

Tumor endolymfatického vaku – vzácná komplikace syndromu von Hippel-Lindau

Mária Wozniaková^{1,2}, Vladimír Židlík^{1,2}, Jozef Škarda^{1,2}

¹Ústav klinické a molekulární patologie a lékařské genetiky, Oddělení klinické a molekulární patologie, Fakultní nemocnice Ostrava, Ostrava

²Ústav klinické a molekulární patologie a lékařské genetiky, Lékařská fakulta, Ostravská univerzita, Ostrava

SOUHRN

Prezentujeme případ 42leté ženy s potvrzeným zděděným syndromem von Hippel-Lindau (VHL) a s recidivujícím tumorem endolymfatického vaku (ELST) vlevo, který se prezentoval jako nehomogenní, solidně – cystická expanze pyramidy vlevo. Histologicky byly zastiženy lamely kosti s přilehlým vazivem a s přítomností léze papilárního vzhledu tvořenou centrálně vazivovou a cévnatou tkání, na jejíž papily nasedají poměrně drobné kubické elementy s lehce nepravidelnými hyperchromními jádry. Ojedinele byly zastiženy i drobné cystické formace s obsahem PAS pozitivního eozinofilního materiálu. Imunohistochemicky vykazovaly kubické elementy difúzní expresi vimentinu, epiteliálního membránového antigenu (EMA), cytokeratinu AE1/AE3 a S100 proteinu (pouze slabě). Další vyšetřované markery zahrnující TTF1, PAX8 a CD10 byly negativní. Tumor endolymfatického vaku je vzácný low-grade maligní epiteliální tumor vycházející z endolymfatického vaku v temporální kosti, s incidencí 1:30 000, s popsánými méně než 300 případy. Asi 1/3 z nich je asociována s VHL, autozomálně dominantním familiárním nádorovým syndromem.

Klíčová slova: tumor endolymfatického vaku – syndrom von Hippel-Lindau – temporální kost

Endolymphatic sac tumour – a rare complication associated with von Hippel-Lindau disease

SUMMARY

We report the case of a 42-year old female with familiar form von Hippel-Lindau disease (VHL) and recurrent endolymphatic sac tumour (ELST), which was presented like non-homogenous, solid and cystic expansion of the left petrous temporal bone. Histologically, there was found lamellae of bone with adjacent ligament and with papillary projections with fibrovascular core. The papillae were lined by a single layer of cuboidal epithelium with hyperchromatic and lightly pleomorphic nuclei. Sporadically, small cystic formations with eosinophilic, PAS positive secretion were noted. Immunohistochemically, the cuboidal cells showed diffuse positivity for vimentin, epithelial membrane antigen (EMA), cytokeratin AE1/AE3 and S100 protein (weakly). Other markers examined, including TTF1, PAX8 and CD10, were negative. Endolymphatic sac tumour is rare low-grade malignant epithelial tumour arising from the endolymphatic sac in the temporal bone, which occurs in 1 out of 30 000 births, with just fewer than 300 cases reported in the literature. About one third of cases are associated with von Hippel-Lindau disease, an autosomal dominant familial cancer syndrome.

Keywords: endolymphatic sac tumour – von Hippel-Lindau disease – temporal bone

Cesk Patol 2023; 59(1): 32–35

Tumor endolymfatického vaku (ELST) je vzácná nemetastazující papilární epiteliální neoplazie vycházející z endolymfatického vaku. Roste pomalu, je lokálně agresivní a manifestuje se jako expanzivní a lokálně destruktivní masa, která invaduje do temporální kosti a zadní jámy lební. Je také známý jako Heffnerův tumor nebo low-grade papilární adenokarcinom původem z endolymfatického vaku. Poprvé byl popsán v roce 1984 (1), ale až Heffner v roce 1989 charakterizoval ELST jako tumor vycházející z epitelu endolymfatického vaku vnitřního ucha a popisuje ho jako „low-grade adenokarcinom“. (2) Histologicky pozorujeme papilární, fokálně cysticky utvářený tumor s jednou vrstvou blandně vyhlížejících kubických až cylindrických buněk, bez mitóz a bez nekrotizací. Manski et al. uvádí, že incidence ELST je u dospělé populace 1:30 000 (3) a asi 1/3 případů je asociována s VHL, přičemž se objeví pouze u 10 % těchto pacientů. (4) U části z nich se vyskytuje dokonce bilaterálně. Obvykle způsobuje

ztrátu sluchu, tinnitus, vertigo a dysfunkci faciálního nervu. Léčba zahrnuje resekci tumoru anebo radikální mastoidektomii, někdy v kombinaci s radioterapií. U velkých tumorů je kompletní excize téměř nemožná, proto u nich pozorujeme lokální recidivy. (5)

MATERIÁL A METODIKA

Materiál fixovaný v 10% formalínu byl zpracován standardním způsobem, zalit do parafínu (formalin-fixed paraffin-embedded, FFPE), nakrájen na mikrotomu a obarven hematoxilin-eosinem a dále speciálním barvením PAS. Imunohistochemické vyšetření bylo provedeno metodou avidin-biotin komplex (ABC metoda) na reprezentativním bloku. Byly použity následující protilátky: vimentin (klon Vim3B4, 1:100, Dako), EMA (klon E29, 1:200, Bio SB), cytokeratin (klon AE1/AE3, 1:200, Zytomed), S100 protein (1:600, Dako), Ki67 (klon SP6, 1:200, Zytomed), TTF1 (klon 8G7G3/1, 1:300, Zytomed), PAX8 (klon MRQ-50, AUTO, Cell Marque) a CD10 (klon 56C6, 1:100, Novocastra).

POPIS PŘÍPADU

V tomto sdělení prezentujeme případ 42leté ženy s potvrzeným VHL, kterým trpěli i její otec, strýc a dědeček. Pacientka už

✉ Adresa pro korespondenci:

MUDr. Mária Wozniaková

Fakultní nemocnice Ostrava

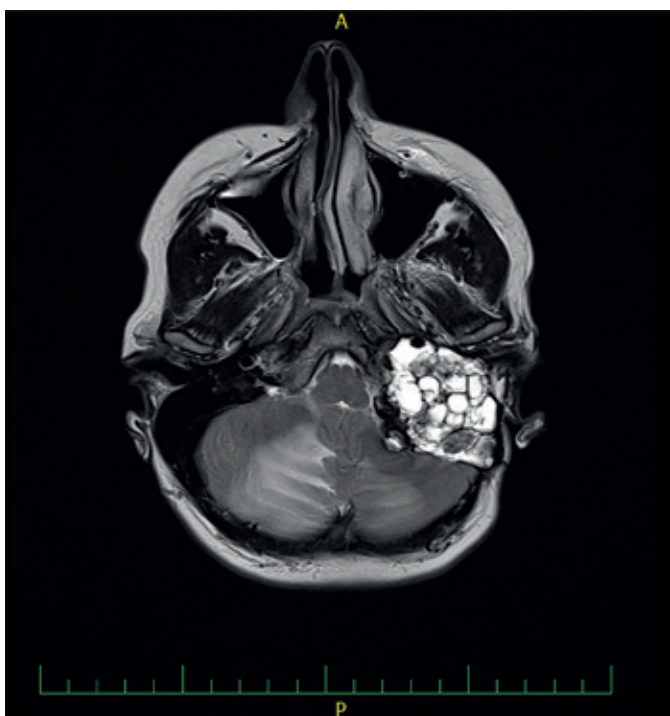
Ústav klinické a molekulární patologie a lékařské genetiky

Oddělení klinické a molekulární patologie

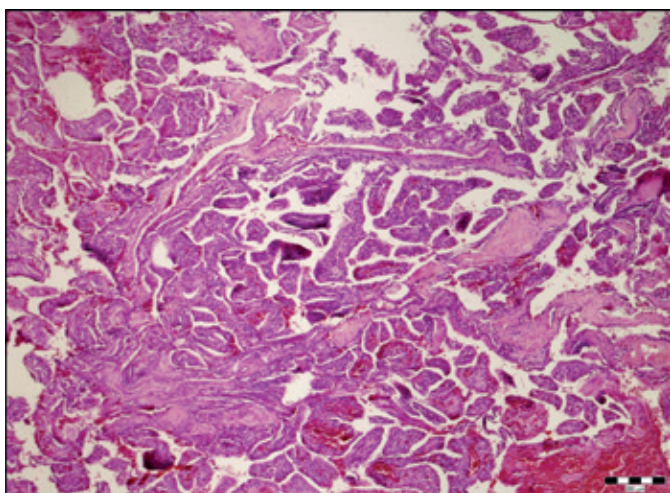
17. listopadu 1790/5, Ostrava, 708 52

tel.: +420775031754

email: maria.wozniakova@fno.cz



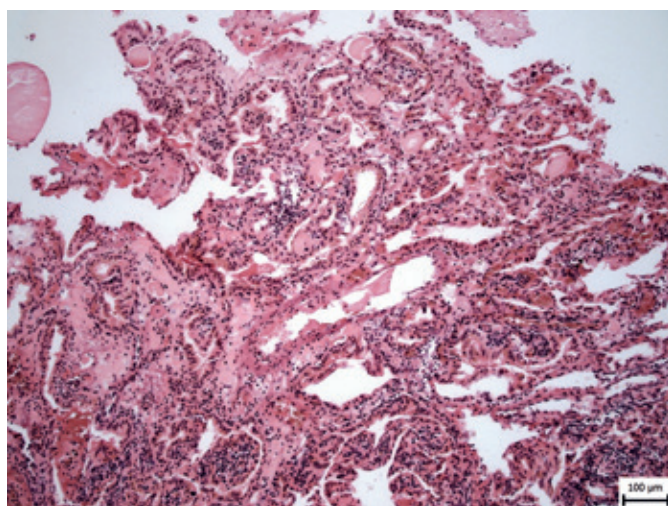
Obr. 1. MRI: Solidně – cystická masa pyramid.



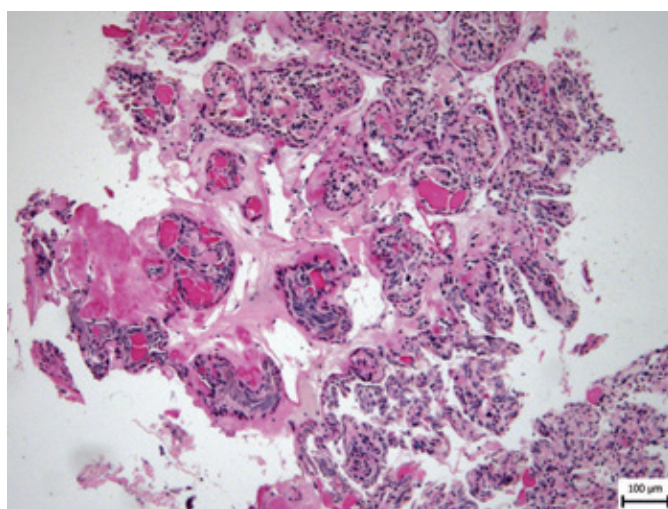
Obr. 2. Přehledový snímek (HE, zvětšení 40x).

v roce 1997 podstoupila revizi míšního konu pro histologicky verifikovaný hemangioblastom. Další ložiska hemangioblastomů (celkem 4), která jsou ošetřena pouze radioterapií, se nachází v zadní jámě. Postupně se u ní objevily poruchy sluchu a rovnováhy a na kontrolní MR (obr. 1) byla už v roce 2001 infratentoriálně zjištěna rozsáhlá, nehomogenní, solidně – cystická expanze pyramidy vlevo, která se propagovala do zadní jámy a do temporální oblasti, oplošťovala levou mozečkovou hemisféru a brachium pontis vlevo, celkové velikosti 47x52 mm. Radiologicky i klinicky imponovala jako dermoid. Byla jí proto provedena revize a částečná exstirpace s klinickým nálezem kostních cyst vyplněných hnědavou tekutinou. Nález byl uzavřen jako „agresivní papilární tumor temporální kosti a endolymfatického vaku“ /adenokarcinom nízkého stupně malignity/. Postupně ale došlo k progresi růstu a ke zhoršování vertiga, proto byla 19 let po první operaci indikována další exstirpace.

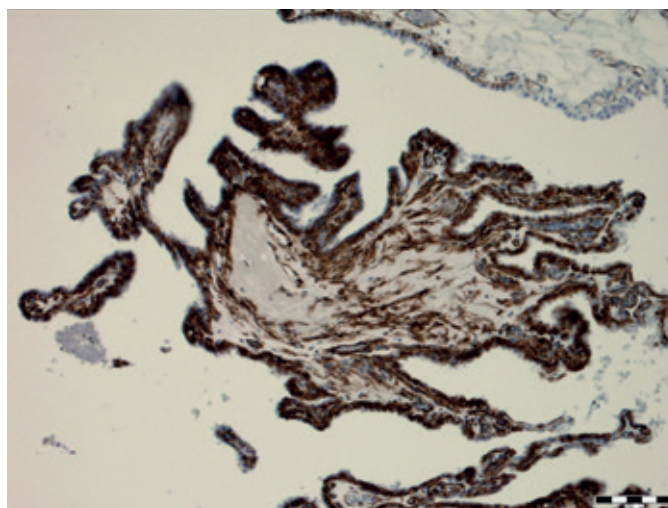
K vyšetření jsme obdrželi vícečetné částice béžové barvy, velikosti do 15x10x10 mm, které byly kompletně zpracovány.



Obr. 3. Cévnaté papily kryté nízkým kubickým epitelem (HE, zvětšení 100x).



Obr. 4. Drobné cystické formace (PAS, zvětšení 100x).



Obr. 5. Imunohistochemický průkaz vimentinu (zvětšení 100x).

Mikroskopicky se jednalo o vzorky převážně se strukturami papilárně utvářeného tumoru tvořeného centrálně cévnatě vazivovou tkání, ložiskově hyalinizovanou, na kterou nasadaly drobné kubické buňky s hyperchromními a lehce nepravidelnými jádry (obr. 2, 3, 8, 9). Ojedinele byly zastíženy i drobné

cystické formace, které obsahovaly PAS pozitivní eozinofilní materiál (obr. 4). Mitotická aktivita, nekróza, jaderné atypie ani vaskulární invaze nebyly zastiženy. Imunohistochemicky vykazovaly popsané buňky difuzní a silnou expresi vimentinu (obr. 5), EMA (obr. 6) a cytokeratinu AE1/AE3 (obr. 7). Protein S100 byl exprimován slabě. Proliferační aktivita detekována imu-

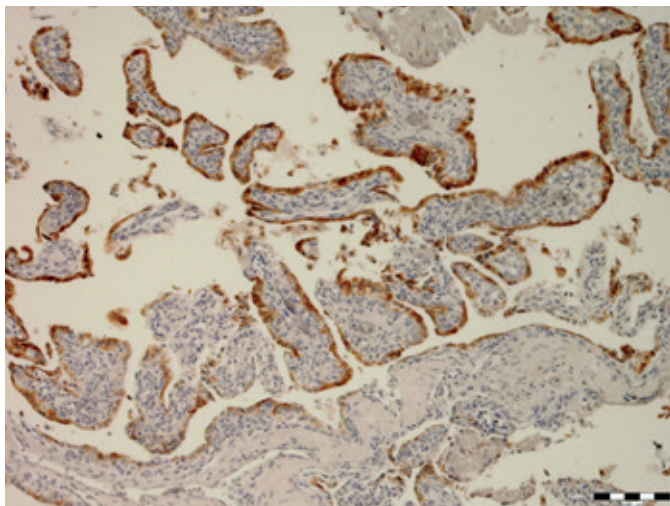
nohistochemickým průkazem Ki67 nepřekročila 1 %. Reakce s protilátkami CD10, PAX8 a TTF1 byla negativní. Tento náález zapadá do diagnózy ELST.

Pacientce exstirpace přinesla úlevu, nicméně má parézu levého lícního nervu a je hluchá na levé ucho. Kromě výše zmíněných hemangioblastomů a ELST zatím další tumory nemá.

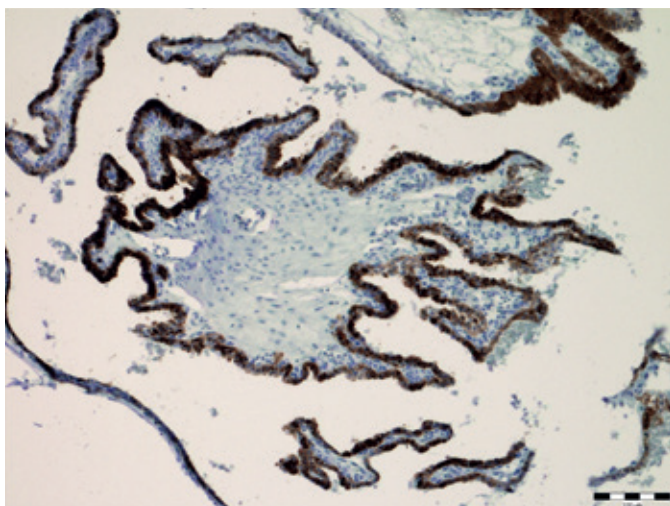
DISKUZE

Syndrom von Hippel-Lindau je autozomálně dominantně dědičná porucha charakterizována rozvojem světlobuněčného renálního karcinomu, kapilárního hemangioblastomu CNS a retiny, feochromocytomu, tumorů pankreatu a vnitřního ucha. Jeho incidence je asi 1 na 36 000 živě rozených dětí. VHL je způsobený mutací *VHL* tumor supresorového genu na krátkém raménku chromozomu 3, který kóduje protein, jehož hlavní funkcí je regulace odpovědi na hypoxické stavy organismu. Pokud je gen *VHL* mutovaný, tak aktivuje řadu angiogenních, růstových a mitogenních faktorů (VEGF, PDGF beta, TGF alfa), což vede ke vzniku neoplazií. Střední délka života u pacientů s VHL je 49 let. Specifické genotypové a fenotypové korelace v postižených rodinách vedly dále k subklasifikaci VHL na typ 1 a 2, která je primárně založená na přítomnosti feochromocytomu. U typu 1 je riziko jeho vzniku velmi nízké, typ 2 se dále dělí na typ 2a (nízké riziko vzniku RCC), 2b (vysoké riziko vzniku RCC) a typ 2c (pouze feochromocytom). (6) Příčinou výrazné morbidity a mortality u těchto pacientů jsou zejména CNS neoplazie, které vznikají primárně pod tentoriem v oblasti mozečku, mozkového kmene, míchy i vnitřního ucha.

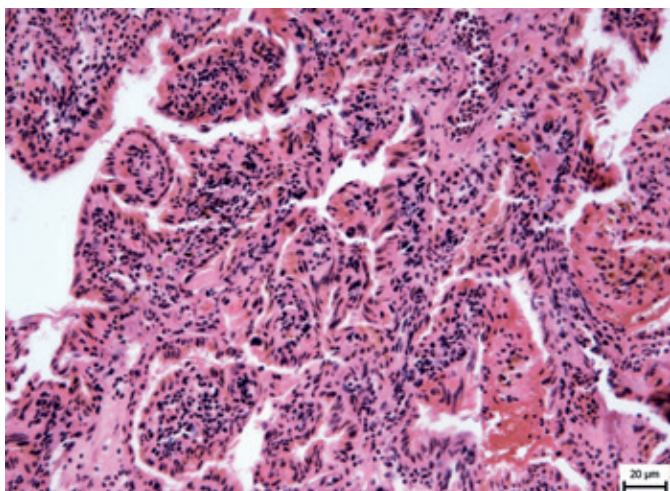
Tumor endolymfatického vaku je vzácný, pomalu rostoucí low-grade maligní tumor, který infiltrativně a destruktivně roste do temporální kosti a objevuje se u pacientů s věkovým průměrem 4 až 85 let, o něco víc u žen. (7) Spojení mezi VHL a ELST bylo prvně publikováno Ebym *et al.* v roce 1988, který popsal pacienta s VHL s bilaterální lézí a s pozitivní rodinnou anamnézou. (8) Pacienti pozorují nespecifické příznaky jako je ztráta sluchu, tinnitus a vertigo, což se na první pohled může jevit jako Menierova nemoc. Tyto příznaky jsou následkem hemoragie uvnitř labyrintu, endolymfatického hydrodsu (blokáda endolymfatických cest či extenzivní peritumorální extravazace tekutiny) anebo přímé invaze do sluchového aparátu. (5) S jeho dalším růstem se dále často objevuje paralýza lícního nervu či poruchy mozečku. (4) Na zobrazovacích metodách imponuje jako lytická léze mastoidního výběžku petrózní kosti s propa-



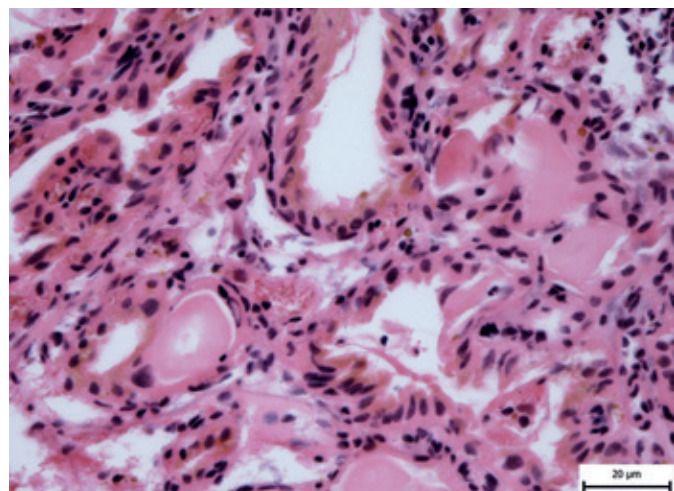
Obr. 6. Imunohistochemický průkaz EMA (zvětšení 100x).



Obr. 7. Imunohistochemický průkaz cytokeratinu AE1/AE3 (zvětšení 100x).



Obr. 8. Drobné cystické a papilární formace (HE, zvětšení 200x).



Obr. 9. Detail nádorových buněk (HE, zvětšení 400x).

gací do okolních struktur (středního ucha, střední a zadní jámy lebeční nebo do mostomozečkového koutu). (5)

Histologicky je tumor papilární cystickou žlázovou neoplazií s pestrými růstovými vzory. Papily jsou stejně jako cystické prostory kryté vrstvou oploštělého, níže kubického až cylindrického epitelu. Jádra vykazují mírnou variabilitu ve velikosti a tvaru, bývají lokalizovaná centrálně nebo u apexu. Cytoplazma bývá bledě eozinofilní až světlá. Dále můžou být přítomny malé žlázy a folikulární struktury obsahující silně eozinofilní „colloid-like“ sekret, který je pozitivní v PAS reakci a připomíná tkáň štítné žlázy. Mitózy a nekrózy jsou vzácné. Stroma bývá bohatě vaskularizovaná, často s přítomností chronické zánětlivé celulózy. Dále bývají zastíženy i okrsky hypocelulární fibrózy, hemoragie, dystrofické kalcifikace, cholesterolové krystaly a na ně navazující reaktivní změny. Nádorové elementy typicky exprimují cytoke- ratiny, EMA, vimentin a S100. Důležitým diagnostickým znakem jsou dále i známky destrukce kosti nebo chrupavky. (7-10)

ELST vychází z endolymfatického vaku původem z neuroektoder- mu a nachází se mezi periostem porózní kosti a tvrdou ple- nou zadní jámy lební, za vnitřním zvukovým kanálem. Existují 4 potenciální cesty lokálního šíření tohoto tumoru: posterome- diálně do mostomozečkového koutu, laterálně do středního ucha, nahoru do střední jámy lební a anteromedálně podél hřebene petrózní kosti do kavernózního a sfenoidálního sinu. (7)

Vzhledem k raritnímu výskytu může být ELST při diagnosti- ce lehce zaměněn za jiné, zejména papilární léze. Základní di- ferenciální diagnostika zahrnuje proto paragangliom, papilom choroidálního plexu, papilární ependyom, adenom středního ucha (dle nové WHO klasifikace nádorů hlavy a krku z roku 2022 již neuroendokrinní tumor středního ucha – middle ear neuro- endocrine tumor/MeNET), papilární meningiom a metastatický karcinom štítné žlázy, ledviny, prostaty, plíce a mléčné žlázy. (10) Jester *et al.* ve své práci popisují soubor pacientů s ELST, které exprimují renální markery (PAX8, PAX2 a CA-9), proto je nutné

v rámci diferenciální diagnostiky metastatického světlobuněč- ného renálního karcinomu (ccRCC), který se často objevuje u pa- cientů s VHL, použít další vyšetření (např. CD10 a RCC). Reakce s protilátkou PAX8 byla v našem případě negativní, ačkoliv v li- teratuře se její exprese udává až v 85 % případů (11). Ve většině (58 %) zároveň prokázali kombinovanou ztrátu 3p (zahrnující VHL gen) a 9q, což naznačuje podobný původ ELST a ccRCC včetně genu VHL, který pravděpodobně hraje ústřední roli v je- jich patogenezi. (12)

Zlatým standardem léčby je radikální chirurgická excize nebo mastoidektomie. Ta je ale možná pouze u tumorů malé velikosti. U lokálně pokročilých lézí, kde úplné odstranění není kvůli ana- tomickému uspořádání možné, se proto parciální exstirpace do- plňuje adjuvantní pooperační radioterapií, která se rovněž vy- užívá i u recidiv. Některá pracoviště využívají i embolizaci před operací, protože tumor má bohaté cévní zásobení. (5, 13)

ZÁVĚR

Závěrem lze shrnout, že ELST je velmi vzácný tumor, počet popsaných případů je méně než 300 (4) a je na něj nutno pa- matovat zejména u pacientů, kteří mají diagnostikován tumor invadující do temporální kosti a se současně potvrzeným VHL. Morfologický obraz je poměrně charakteristický, imunohisto- chemické vyšetření nám tuto vzácnou lézi potvrdí. Správná diagnostika je klíčem k další terapii a dlouhodobému sledování pacienta, které je vzhledem k poměrně častým recidivám a infil- trativnímu růstu nutné.

PROHLÁŠENÍ

Autor práce prohlašuje, že v souvislosti s tématem, vznikem a publikací toho- to článku není ve střetu zájmů a vznik ani publikace článku nebyly podpořeny žádnou farmaceutickou firmou. Toto prohlášení se týká i všech spoluautorů.

LITERATURA

1. **Hassard AD, Boudreau SF, Cron CC.** Adeno- ma of the endolymphatic sac. *J Otolaryngol* 1984; 13: 213-216.
2. **Heffner DK.** Low-grade adenocarcinoma of probable endolymphatic sac origin. A clinico- pathologic study of 20 cases. *Cancer* 1989; 64: 2292-2302.
3. **Manski TJ, Heffner DK, Glenn GM, et al.** En- dolymphatic sac tumors: A source of morbid hearing loss in von Hippel-Lindau disease. *JAMA* 1997; 277: 1461-1466.
4. **Mendenhall WM, Suárez C, Skálová A, et al.** Current Treatment of Endolymphatic Sac Tu- mor of the Temporal Bone. *Adv Ther* 2018; 35: 887-898.
5. **Wind JJ, Lonser RR.** Management of von Hippel-Lindau disease-associated CNS le- sions. *Expert Rev Neurother* 2011; 11(10): 1433-1441.
6. **Varshney N, Kebede AA, Owusu-Dapaah H, Lather J, Kaushik M, Bhullar JS.** A Review of Von Hippel-Lindau Syndrome. *J Kidney Cancer VHL* 2017; 4(3): 20-29.
7. **Sun YH, Wen W, Wu JH, et al.** Endolymphatic sac tumor: case report and review of the liter- ature. *Diagn Pathol* 2012; 7: 36.
8. **Eby TL, Makek MS, Fisch U.** Adenomas of the temporal bone. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1988; 97: 605-612.
9. **Malhotra S, Rao RV, Valiathan M, Mathew M, Nayak DR, Raja A.** Low-grade adenocarci- noma of endolymphatic sac origin. *Am J Oto- laryngol* 2006; 27: 362-365.
10. **Yang X, Liu XS, Fang Y, Zhang XH, Zhang YK.** Endolymphatic sac tumor with von Hip- pel-Lindau disease: report of a case with atyp- ical pathology of endolymphatic sac tumor. *Int J Clin Exp Pathol* 2010; 7(5): 2609-2614.
11. **Thompson LDR, Magliocca KR, Andreassen S, et al.** CAIX and pax-8 Commonly Immuno- reactive in Endolymphatic Sac Tumors: A Clin- icopathologic Study of 26 Cases with Differ- ential Considerations for Metastatic Renal Cell Carcinoma in von Hippel-Lindau Patients. *Head Neck Pathol* 2019; 13: 355-363.
12. **Jester R, Znoyko I, Garnovskaya M, et al.** Expression of renal cell markers and detec- tion of 3p loss links endolymphatic sac tumor to renal cell carcinoma and warrants careful evaluation to avoid diagnostic pitfalls. *Acta Neuropathologica Communications* 2018; 6: 107.
13. **Alkhotani A, Butt B, Khalid M, Binmah- foodh M, Al-Said Y.** Endolymphatic sac tu- mor at the cerebellopontine angle: A case report and review of literature. *Int J Surg Case Rep* 2019; 58: 162-166.