La secuenciación completa del exoma identifica la pérdida bialélica TSC1/TSC2 como

- El evento impulsor principal y suficiente para el desarrollo del angiomiolipoma renal. *PLoS Genet* 2016;5:e1006242. doi: 10.1371/journal.pgen.1006242.
2. Bakshi SS, Vishal K, Kalra V, Gill JS. Angiomiolipoma renal agresivo que se extiende a la vena renal y la vena cava inferior: una entidad poco común. *British J Radiol* 2011;84:e166-8.
  3. Yiu WC, Chu SM, Collins RJ, Tam PC, Chan FL, Ooi GC. Angiomiolipoma renal agresivo: correlación radiológica y patológica. *JHK Coll Radiol* 2002;5:240-2.
  4. Lin WY, Chuang CK., Ng KF, Liao SK. Angiomiolipoma renal con afectación ganglionar: Informe de un caso y revisión bibliográfica. *Chang Gung Med J* 2003;26:607-10.
  5. Islam AH, Ehara T, Kato H, Hayama M, Kashiwabara T, Nishizawa O. Angiomiolipoma renal que afecta la vena cava inferior. *Int J Urol* 2004;11:897-902.
  6. Tan G, Liu L, Qiu M, Chen L, Cao J, Liu J. Características clinicopatológicas del angiomiolipoma epiteloide renal: Informe de un caso y revisión de la literatura. *Int J Clin Exp Pathol* 2015;8:1077-80.
  7. Martignoni G. Angiomiolipoma epiteloide. En: Eble JN, Sauter G, Epstein JI, Sesterhenn IA, editores. Clasificación de la OMS de Tumores del Sistema Urinario y de los Órganos Genitales Masculinos. Lyon, Francia: IARC Press; 2016. pp. 65-6.
  8. Jiménez RE, Eble JN, Reuter VE, Epstein JI, Folpe AL, de PeraltaVenturina M, et al. Angiomiolipoma y neoplasia de células renales concurrentes: un estudio de 36 casos. *Mod Pathol* 2001;14:15763.
  9. Chuang CK, LinHCA, TasiHY, Lee KH, Kao Y, Chuang FL, et al. Presentaciones clínicas y estudios moleculares del angiomiolipoma epiteloide renal invasivo. *Int Urol Nephrol* 2017;49:1527-36.
  10. Lei JH, Liu LR, Wei Q, Song TR, Yang L, Yuan HC, et al. Estudio de seguimiento de cuatro años del angiomiolipoma epiteloide renal: Experiencia multicéntrica y revisión bibliográfica. *Sci Rep* 2015;5:10030. doi: 10.1038/srep10030.
  11. Zhan R, Li YQ, Chen CY, Hu HY, Zhang C. Angiomiolipoma epiteloide maligno primario de riñón. Informe de dos casos y revisión de la literatura. *Medicina* 2018;97:1-6.
  12. Li W, Guo L, Bi X, Ma J, Zheng S. Inmunohistoquímica de p53 y Ki-67 y análisis de la mutación de p53 en el angiomiolipoma epiteloide renal. *Int J Clin Exp Pathol* 2015;8:9446-51.
  13. Jayaprakash PG, Mathews S, Azariah MB, Babu G. Tumor de células epiteloide perivasculares epiteloide puro (angiomiolipoma epiteloide) renal: Informe de caso y revisión bibliográfica. *J Canc Res Ther* 2014;10:404-6.
  14. Calìò A, Brunelli M, Segala D, Pedron S, Tardanico R, Remo A, et al. T (6;11) carcinoma de células renales: Estudio de siete casos, dos de ellos con comportamiento agresivo, y la utilidad de CD68 (PG-M1) en el diagnóstico diferencial con PEComa epiteloide puro/angiomiolipoma epiteloide. *Mod Pathol* 2018;31:474-87.
  15. Kattar MM, Grignon DJ, Eble JN, Hurley PM, Lewis PE, Sakr WE, et al. Análisis cromosómico del angiomiolipoma renal mediante hibridación genómica comparativa: evidencia de origen clonal. *Hum Pathol* 1999;30:295-309.
  16. Xu AM, Zhang SH, Zheng JM, Zheng WQ, Wu MC. Análisis patológico y molecular del angiomiolipoma hepático esporádico. *Hum Pathol* 2006;37:735-41.
  17. Vogelstein B, Fearon ER, Hamilton SR, Kern SE, Preisinger AC, Leppert M, et al. Alteraciones genéticas durante el desarrollo del tumor colorrectal. *N Engl J Med* 1988;319:525-32.