

20. Koike, M., Shibata, M., Waguri, S., Yoshimura, K., Tanida, I., Kominami, E. et al.: Participation of autophagy in storage of lysosomes in neurons from mouse models of neuronal ceroid-lipofuscinoses (Batten disease). *Am J Pathol*, 167, 2005, s. 1713-1728.
21. Komatsu, M., Waguri, S., Ueno, T., Iwata, J., Murata, S., Tanida, I. et al.: Impairment of starvation-induced and constitutive autophagy in Atg7-deficient mice. *J Cell Biol*, 169, 2005, s. 425-434.
22. Kominami, E., Ezaki, J., Munro, D., Ishido, K., Ueno, T., Wolfe, L.S.: Specific storage of subunit c of mitochondrial ATP synthase in lysosomes of neuronal ceroid lipofuscinosis (Batten's disease). *J Biochem (Tokyo)*, 111, 1992, s. 278-282.
23. Manders, E.M.M., Verbeek, F.J., Aten, J.A.: Measurement of Colocalization of Objects in Dual-Color Confocal Images. *Journal of Microscopy-Oxford*, 169, 1993, s. 375-382.
24. Migheli, A., Attanasio, A., Pezzulo, T., Gullotta, F., Giordana, M.T., Schiffer, D.: Age-related ubiquitin deposits in dystrophic neurites: an immunoelectron microscopic study. *Neuropathol Appl Neurobiol*, 18, 1992, s. 3-11.
25. Mizushima, N.: Methods for monitoring autophagy. *Int J Biochem Cell Biol*, 36, 2004, s. 2491-2502.
26. Nishino, I.: Autophagic vacuolar myopathies. *Curr Neurol Neurosci Rep*, 3, 2003, s. 64-69.
27. Nonaka, I., Noguchi, S., Nishino, I.: Distal myopathy with rimmed vacuoles and hereditary inclusion body myopathy. *Curr Neurol Neurosci Rep*, 5, 2005, s. 61-65.
28. Ogier-Denis, E., Codogno, P.: Autophagy: a barrier or an adaptive response to cancer. *Biochim Biophys Acta*, 1603, 2003, s. 113-128.
29. Palmer, D.N., Fearnley, I.M., Walker, J.E., Hall, N.A., Lake, B.D., Wolfe, L.S. et al.: Mitochondrial ATP synthase subunit c storage in the ceroid-lipofuscinoses (Batten disease). *Am J Med Genet*, 42, 1992, s. 561-567.
30. Rosenson, R.S.: Current overview of statin-induced myopathy. *Am J Med*, 116, 2004, s. 408-416.
31. Saijo, M., Takemura, G., Koda, M., Okada, H., Miyata, S., Ohno, Y. et al.: Cardiomyopathy with prominent autophagic degeneration, accompanied by an elevated plasma brain natriuretic peptide level despite the lack of overt heart failure. *Intern Med*, 43, 2004, s. 700-703.
32. Sugie, K., Yamamoto, A., Murayama, K., Oh, S.J., Takahashi, M., Mora, M. et al.: Clinicopathological features of genetically confirmed Danon disease. *Neurology*, 58, 2002, s. 1773-1778.
33. Yamamoto, A., Morisawa, Y., Verloes, A., Murakami, N., Hirano, M., Nonaka, I. et al.: Infantile autophagic vacuolar myopathy is distinct from Danon disease. *Neurology*, 57, 2001, s. 903-905.

Address for correspondence:

Prof. M. Elleder MD, PhD

Institute of Inherited Metabolic Disorders, 1st Medical Faculty, Charles University and General Teaching Hospital, Ke Karlovu 2, Prague 2, 128 08, Czech Republic, phone: +420-2-24918283, fax: +420-2-249167119 e-mail: melleder@beba.cesnet.cz

Pleomorfní epiteloidní a světlobuněčný maligní tumor dělohy s myoidní a melanocytární diferenciací - leiomyosarkom nebo PECom? Kazuistika a přehled literatury

Kinkor Z.¹, Hes O.²

¹Bioptická laboratoř, s.r.o., Plzeň

²Šiklův ústav patologie, LF UK, Plzeň

Souhrn

Popisován je případ třicetileté ženy operované pro náhlu příhodu břišní s obrazem krvácení do malé pánve. Nalezen byl solitární, 3 cm veliký, rozpadající se, prokrváčený tumor v děložním rohu infiltrující myometriem a nesouvisející s endometriem. Histologicky se jednalo o solidně uspořádaný nádor tvořený velkými epiteloidními elementy s hojnou oxyfilní, jemně zrnitou cytoplazmou s ložiskovou výraznou světlobuněčnou přeměnou. Nádorové buňky se vyznačovaly zjevnými jadernými nepravidelnostmi, bohatou atypickou mitotickou aktivitou a disperzně byly rozptýleny obrovské pleomorfní elementy s hyperchromními, monstrózními jádry. Komplexní imunohistochemický profil zahrnoval difúzní a homogenní expresi vimentinu, hladkosvalového aktinu, desminu, HMB45, Melan A, CD10 a EMA. U nemocné nebyla zjištěna stigmata tuberózní sklerózy a po prodělané chemoterapii je 5 měsíců bez známek progresu onemocnění. Léze byla s neurčitostí interpretována jako pleomorfní leiomyosarkom dělohy s alternativním pojmenováním maligní PECom. Vyjádřeny jsou rozpaky nad označením tumorů se smíšeným myoidním a melanocytárním fenotypem umístěných v děloze. Předkládán je přehled literatury a diskutována diferenciální diagnostika.

Klíčová slova: děloha - melanocytární diferenciacie - epiteloidní/pleomorfní leiomyosarkom - angiomyolipom - PECom

Summary

Pleomorphic Epithelioid/Clear Cell Malignant Tumor of the Uterus Exhibiting both Myoid and Melanocytic Differentiation – Leiomyosarcoma or PEComa? A Case Report and a Review of the Literature

30-year-old woman admitted for acute abdominal pain with peritoneal signs was immediately operated with findings of hemorrhage in small pelvis. Laparotomy revealed hemorrhagic, friable mass 3 cm in maximum diameter arising from the uterine horn. The neoplasm broadly invaded myometrium with no evidence of endometrial cavity involvement. Microscopically, the tumor displayed solid mosaic pattern and consisted of large epithelioid cells with ample eosinophilic, finely granular cytoplasm ongoing apparent clear cell change elsewhere. There was marked nuclear irregularity with numerous atypical mitotic figures and multiple bizarre giant elements dispersed throughout the lesion. Unusual complex phenotype included co-expression of vimentin, smooth muscle actin, desmin, HMB45, Melan A, CD10 and EMA. No obvious stigmata of tuberos sclerosus were found and a five months follow-up after chemotherapy indicated no progression of disease. With some uncertainty the tumor was finally rendered as pleomorphic leiomyosarcoma with peculiar melanocytic differentiation. PEComa as an alternative term was coined. Expressed are both difficulty in explaining the histogenesis and ambiguity of the existing terminology of the uterine tumors with mixed myoid and melanocytic phenotype. Reviewed is the literature and discussed is the differential diagnosis.

Key words: uterus – angiomyolipoma – epithelioid/pleomorphic leiomyosarcoma – melanocytic differentiation – PEComa

Čes.-slov. Patol., 43, 2007, No. 3, p. 103–108

Existence extrarenálních nádorů s myomelanocytárním fenotypem – tzv. perivaskulárních epithelioidních tumorů (PEComů) je již z písemnictví dostatečně známa, přesto jejich histogeneze zůstává zatím nevyřešena (4, 11, 12, 18, 20, 33, 35). Původní buňka s kombinací hladkosvalové a melanocytární diferenciace se totiž v normálních tkáňích patrně nevyskytuje. Zřejmě největší rozpaky ohledně geneze PEComů vznikají při nálezů těchto neoplázií v děloze, kde pak diferenciální diagnostika vůči nejčastější skupině nádorů v této lokalizaci (leiomyom/leiomyosarkom) působí obtíže (4, 5, 8–13, 15, 16, 19, 21, 22, 25, 27, 29–31, 34, 36). Literatura uvádí více než třicet těchto lézí v děloze a dokumentuje rozporné názory na jejich původ; někteří autoři soudí, že se zde jedná pouze o nezvyklý fenotypický rys běžných tumorů vycházejících z hladké svaloviny, jiní obhajují existenci děložního PEComu jako samostatné jednotky (4, 5, 8–13, 15, 16, 19, 21, 22, 25, 27, 29–31, 34, 36). Realnost PEComu v děloze pak ovšem doprovází možnost spojitost s tuberozní sklerózou (TS) a fenomén multifokality (4, 9, 16, 34). Z čistě histologického hlediska není bez zajímavosti ani další diferenciální diagnostika, např. extraintestinálního gastrointestinálního tumoru (EGIST) či placentárního trofoblastického tumoru (PSTT), které mají zásadní biologické a terapeutické odlišnosti. Předkládáme vlastní pozorování pleomorfního epithelioidního maligního tumoru (sarkomu) dělohy s rozsáhlým myoidním a melanocytárním fenotypem.

Vlastní pozorování

Třicetiletá žena, sledovaná dva roky pro údajný subserózní myom děložního rohu, byla akutně operovaná pro náhlou příhodu břišní s nálezem krvácení do malé pánve. V pravém děložním rohu

byl nalezen intramurální, částečně subserózně uložený, prokrvácený a rozpadající se tumor velikosti 3 cm. Byla provedena resekce nádoru hluboce do nepostížené děložní svaloviny a nebyla zjištěna souvislost s dutinou děložní. Revize malé pánve, peritoneální dutiny a nitrobřišních orgánů neprokázala další nádorová ložiska. Pacientka nebyla v současné době ani v nedávné minulosti gravidní a neměla žádné projevy svědčící pro TS.

K histologickému vyšetření byly zaslány nepřehledné, prokrvácené a nekrotické fragmenty tkáně o celkovém objemu přibližně 5 cm³. Mikroskopický obraz tvořila solidní ložiska pokročile regresivně změněného, vysoce maligního, epithelioidního tumoru s objemnou eozinofilní, jemně granulovanou cytoplazmou, vykazující místní zřejmou světlobuněčnou přeměnu (obr. 1, 2). Nádor postrádal známky organoidního uspořádání, disperzně se nacházely výrazně pleomorfní bizarní elementy se značnými jadernými nepravidelnostmi (obr. 3). Epithelioidní buňky s výraznými jádřky vykazovaly bohatou mitotickou aktivitu s četnými atypickými mitózami. Jen ojediněle se nacházely nepatrné zhmožděné ostrůvky původní děložní svaloviny. Nádor byl jen minimálně vaskularizován; ani při úplném zpracování dodaného materiálu nebyly zjištěny vřetenobuněčná složka, tuková tkáň, event. další diagnostické struktury.

Imunohistochemicky jsme potvrdili prakticky difúzní expresi hladkosvalového aktinu, desminu, h-caldesmonu, CD10 a epithelioidního membránového antigenu, společně s melanocytárními markery HMB45 a Melan A (obr. 4, 5). Pozitivita těchto protilátek byla homogenní, neomezovala se pouze na světlobuněčné partie nádoru a byla zjevně ve stejných buňkách. Reakce s MyoD1 byla sice difúzní, ale plazmatická (nespecifická); patognomonická jaderná exprese nebyla prokázána. Proliferační aktivita hodnocená antigenem MIB1 dosahovala přibližně 70 %.