

Das Angiomyolipom der Leber – eine seltene Differenzialdiagnose der Leberraumforderung

Hepatic Angiomyolipoma – a Rare Liver Tumor

Authors

C. Moench¹, I. Burck², R. Bug³, Y.-J. Bak¹, B. Richter¹, R. Schroeder¹, A. Klarner¹, C. W. Strey¹, T. Vogl², W. Bechstein¹

Affiliations

¹ Klinik für Allgemein- und Gefäßchirurgie, Klinikum der Johann-Wolfgang-Goethe-Universität

² Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie, Klinikum der Johann-Wolfgang-Goethe-Universität

³ Senckenbergisches Institut für Pathologie, Johann-Wolfgang-Goethe-Universität Frankfurt

Schlüsselwörter

- Leberraumforderung
- Hemihepatektomie
- Bildgebung

Key words

- liver tumour
- hepatic lobectomy
- imaging

Zusammenfassung

Eine 22-jährige Frau wurde mit dem Verdacht auf ein Leberadenom auswärtig behandelt. Die Patientin gab unspezifische Oberbauchschmerzen an. Die Anamnese sowie die körperliche Untersuchung waren unauffällig. Die auswärtige Bildgebung sowie eine durchgeführte Histologie ergaben den Verdacht auf ein Adenom. Eine weitere Behandlung wurde nicht durchgeführt. Aufgrund der Größenzunahme der Leberraumforderung innerhalb eines Jahres erfolgte die Vorstellung in unserer Klinik mit der Frage nach chirurgischer Therapie. Die erneut durchgeführte MRT der Leber zur Resektionsplanung zeigte einen 10×9×9 cm messenden Tumor mit Kontakt zum Leberhilus. Aufgrund der auswärtigen histologischen Diagnose eines Adenoms in Kombination mit der Größenzunahme erfolgte die Sanierung durch eine Hemihepatektomie rechts. Der postoperative Verlauf gestaltete sich problemlos. Die histologische Untersuchung des vollständigen Präparates zeigte überraschenderweise ein hepatisches Angiomyolipom. Das Angiomyolipom der Leber ist eine seltene, in der Mehrzahl der Fälle benigne Raumforderung der Leber. Es ist histologisch durch das Vorliegen von oft dickwandigen Blutgefäßen, Fettgewebe und glatten Muskelzellen mit Positivität für HMB45 gekennzeichnet. Da auch Formen mit malignem Wachstum auftreten können, ist die Indikation zum operativen Vorgehen gegeben.

Abstract

A 22-year-old woman was treated for a hepatic lesion with a high suspicion of a liver adenoma at another hospital. The patient presented with unspecific abdominal pain. Further physical examination was unremarkable. A biopsy of the liver lesion revealed hepatic adenoma. Because of the increasing tumour size over a one-year period the patient was referred to our department for surgical therapy. On MRI scan, the liver mass measured 10×9×9 cm in the right liver lobe with contact to the right hilum. Because of the histological signs of adenoma a right hepatic lobectomy was performed. Postoperative follow-up was uneventful. The pathological diagnosis of hepatic angiomyolipoma was obtained. Angiomyolipoma of the liver is a rare benign mesenchymal tumour often mimicking other hepatic lesions. Histological features are thick-walled blood vessels, mature fat and smooth muscle in various proportions. The biological behaviour of the tumour is benign, although distant metastases are occasionally possible. Due to the potential for malignant transformation, tumour resection should be performed.

received 24.3.2007

accepted 6.12.2007

Bibliography

DOI 10.1055/s-2007-963773
Z Gastroenterol 2008; 46:
54–57 © Georg Thieme Verlag
KG Stuttgart · New York ·
ISSN 0044-2771

Correspondence

Dr. Christian Moench

Klinik für Allgemein- und Gefäßchirurgie, Klinikum der Johann-Wolfgang-Goethe-Universität
Theodor-Stern-Kai 7
60590 Frankfurt am Main
Tel.: ++49/69/63 01 50 80
Fax: ++49/69/63 01 74 52
christian.moench@kgu.de

Einleitung

Die Differenzialdiagnose der (gutartigen) Leberraumforderung stellt ein häufiges Problem in der hepatobiliären Chirurgie dar [1]. Gerade beim jugendlichen Patienten ist die exakte Diagnose bezüglich der Indikation zur operativen Therapie von entscheidender Bedeutung [2]. Das hepatische Angiomyolipom ist ein seltener, mesenchymaler und in der Mehrzahl der Fälle benigner Lebertumor [3].

Erstmals beschrieben wurde das hepatische Angiomyolipom 1976 [4]. Seither wurden weltweit unter 200 Fälle beschrieben [5–8], in der deutschsprachigen Literatur sind bislang 2 Fälle bei betagten Patienten publiziert [9, 10]. Im

Folgenden beschreiben wir erstmals den Fall einer 22-jährigen Frau mit einem ausgedehnten Angiomyolipom der Leber.

Kasuistik

Bei einer 22-jährigen Patientin erfolgte aufgrund unspezifischer Oberbauchbeschwerden eine Sonografie der Leber. Diese zeigte einen 5 cm messenden Leberrundherd im rechten Leberlappen, sodass eine weitergehende Diagnostik (CT sowie MRT Abdomen) durchgeführt wurde. Da keine eindeutige Diagnose gestellt werden konnte, wurde eine diagnostische Laparoskopie im auswärtigen Krankenhaus durchgeführt. Dabei erfolgte zunächst eine Gelegenheitsappendektomie. Aufgrund der ausgeprägten makroskopischen Vaskularisierung des Tumors wurde eine Laparotomie zur Probeentnahme in gleicher Sitzung durchgeführt. Die Schnellschnittuntersuchung ergab den Verdacht auf ein Leberzelladenom. Von einer Tumorresektion wurde wegen der zentralen Tumorage abgesehen. In der nachfolgenden histologischen Aufarbeitung mittels Paraffineinbettung wurde die Schnellschnittdiagnose Adenom bestätigt.

Im Lauf eines Jahres kam es zu einer Größenzunahme der Raumforderung auf 10 cm. Die Patientin stellt sich in unserer Klinik mit Frage nach Resektabilität der Raumforderung vor. Die Patientin war weiterhin weitgehend beschwerdefrei und ohne Begleiterkrankungen. Die körperliche Untersuchung ergab bei reizlosen Narbenverhältnissen keinen pathologischen Befund. Die Laboruntersuchungen zeigten neben leichten Transaminasenerhöhungen (GOT 45 U/l, GPT 141 U/l) eine normochrome und normozytäre Anämie (Hb 10 mg/dl). Die weiteren Routineparameter inklusive Bilirubin und Tumormarker (AFP, CEA, Ca19-9) zeigten normale Befunde. Die zur Resektionsplanung durchgeführte MR-Tomografie zeigte eine 10×9×9 cm messende Raumforderung in den Lebersegmenten V, VI und VII mit direkter Nachbarschaft zu den angrenzenden hilären Gallenwegen (● **Abb. 1a** und **b**). Auffällig waren weiterhin zentrale fetthaltige intratumorale Zonen, die auch charakteristischerweise bei einem Leberzelladenom visualisiert werden können. Aufgrund der auswärtigen histologischen Diagnose eines Adenoms mit Größenwachstum im zeitlichen Verlauf stellten wir die Indikation zur Operation. Intraoperativ bestätigte sich die aus der Voroperation bekannte Hypervaskularität und prall-elastische Konsistenz des Tumors. Wir führten eine Hemihepatektomie rechts mit Parenchymdissektion mit dem Ultraschalldissektor (CUSA – Cavitron Ultrasonic Surgical Aspiration) CUSA ohne Pringle-Manöver durch. Der postoperative Verlauf war unauffällig, die Patientin konnte am 8. postoperativen Tag die Klinik beschwerdefrei verlassen.

Überraschenderweise wurde histologisch die Diagnose eines hepatischen Angiomyolipoms (● **Abb. 3a–c**) gestellt, welcher sich histologisch folgendermaßen darstellt. Der Tumor imponiert aus dicht gelagerten epitheloiden Zellen mit schwach eosinophilem Zytoplasma. Die Kerne sind überwiegend blasig und zeigen zum Teil prominente Nukleolen. Vereinzelt sieht man Kerneinschlüsse. Man sieht fokal reichlich bräunliches Pigment. Stellenweise hyaline Zytoplasmainschlüsse. Innerhalb des Tumors fokale einzelne offenbar präexistente Gallengänge. Eindeutig tumorassoziierte Gallengänge sind nicht zu sehen. Selten sieht man dickwandige Gefäße mit atypischem Gefäßwandaufbau ohne erkennbare Schichtung. Nur ganz vereinzelt univakuoläre Fettzellen. Mitosen sind selten. Die immunhistochemische Markierung von Pan-Zytokeratin und Zytokeratin 18 fällt in den Tumorzellen negativ

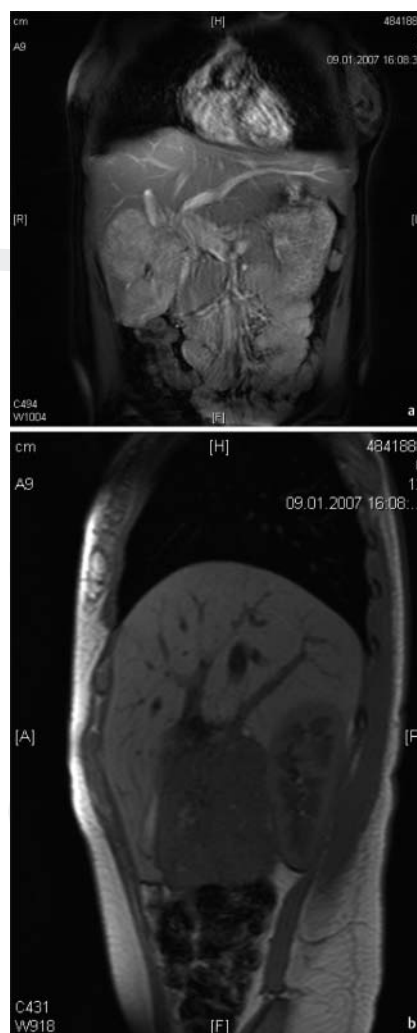


Abb. 1 a Koronare MR-Darstellung mittels T2-gewichteter fettgesättigter TRUFI-Sequenz zur Dokumentation des glattbegrenzten Tumors mit zentraler hilusnaher Lage in den Segmenten 5/6 und hyperintensem Signal im Vergleich zum übrigen Leberparenchym. b Sagittale Tumordarstellung anhand einer T1-gewichteten FLASH-Sequenz. Beachtenswert sind die Areale erhöhter Signalintensität intratumoral, welche fokalen Verfettungen entsprechen. Die weißen Pfeile zeigen die Tumorbegrenzung.

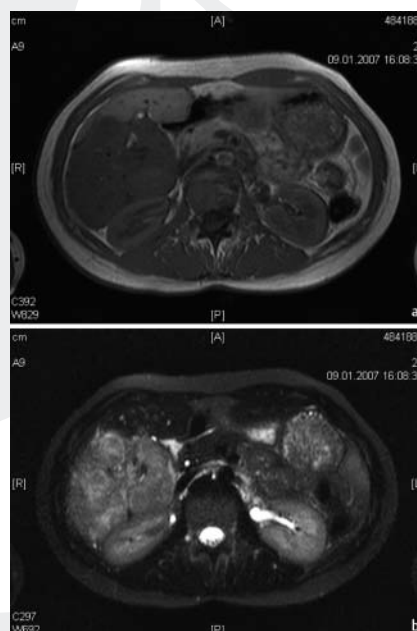


Abb. 2 a Die Lebersegmente V, VI und VII infiltrierendes hepatisches Angiomyolipom in axialer T1-gewichteter FLASH-MR-Sequenz. b Hyperintenser Signalcharakter des Angiomyolipoms in axial T2-gewichteter HASTE-MR-Sequenz.

aus. Die Markierung von Aktin und HMB45 stellt die Tumorzellen stark positiv dar. Die Markierung von CD34 und CD31 zeigt ein dichtes Kapillarnetz innerhalb des Tumors. Die proliferative Aktivität bei der Markierung von Ki-67 liegt unter 1%. Neuroen-

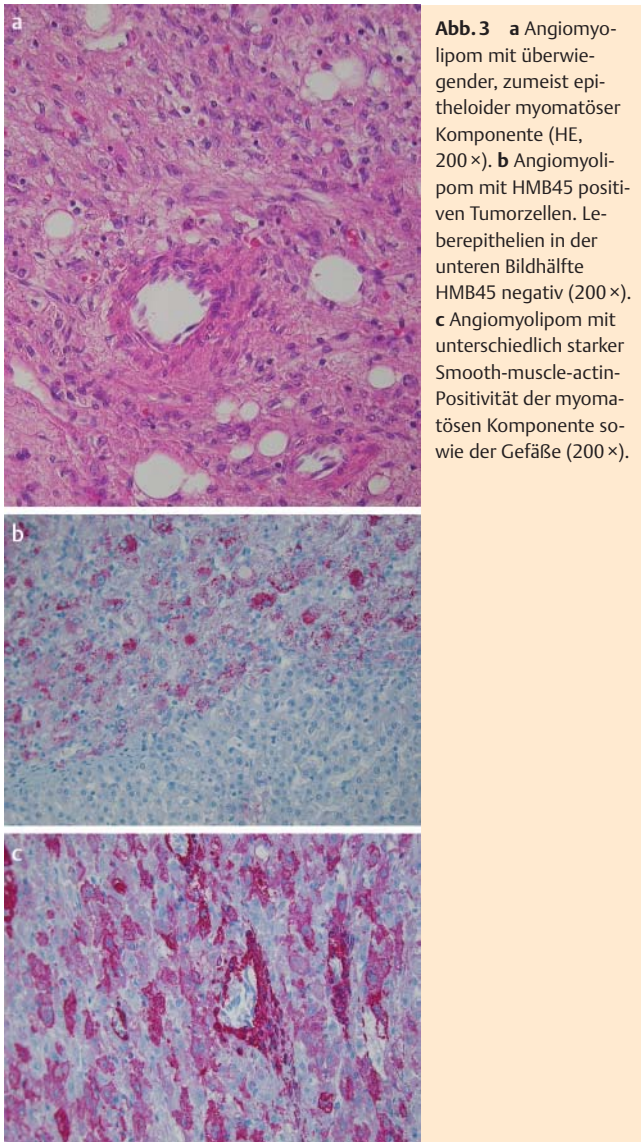


Abb. 3 a Angiomyolipom mit überwiegender, zumeist epitheloider myomatöser Komponente (HE, 200×). b Angiomyolipom mit HMB45 positiven Tumorzellen. Leberepithelien in der unteren Bildhälfte HMB45 negativ (200×). c Angiomyolipom mit unterschiedlich starker Smooth-muscle-actin-Positivität der myomatösen Komponente sowie der Gefäße (200×).

dokrine Marker bleiben negativ. Die Berliner-blau-Reaktion zeigt fokal reichlich Hämosiderin. Bei der PAS-Reaktion findet man schwach PAS-positive intrazytoplasmatische Granula.

Diskussion

Dieser Fallbericht beschreibt einen seltenen Lebertumor, das hepatische Angiomyolipom.

Angiomyolipome imponieren klinisch häufig und typischerweise als Nierentumor. Besonders typisch sind sie im Rahmen des Bourneville-Pringle-Syndrom (= tuberöse Sklerose); bei dieser autosomal dominant vererbten Phakomatose liegt ein Krankheitskomplex aus mentaler Retardierung, Epilepsie, Adenoma sebaceum und Angiomyolipom (typischerweise Niere, aber auch Leber und andere Lokalisationen) vor [11]. Das Vorkommen von Angiomyolipomen in der Leber beschränkt sich die Literatur weltweit auf etwa 200 publizierte Fälle. Ein rasches Größenwachstum bei benignem Angiomyolipom wie in diesem Fall ist in der Literatur bislang nicht erwähnt. Andere beschriebene Lokalisationen betreffen Uterus, Retroperitoneum, Mediastinum und Wirbelsäule. Das histologische Bild dieser Tumoren ist sehr variabel, wobei immer

eine variabel anteilige Trias aus Fettzellen, glatten Muskelzellen und unterschiedlich dickwandigen Gefäßproliferaten vorhanden ist. Dabei besteht die myomatöse Komponente oft aus polygonalen, epitheloiden Zellen, die die histologische Abgrenzung zu einem benignen oder malignen epithelialen Tumor erschwert, insbesondere wenn, wie im vorliegenden Fall, diese Komponente überwiegt. Diese Zellen finden sich häufig perivaskulär, was zur Bezeichnung Perivascular Epithelioid Cells (PEC) geführt hat. Ist das Angiomyolipom ausschließlich aus solchen Zellen aufgebaut, wird es als monotypisches epitheloides Angiomyolipom oder PECom bezeichnet. Aus gleichartigen Zellen aufgebaute Tumoren sind der Klarzelltumor (sugar tumor) der Lunge oder das Lymphangiomyom des Mediastinums bzw. die Lymphangiomyomatose [35]. Immunhistochemisch charakteristisch für Angiomyolipome ist eine Positivität für HMB 45 [15], einem Antikörper gegen das gleichnamige melanom-assoziierte Protein, das in der Regel bei malignen Melanomen nachweisbar ist. Obwohl histologische Kriterien für invasives Wachstum (periportale Infiltration, vaskuläre Infiltration) bei einem Teil dieser Tumoren beschrieben sind [12], ist das klinische Verhalten der hepatischen Angiomyolipome nahezu in allen Fällen benigne. In der Literatur ist lediglich ein Fall mit simultaner Metastasierung innerhalb der Leber und in das Peritoneum eines 70-jährigen Patienten beschrieben [13]. Neuerlich ist auch ein Fall mit Spätmetastasierung und letalem Ausgang bei einem 14-jährigen Mädchen beschrieben [14].

Durch die verbreitete Anwendung der Sonografie von Abdominalorganen werden per Zufallsbefund asymptotische Lebertumoren in größerer Anzahl diagnostiziert [17]. Dies stellt an den Untersucher immer komplexere Anforderungen bezüglich der diagnostischen Einordnung und Therapieindikation. Differenzialdiagnostisch kommen für Angiomyolipom nahezu alle, sowohl benigne als auch maligne, Raumforderungen der Leber in Betracht. Aufgrund der lipomatösen Anteile des Angiomyolipoms ist der Tumor in der Sonografie (echoreich) [18, 19], im nativen CT (hypodens) [20], von hoher Signalintensität in T1- und T2-gewichteten MR-Sequenzen [21, 22] und insgesamt meist gut vom gesunden Parenchym abgrenzbar [23]. Die Unterscheidung des Angiomyolipoms gegenüber anderen echoreichen Läsionen ist oft schwierig. Sowohl maligne (hepatozelluläres Karzinom, Liposarkom, Lymphom, Histiocytom) [24, 25] als auch benigne (Lipom, Cavernom, Hämangiom, Adenom) Tumoren können ein ähnliches Signalverhalten aufweisen, speziell Adenome. Auch in unserem Fall spiegelt sich diese Problematik wider. Die Unklarheit der Diagnose hatte bis hin zu einer explorativen Laparotomie geführt. Aufgrund der histologischen Primär-Diagnose eines Adenoms mit der Indikation zur Resektion wurden in unserer Klinik keine weiteren differenzialdiagnostischen Überlegungen angestellt, da sich der histologische Befund und der initiale MRT-Befund nicht widersprachen.

Aufgrund der Seltenheit der hepatischen Angiomyolipome ist eine generelle Therapieempfehlung problematisch. Bei zweifelsfreier Diagnose eines kleinen Tumors kann die zuwartende und verlaufkontrollierende Haltung gerechtfertigt sein. Die differenzialdiagnostische Abgrenzung gegenüber anderen, insbesondere malignen Lebertumoren [26, 27], ist in vielen Fällen nur schwer möglich [28]. Bezüglich der bildgebenden Diagnostik sollte (wie in diesem Fall nicht durchgeführt) zukünftig zusätzlich zu T1- und T2-Sequenzen mit und ohne Fettsättigung die sogenannte Chemical-shift-MR-Bildgebung mittels in-phase- und opposed-phase-Sequenzen zur akkuraten Unterscheidung fetthaltiger und nicht fetthaltiger Tumoren durchgeführt werden [29] (● **Abb. 2a** und **b**). Dadurch ist eine entscheidende

Verbesserung der nicht invasiven Diagnostik möglich. Inwiefern dies einen Einfluss auf die Indikation zur Operation darstellt, bleibt bislang offen. Sowohl das unklare biologische Verhalten als auch weitere potenzielle Komplikationen unterstützen ein operatives Vorgehen. Eine spontane Ruptur bei größeren Angiomyolipomen ist ebenso beschrieben wie auch die traumatische Ruptur und stützt die elektive Indikation zum chirurgischen Vorgehen [30, 31]. Selten kann ein ausgedehntes Angiomyolipom ein Budd-Chiari-Syndrom auslösen [32].

Bei Tumoren größer 5 cm im Durchmesser sehen wir aufgrund des unklaren biologischen Verhaltens des Angiomyolipoms in jedem Fall die Indikation zur Resektion [13, 33, 34]. Aufgrund der zumindest potenziell bestehenden Möglichkeit der Malignität sollte die Resektion wann immer möglich nach onkologischen Kriterien im Gesunden erfolgen. Bei vollständiger Resektion sind die Patienten in nahezu 100% der Fälle geheilt.

Fazit für die Praxis

Das primär hepatische Angiomyolipom stellt eine seltene, in der Regel gutartige Erkrankung der Leber dar. Radiologisch imponiert der Tumor aufgrund der lipomatösen Anteile fettreich und hypervaskularisiert und kann durch spezielle MR-Bildgebung genauer charakterisiert werden. Eine Biopsie kann die Diagnose sichern, ist jedoch aufgrund des sehr variablen histologischen Bildes nicht in allen Fällen verlässlich und oft ist erst die immunhistochemische Aufarbeitung mit Nachweis einer HMB45-Positivität zielführend. Aufgrund der potenziellen malignen Biologie und der differenzialdiagnostischen Schwierigkeiten sollte bei vertretbarem Operationsrisiko die onkologische Resektion erfolgen. Eine Verlaufskontrolle und zuwartende Strategie ist nur bei kleinen Tumoren mit eindeutiger Diagnose gerechtfertigt.

Literatur

- Biecker E, Fischer H, Strunk H et al. Benign hepatic tumors. *Z Gastroenterol* 2003; 41: 191–200
- Fioole B, Kokke M, van Hillersberg R et al. Adequate symptom relief justifies hepatic resection for benign disease. *BMC surgery* 2005; 1: 7
- Goodman Z, Ishak K. Angiomyolipomas of the liver. *Am J Surg Pathol* 1984; 8: 745–750
- Ishak K. Mesenchymal tumors of the liver. In: Okuda K, Peters RL (Hrsg). *Hepatocellular carcinoma*. New York: Wiley, 1976: 247–307
- Nonomura A, Mizukami J, Kadoya M. Angiomyolipoma of the liver: a collective review. *J Gastroenterol* 1994; 29: 95–105
- Nonomura A, Mizukami Y, Matusi O et al. Angiomyolipoma of the liver: a clinical and pathological study. *J Hep Bil Pancreat Surg* 1996; 3: 122–132
- Tsui W, Colombari R, Portmann B et al. Hepatic angiomyolipoma: a clinicopathologic study of 30 cases and delineation of unusual morphologic variants. *Am J Surg Pathol* 1999; 23: 34–48
- Ren N, Qin L, Tang Y et al. Diagnosis and treatment of hepatic angiomyolipoma in 26 cases. *World J Gastroenterol* 2003; 9: 1856–1858
- de Mas C, Gubernatis H, Pichlmayr R et al. Solitary angiomyolipoma of the liver. *Leber Magen Darm* 1992; 22: 32–34
- Block S, Theilmann L. Angiomyolipoma of the liver. *Dtsch Med Wochenschr* 2000; 125: 743–745
- Fricke B, Donnelly L, Casper K et al. Frequency and imaging appearance of hepatic angiomyolipomas in pediatric and adult patients with tuberosus sclerosis. *AJR Am J Roentgenol* 2004; 182: 1027–1030
- Nonomura A, Enomoto Y, Takeda M et al. Invasive growth of hepatic angiomyolipoma; a hitherto unreported ominous histological feature. *Histopathology* 2006; 48: 831–835
- Dalle I, Sciot R, de Vos R et al. Malignant angiomyolipoma of the liver: a hitherto unreported variant. *Histopathology* 2000; 36: 443–450
- McKinney C, Geiger J, Castle V et al. Aggressive hepatic angiomyolipoma in a child. *Pediatr Hematol Oncol* 2005; 22: 17–24
- Yeh C, Lee K, Chen M. Immunohistochemical study of hepatic angiomyolipoma. *Hepatogastroenterology* 2005; 52: 1151–1153
- Makhlouf H, Ishak K, Shekar R et al. Melanoma markers in angiomyolipoma of the liver and kidney: a comparative study. *Arch Pathol Lab Med* 2002; 126: 49–55
- Ascenti G, Gaeta M, Zimbaro G et al. US power doppler of hepatic angiomyolipoma with low fat content. *Eur Radiol* 2000; 10: 935–937
- Rickes S, Wermke T, Ocran K et al. Contrast behaviour of a angiomyolipoma of the liver at echo-enhanced power Doppler sonography. *Ultraschall in Med* 2002; 23: 338–340
- Yen Y, Wang J, Lu S et al. Contrast enhanced ultrasonography in hepatic angiomyolipoma. *J Ultrasound Med* 2005; 24: 855–859
- Yan F, Zeng M, Zhou K et al. Hepatic angiomyolipoma: varoius appearances on two-phase contrast scanning of spiral CT. *Eur J Radiol* 2002; 41: 12–18
- Balci N, Akinci A, Akun N et al. Hepatic angiomyolipoma: demonstration by out of phase MRI. *Clin Imaging* 2002; 26: 418–420
- Basaran C, Karcaaltincaba M, Akata D et al. Fat-containing lesions of the liver: a cross-sectional imaging findings with emphasis on MRI. *AJR Am J Roentgenol* 2005; 184: 1103–1110
- Hogemann D, Flemming P, Kreipe H et al. Correlation of MRI and CT findings with histopathology in hepatic angiomyolipoma. *Eur Radiol* 2001; 11: 1389–1395
- Szekely E, Schaff Z, Madaras L et al. Trabecular angiomyolipoma mimicking hepatic cell carcinoma. *Pathol Oncol Res* 2000; 6: 224–226
- Hawxby A, Torbenson M, Fishman E et al. Juxta-caval hepatic angiomyolipoma masquerading as hepatocellular carcinoma. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2003; 2: 617–621
- Chang Y, Tsai H, Chow N. Hepatic angiomyolipoma with concomitant hepatocellular carcinomas. *Hepatogastroenterology* 2001; 48: 253–255
- Zhong D, Ji X. Hepatic angiomyolipoma misdiagnosed as hepatocellular carcinoma: a report of 14 cases. *World J Gastroenterol* 2000; 6: 608–612
- Lagner C, Homayounfar K, Ruten B et al. Concomitant occurrence of angiomyolipoma, focal nodular hyperplasia, bile duct adenoma and cavernous hemangioma in the liver. *Pathologie* 2001; 22: 417–423
- Martin J, Puig J, Falco J et al. Hyperechoic liver nodules: characterization with proton fat-water chemical shift MR imaging. *Radiology* 1998; 207: 325–330
- Huber C, Treutner K, Steinau G et al. Ruptured hepatic angiomyolipoma in tuberosus sclerosis complex. *Langenbecks Arch Chir* 1996; 381: 7–9
- Marmorale C, Romiti M, Baerzi I et al. Traumatic rupture of nodular focal fatty infiltration of the liver: case report. *Ann Ital Chir* 2003; 74: 217–221
- Kelleher T, Stauton M, Malone D et al. Budd Chiari Syndrome associated with angiomyolipoma of the liver. *J Hepatol* 2004; 40: 1048–1049
- Croquet V, Pilette C, Aube C et al. Late recurrence of a hepatic angiomyolipoma. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2000; 12: 579–582
- Mizuguchi T, Katsuramaki T, Nobuoka T et al. Growth of hepatic angiomyolipoma indicating malignant potential. *J Gastroenterol Hepatol* 2004; 19: 1328–1330
- Hornick JL, Fletcher CDM. PEComa: what do we know so far? *Histopathology* 2006; 48: 75–82