

KARCINOM BUBREGA I AUTOSOMNO DOMINANTNA POLICISTIČNA BUBREŽNA BOLEST

TIHANA ŠIMUNDIĆ, JOSIP PASINI¹, LJUBICA BUBIĆ FILIPI² i TAJANA TURK³

Klinički bolnički centar Osijek, Sveučilište J. J. Strossmayera, Medicinski fakultet, Klinika za unutarnje bolesti, Zavod za nefrologiju, Osijek, Klinički bolnički centar Zagreb, ¹Klinika za urologiju, Zavod za transplantaciju bubrega, ²Klinika za unutarnje bolesti, Zavod za nefrologiju, arterijsku hipertenziju, dijalizu i transplantaciju bubrega, Zagreb i ³Klinički bolnički centar Osijek, Klinički zavod za dijagnostičku i intervencijsku radiologiju, Sveučilište J. J. Strossmayera u Osijeku, Medicinski fakultet, Osijek, Hrvatska

Karcinom bubrega je rijetka komplikacija autosomno dominantne policistične bubrežne bolesti (ADPBB). Prikazujemo 63-godišnjeg pacijenta s ADPBB, karcinomom bubrega i bubrežnom funkcijom koja je bila očuvana sve do nefrektomije. Pacijent je od 2012. g. pod kontrolom urologa pri Klinici za urologiju Kliničkog bolničkog centra Zagreb, jer je radiološkom obradom verificirana solidna tvorba desnoga bubrega koja je morfološki izgledala kao onkocitom. Bolesnik je od ranije znao da ima policističnu bolest bubrega i jetre. Od subjektivnih poteškoća navodio je samo povremenu lumbalnu bol. Svi laboratorijski nalazi bili su potpuno uredni. Tijekom kontrola uočen je rast tvorbe u desnom bubregu uz očuvanu bubrežnu funkciju, te je bolesniku predložena nefrektomija za koju se nije odmah odlučio. No, kada je pristao, učinjena je desnostrana radikalna nefrektomija. Radilo se o karcinomu bubrega, tipa svjetlih stanica, koji je klasificiran kao pT3aN0MX. U prva tri poslijeoperacijska dana dolazi do porasta kreatinina do 165 $\mu\text{mol/L}$. U trenutku otpusta iz bolnice kreatinin je bio 132 $\mu\text{mol/L}$, ureja 9,8 mmol/L . Tri mjeseca nakon kirurškog zahvata kreatinin je stabilan na 135 $\mu\text{mol/L}$, a kontrolni MSCT toraksa, abdomena, zdjelice, UZV trbuha i rendgenogram srca i pluća su, osim poznatih cističnih promjena na jetri i lijevom bubregu, uredni. Dalje su pacijentu preporučene redovite urološke kontrole, a zbog jasne bubrežne insuficijencije koja se razvila nakon nefrektomije preporučene su i redovite kontrole nefrologa.

Ključne riječi: karcinom bubrega, bubrežna insuficijencija, autosomno dominantna policistična bubrežna bolest

Adresa za dopisivanje: Dr. sc. Tihana Šimundić, dr. med.
Medicinski fakultet Osijek
Katedra za patofiziologiju
Huttlrova 4
31 000 Osijek, Hrvatska
Tel: +385 31 511 715
E-pošta: tihanasego@yahoo.com

UVOD

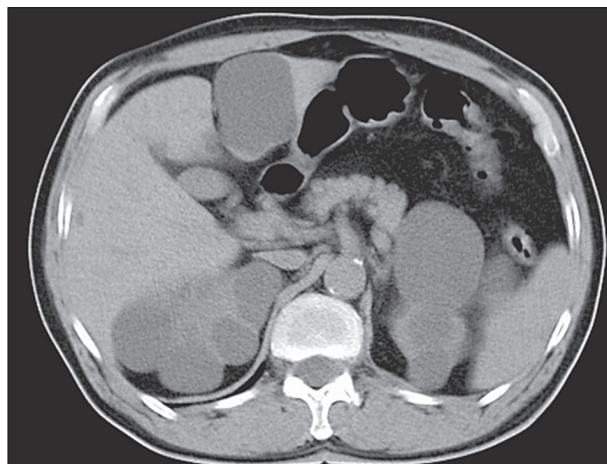
Autosomno dominantna policistična bubrežna bolest (ADPBB) je monogenski poremećaj koji nastaje zbog mutacije gena na 16. ili 4. kromosomu. Radi se o najčešćoj nasljednoj cističnoj bubrežnoj bolesti čije su glavno obilježje brojne obostrane bubrežne ciste i koja u gotovo 50 % oboljelih završava završnim stupnjem kronične bubrežne bolesti (1). Također se mogu naći različite ekstrarenalne manifestacije: ciste u jetri, gušterači i na jajnicima, divertikuli kolona, intrakranijske aneurizme, različite promjene na srčanim zalisima i hipertrofija lijeve klijetke.

Osim kronične bubrežne bolesti, od bubrežnih manifestacija ADPBB-a često se nađu hipertenzija, nefrolitijaza, hematurija, proteinurija, lumbalna bol te urinarne infekcije. Za razliku od toga, karcinom bubrega se smatra rijetkom komplikacijom ADPBB. Prema dostupnim podacima incidencija karcinoma bubrega je podjednaka u bolesnika s ADPBB u usporedbi s općom populacijom, a u usporedbi bolesnika s ADPBB i završnim stadijem bubrežne bolesti (ESRD) u odnosu na sve ostale pacijente s ESRD je i nešto niža (2). Malobrojni su primjeri bolesnika s ADPBB i urednom bubrežnom funkcijom u kojih je otkriven karcinom bubrega (3).

Cilj prikaza ovog bolesnika je ukazati na kliničke, dijagnostičke i terapijske specifičnosti dijagnoze karcinoma bubrega u bolesnika s ADPBB, koji istovremeno ima u potpunosti očuvanu funkciju bubrega. U izradi prikaza bolesnika korištena je medicinska dokumentacija bolesnika kao i baze podataka (Pub-Med, EM-base).

PRIKAZ BOLESNIKA

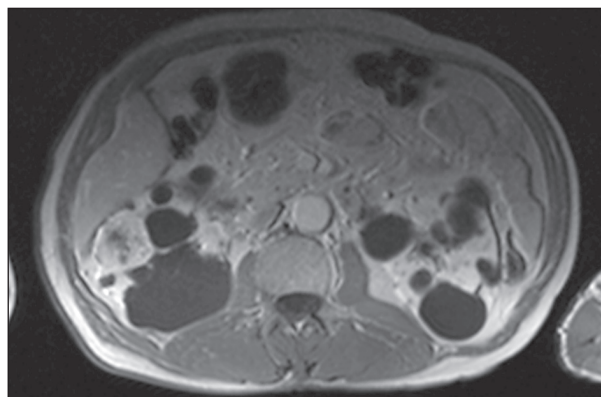
Bolesnik, tada u dobi 59 godina, javio se prvi puta na pregled urologu na Kliniku za urologiju Kliničkog bolničkog centra Zagreb 2012. godine zbog ekspanzivne tvorbe desnog bubrega. U obiteljskoj anamnezi navodi da više članova obitelji ima policističnu bubrežnu bolest, ali da nitko nije bio liječen bilo kojom metodom nadomještanja bubrežne funkcije. U osobnoj anamnezi ima samo arterijsku hipertenziju koja je dobro kontrolirana beta-blokatorom. Sam bolesnik navodi da mu je još od 2009. godine poznato da ima policistične bubrege i ciste u jetri. To je bilo verificirano ultrazvučnim pregledom abdomena. Tada je bila postavljena i sumnja na tumorsku tvorbu desnog bubrega te je dodatno učinjena i nativna kompjutorizirana tomografija (CT) kojom nije bilo potvrđeno postojanje tumorske tvorbe (sl. 1). Bubrežna funkcija, kao i kompletni laboratorijski nalazi



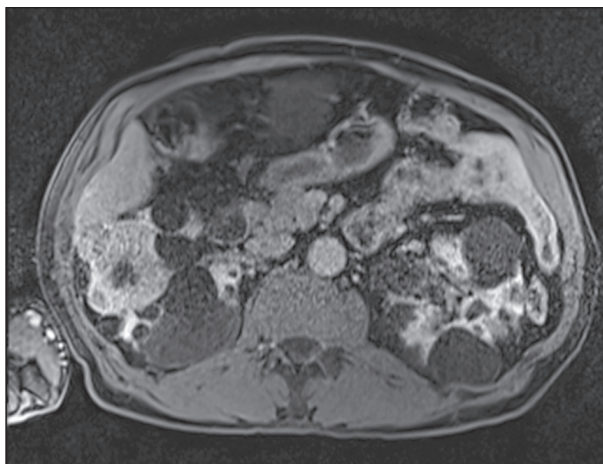
Sl. 1. Inicijalni nativni CT trbuha iz 2009. g., s multiplim cistama obih bubrega i oba jetrena režnja. Nativnim CT-om nije bila potvrđena sumnja na tumorski proces.

krvi i urina, bili su potpuno uredni. Kako je bolesnik od 2009. godine bio subjektivno dobro, nije se javljao na bilo kakve liječničke preglede sve do početka 2012. godine kada je počeo osjećati lumbalne bolove desno te je tada bio po prvi puta upućen urologu. Osim povremenih lumbalnih bolova, bolesnik nije imao bilo kakve druge simptome koji bi bili suspekti na tumorski proces. Tada je učinjena i magnetska rezonancija trbuha (sl. 2) kojom su se prikazale od ranije poznate cistične lezije jetre, u blagom porastu – najveća je bila 75 mm, te policistični bubrezi sa solitarnom ekspanzivnom tvorbom u srednjem dijelu desnog bubrega. Ta

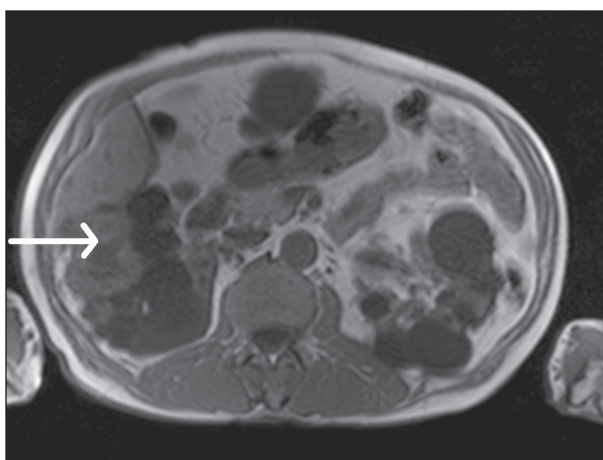
tvorba je tada bila manja od četiri centimetra, s postkontrastnom heterogenom opacifikacijom. Oba bubrega su bila povećana (desni bubreg 19x10 cm, lijevi bubreg 12x7 cm), a najveća cista u desnom bubregu je 75 mm, a u lijevom 67 mm. S obzirom na smještaj tumorske tvorbe (srednji dio bubrega) već je tada bilo jasno da neće biti moguće učiniti poštedni kirurški zahvat. Pacijent je o svemu bio informiran, no odbijao je mogućnost operacije. U idućim kontrolama i dalje se prati porast promjera tvorbe u desnom bubregu uz prominiranje izvan konture desnog bubrega. Pacijent i dalje od subjektivnih poteškoća navodi samo lumbalne bolove desno, a laboratorijski nalazi urina i seruma su u potpunosti uredni. No, sredinom 2015. godine magnetskom rezonancijom trbuha prati se porast oba bubrega: desni je 20 cm, a lijevi 16 cm, a također i porast tumorske tvorbe koja tada mjeri više od 6 centimetara sa suspektne dvije nove lezije u istom bubregu (sl. 3). S obzirom na način opacifikacije sa centralnim stelatnim ožiljkom, radiolog je postavio sumnju na onkocitom (sl. 4). Niti tada pacijent nije pristao na operativni zahvat. No, u prosincu 2015. godine pacijent ipak pristaje na kirurški zahvat. Učinjena je desnostrana radikalna nefrektomija. Zahvat je protekao uredno. Patohistološki nalaz je pokazao da se radilo o karcinomu bubrega, tip svijetlih stanica, nuklearnog gradusa 2, promjera 6,5 cm koji je s obzirom na početnu invaziju masti renalnog sinusa klasificiran kao pT3aN0MX. U prva tri poslijeoperacijska dana dolazi do porasta kreatinina do 165 $\mu\text{mol/L}$. U trenutku otpusta iz bolnice kreatinin je bio 132 $\mu\text{mol/L}$, ureja 9,8 mmol/L. Na urološkoj kontroli tri mjeseca nakon kirurškog zahvata kreatinin je stabilan na 135 $\mu\text{mol/L}$, a kontrolni MSCT toraksa, abdomena, zdjelice, UZV trbuha i rendgenogram srca i pluća su, osim poznatih cističnih promjena na jetri i lijevom bubregu, uredni. Pacijent je subjektivno dobro, žali se jedino na povremenu nikturiju. S obzirom na patohistološki nalaz pacijentu su preporučene redovite urološke kontrole, a zbog jasne bubrežne insuficijencije koja se razvila nakon nefrektomije preporučene su i redovite kontrole nefrologa.



Sl. 2. Magnetska rezonancija iz 2012. g., kojom je bila verificirana tumorska tvorba desnoga bubrega promjera 37 mm, s postkontrastnom heterogenom opacifikacijom



Sl. 3. Magnetska rezonancija trbuha od sredine 2015. g. tumorska tvorba desnog bubrega mjeri više od 6 cm uz suspektne dvije nove lezije na periferiji tumorske tvorbe



Sl. 4. Magnetska rezonancija trbuha od sredine 2015. g. centralni stelatni ožiljak tipičan za onkocitom

RASPRAVA

Bez obzira na još uvijek podijeljena mišljenja o povezanosti i učestalosti karcinoma bubrega u bolesnika s ADPBB danas se ipak smatra kako je to rijetka komplikacija ADPBB (4-6), za razliku od izrazito velike incidencije u bolesnika sa stečenom cističnom bubrežnom bolešću u sklopu završnog stadija kronične bubrežne bolesti. No, ako se javi, karcinom bubrega u bolesnika s ADPBB ima neke osobitosti: tumori su češće bilateralni, multicentrični, sarkomatoidni, češće papilarni nego tip svjetlih stanica, a bolesnici su često febrilni s medijanom pojave karcinoma u 45. godini života (5,7-9). Postavljanje dijagnoze tumora bubrega u sklopu ADPBB može biti otežano, jer su neki od simptoma koji su karakteristični za karcinom bubrega izrazito učestali u gotovo svih bolesnika s ADPBB. Kompleksne ciste, hematurija i lumbalna bol su uobi-

čajena problematika bolesnika s ADPBB, ali isto tako i mogući simptomi karcinoma bubrega. Stoga se veća pažnja mora obratiti simptomima poput gubitka tjelesne mase, anoreksiju i umor ili brzu dinamiku kompleksnih cista u bubregu. U tome nam pomažu osim standardnog ultrazvučnog pregleda trbuha, i magnetska rezonancija (MR) i kompjutorizirana tomografija (CT) s kontrastom. MR se ipak smatra nešto superiorijom metodom.

Većina dostupnih podataka o povezanosti ADPBB i karcinoma bubrega odnosi se na pacijente koji su u završnom stadiju bubrežnog zatajenja (10,11), dok su primjeri bolesnika s ADPBB, karcinomom bubrega i urednom bubrežnom funkcijom sporadični (3,12). Upravo zbog toga smo odlučili prikazati takvog bolesnika. Specifičnost karcinoma bubrega u ovog bolesnika je i činjenica da tumor nije bio bilateralan, nije bio multicentričan, bio je karcinom svjetlih stanica i javio se u starijoj životnoj dobi. Također je bila neobična odsutnost gotovo bilo kakvih simptoma, pacijent se žalio jedino na povremene bolove desno lumbalno. U dijagnostičkom smislu bilo je nekih nedoumica u vezi radioloških metoda koje su bile učinjene u nekoliko različitih ustanova, s kontrastom ili bez kontrasta, potom radiološka sumnja na onkocitom i to da se pokazalo da CT bez kontrasta nije imao dijagnostičku vrijednost u potvrdi tumora. Za razliku od toga, MR i CT s kontrastom su se pokazali kao metode izbora u potvrdi dijagnoze. S obzirom na lokalizaciju tumora od početka je bilo jasno da neće biti moguć konzervirajući zahvat te da je za očekivati da će desnostrana nefrektomija pridonijeti ranijem zatajenju bubrega. Upravo je zbog toga pacijent od početka odbijao mogućnost nefrektomije, iako je o svemu bio informiran. U konačnici kada je pristao, učinjena je radikalna desnostrana nefrektomija uz razvoj blagog stupnja bubrežnog zatajenja koje će dalje zahtijevati nefrološke kontrole. S obzirom da je patohistološki uočena početna invazija masti renalnog sinusa, preporučene su i daljnje urološke kontrole.

ZAKLJUČAK

Možemo ustvrditi da je ovo primjer bolesnika koji je u kliničkom, laboratorijskom, radiološkom i patohistološkom smislu iznimka od onoga što se najčešće viđa u bolesnika s ADPBB i karcinomom bubrega. Uzevši u obzir i činjenicu da je nekoliko godina odbijao predloženu nefrektomiju, ishod je uglavnom povoljan za prikazanog bolesnika. Ističemo važnost potrebe za individualnim pristupom, poseban oprez u bolesnika s oskudnom kliničkom slikom i važnost razumijevanja različitih radioloških metoda u prikazu ekspanzivnih procesa.

L I T E R A T U R A

1. Parfrey PS, Bear JC, Morgan J i sur. The diagnosis and prognosis of autosomal dominant polycystic kidney disease. *New Engl J Med* 1990; 323(16): 1085-90.
2. Wetmore JB, Calvet JP, Yu AS i sur. Polycystic kidney disease and cancer after renal transplantation. *J Am Soc Nephrol - JASN* 2014; 25(10): 2335-41.
3. Huh H, Jo AH, Yi Y i sur. Xp11.2 translocation renal cell carcinoma in the autosomal dominant polycystic kidney disease patient with preserved renal function. *Korean J Intern Med* 2017; 32(6): 1108-11.
4. Grantham JJ. Clinical practice. Autosomal dominant polycystic kidney disease. *New Engl J Med* 2008; 359(14): 1477-85.
5. Keith DS, Torres VE, King BF, Zincki H, Farrow GM. Renal cell carcinoma in autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol JASN* 1994; (9): 1661-9.
6. Patel P, Horsfield C, Compton F, Taylor J, Koffman G, Olsburgh J. Native nephrectomy in transplant patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *Ann Royal Coll Surg Engl* 2011; 93(5): 391-5.
7. Chang YL, Chung HJ, Chen KK. Bilateral renal cell carcinoma in a patient with autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Chinese Med Ass - JCMA* 2007; 70(9): 403-5.
8. Algaba F. Renal adenomas: pathological differential diagnosis with malignant tumors. *Advs Urol* 2008; 2008: 974848. Published online 2008 Oct 8.
9. Wang KL, Weinrach DM, Luan C i sur. Renal papillary adenoma--a putative precursor of papillary renal cell carcinoma. *Hum Pathol* 2007; 38(2): 239-46.
10. Hajj P, Ferlicot S, Massoud W i sur. Prevalence of renal cell carcinoma in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease and chronic renal failure. *Urology* 2009; 74(3): 631-4.
11. Nishimura H, Ubara Y, Nakamura M i sur. Renal cell carcinoma in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2009; 54(1): 165-8.
12. Konosu-Fukaya S, Nakamura Y, Fujishima F i sur. Bilateral papillary renal cell carcinoma and angiomyolipoma in the patients with autosomal dominant polycystic kidney disease: case report of two cases and literature review. *Pol J Pathol* 2013; 64(4): 303-7.

SUMMARY

RENAL CELL CARCINOMA IN THE AUTOSOMAL DOMINANT POLYCYSTIC KIDNEY DISEASE

T. ŠIMUNDIĆ, J. PASINI¹, LJ. BUBIĆ-FILIP² and T. TURK³

Osijek University Hospital Centre, J. J. Strossmayer University, Faculty of Medicine, Department of Internal Medicine, Department of Nephrology, Osijek, Zagreb University Hospital Centre, ¹Department of Urology, Department for Kidney Transplantation, ²Department of Internal Medicine, Department of Nephrology, Arterial Hypertension and Kidney Transplantation, Zagreb and ³Osijek University Hospital Centre, Department for Diagnostic and Interventional Radiology, J. J. Strossmayer University in Osijek, Faculty of Medicine, Osijek, Croatia

Aim: The aim of this case report is to point out the specificity of clinical, diagnostic and therapeutic approach to the patient with the autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD), renal cell carcinoma along with preserved kidney function. We used patient medical chart, as well as relevant literature from online medical databases (PubMed, EM-base). **Case report:** We describe a case of a 63-year-old patient with ADPKD, renal cell carcinoma and preserved kidney function until nephrectomy. ADPKD along with hepatic cysts has been known since 2009. Because of the suspicious renal mass detected by ultrasound, non-contrast computed tomography (CT) was performed in 2009, which did not confirm the presence of renal tumor. In 2012, the patient suffered right-flank pain and therefore underwent contrast CT and magnetic resonance imaging (MRI), which confirmed renal tumor that morphologically seemed like oncocytoma. For that reason, he has been under urologist supervision ever since 2012. Laboratory blood and urine test results were within the normal range all the time and the patient only complained of right-flank pain. Further follow up revealed enlargement of the renal mass on MRI and contrast CT. The patient was informed about his condition from the beginning, but he did not accept nephrectomy. However, in December 2015, he agreed and radical nephrectomy of the right kidney was performed. Histopathologic report showed that it was a clear renal cell carcinoma, 6,5x5x5cm, pT3aN0MX (tumor invaded renal sinus fat). In the first three postoperative days, a decline in kidney function was observed, with serum creatinine up to 165 µmol/L. At patient discharge from the hospital, creatinine was 132 µmol/L and urea 9.8 mmol/L. Three months after the operation, serum creatinine was stable (135 µmol/L) and multi-slice CT of the thorax, abdomen and pelvis was normal. Regarding the histopathologic report, the patient was advised to present for follow up by both urologist and nephrologist because of the evident kidney failure that had begun after nephrectomy. **Discussion:** Renal cell carcinoma is an infrequent complication of ADPKD. It does not occur with increased frequency when compared to the general population. The diagnosis of renal cell carcinoma is more difficult to establish in ADPKD than in the general population since findings such as hematuria, flank mass, or complex cysts are common in ADPKD in the absence of malignancy. Malignancy should be suspected if the patient complains of systemic signs and symptoms (fever, anorexia, fatigue, weight loss) or if there is rapid growth of a complex cyst. However, there are several characteristics of renal cell carcinoma in ADPKD, i.e. fever, and tumors are more often bilateral, multicentric and sarcomatoid. CT scanning with contrast and MRI are often able to distinguish malignancy from a complex cyst. MRI is considered to be superior to CT in detecting renal cancers. Considering that clinical, radiological and histologic presentation of renal cell carcinoma in this case report was rather unusual, along with the fact that the patient had refused nephrectomy for several years, we can conclude that the outcome is principally favorable for the patient. **Conclusion:** We present an instructive case of renal cell carcinoma in a patient with ADPKD. Clinical presentation, radiological and histologic characteristics are different from the usual presentation of renal cell carcinoma in ADPKD. It is necessary to keep in mind an individual approach.

Key words: renal cell carcinoma, kidney failure, autosomal dominant polycystic kidney disease