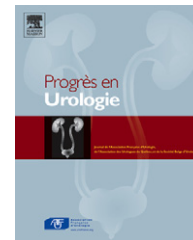




Disponible en ligne sur  
**SciVerse ScienceDirect**  
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France  
**EM|consulte**  
www.em-consulte.com



ARTICLE DE REVUE

# Atteintes rénales de la sclérose tubéreuse de Bourneville : recommandations de prise en charge

Guidelines for the management of tuberous sclerosis complex renal disease

O. Rouvière<sup>a,\*</sup>, H. Nivet<sup>d,e</sup>, N. Grenier<sup>f,g</sup>, L. Zini<sup>h</sup>,  
E. Lechevallier<sup>i,j</sup>

<sup>a</sup> Service d'imagerie urinaire et vasculaire, hôpital Edouard-Herriot, hospices civils de Lyon, pavillon P, 5, place d'Arsonval, 69437 Lyon cedex 3, France

<sup>b</sup> Université de Lyon, 69003 Lyon, France

<sup>c</sup> Faculté de médecine Lyon Est, université Lyon 1, 69003 Lyon, France

<sup>d</sup> Service de néphrologie-immunologie clinique, CHU de Tours, 37000 Tours, France

<sup>e</sup> Faculté de médecine, université François-Rabelais, 37000 Tours, France

<sup>f</sup> Service d'imagerie diagnostique et interventionnelle de l'adulte, groupe hospitalier Pellegrin, CHU de Bordeaux, 33000 Bordeaux, France

<sup>g</sup> Université Bordeaux Segalen, 33000 Bordeaux, France

<sup>h</sup> Service d'urologie, CHRU de Lille, 2, avenue Oscar-Lambret, 59000 Lille, France

<sup>i</sup> Service d'urologie, CHU de Marseille, 13000 Marseille, France

<sup>j</sup> Aix-Marseille université, 13284 Marseille, France

Reçu le 25 mars 2012 ; accepté le 26 mars 2012

## MOTS CLÉS

Sclérose tubéreuse de Bourneville ;  
Rein ;  
Angiomyolipome ;  
Kyste ;  
Embolisation ;  
mTOR ;  
Lymphangioléiomyomatose

## Résumé

**But.** – Dédire de la littérature des recommandations sur la prise en charge des atteintes rénales de la sclérose tubéreuse de Bourneville (STB).

**Patients.** – Cinq praticiens ont rédigé les recommandations après revue de la littérature. Elles ont été évaluées par 14 experts grâce à une échelle à neuf paliers (1 : désaccord total ; 9 : accord total), puis reformulées jusqu'à ce que chaque item recueille un score médian supérieur ou égal à 8.

**Résultats.** – Quarante-huit à 80% des patients atteints de STB ont une pathologie rénale avec présence d'angiomyolipomes (AML), de kystes, de cancers et/ou évolution vers l'insuffisance rénale. Une échographie abdominale (et créatininémie si anomalie) est recommandée dès le diagnostic de STB. Le bilan sera répété tous les trois à cinq ans s'il est normal. Des kystes nombreux et volumineux, doivent faire évoquer une polykystose associée. Après 20 ans, le suivi reposera sur la tomodensitométrie ou l'IRM, plus précises pour la surveillance des AML. La biopsie d'une masse rénale doit se discuter en cas de calcifications, nécrose centrale ou croissance rapide. Une lymphangioléiomyomatose (LAM) doit être dépistée chez les femmes par

\* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : olivier.rouviere@netcourrier.com (O. Rouvière).

**KEYWORDS**

Tuberous sclerosis complex;  
Kidney;  
Angiomyolipoma;  
Cyst;  
Embolization;  
mTOR;  
Lymphangiioleiomyomatosis

tomodensitométrie pulmonaire à 18 et 30–40 ans. La rupture hémorragique d'un AML doit être traitée en première intention par embolisation. Les AML asymptomatiques cumulant les facteurs de risque hémorragique (taille > 80 mm, contingent vasculaire prédominant, micro-aneurysmes) doivent être traités préventivement, si possible par embolisation. La place des inhibiteurs de mTOR reste à définir.

*Conclusion.* – Un suivi et un traitement standardisés sont nécessaires pour améliorer la prise en charge des atteintes rénales de la STB.

© 2012 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

**Summary**

*Purpose.* – To review existing literature and deduce guidelines for the management of renal disease in patients with tuberous sclerosis complex (TSC).

*Patients.* – After review of literature, a core panel of five physicians wrote a draft that was evaluated by 14 reviewers who used a 9-level scale (1: total disagreement; 9: total agreement). The guidelines were then reformulated until each item received a median score superior or equal to 8.

*Results.* – Forty-eight to 80% of TSC patients have significant renal involvement including angiomyolipomas (AMLs), cysts, malignant tumors and renal insufficiency. It is recommended to perform an abdominal ultrasound (and serum creatinine if abnormal ultrasound) when TSC is diagnosed. This work-up will be repeated every 3–5 years if normal. Associated autosomal dominant polycystic kidney disease must be suspected in case of numerous and large cysts. After the age of 20, follow-up should use computed tomography (CT) or MRI that are more precise than ultrasound for the measurement of AMLs. Biopsy of a renal mass should be discussed in case of calcifications, necrosis or rapid growth. Females with TSC should undergo screening for pulmonary lymphangiioleiomyomatosis by CT at the age of 18, and, if negative at the age of 30–40. Acute bleeding should be treated with percutaneous embolization. Asymptomatic angiomyolipomas with several risk factors (size > 80 mm, predominant vascular component, micro-aneurysms) should undergo prophylactic treatment, if possible using embolization. The role of mTOR inhibitors in the management of angiomyolipomas needs to be defined.

*Conclusion.* – Standardization of follow-up and treatment is necessary to improve the management of TSC renal involvement.

© 2012 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

**Introduction**

La sclérose tubéreuse de Bourneville (STB) est une phacomatose autosomique dominante intéressant environ 1/6000 naissances, avec une prévalence de 1/11 000–14 000 après l'âge de dix ans [1,2]. Elle est due à l'atteinte des gènes TSC1 (9q34) ou TSC2 (16p13) codant respectivement pour l'hamartine et la tubérine qui régulent la prolifération cellulaire et la voie mTOR. La STB se caractérise par la croissance de lésions hamartomateuses multiples (cerveau, peau, reins, cœur, poumons, rétine...). Les signes neurologiques sont prédominants avec épilepsie, retard mental et/ou troubles comportementaux comme l'autisme [1,3].

Les atteintes rénales sont la seconde cause de mortalité/morbidité tous âges confondus et la première cause de mortalité après 30 ans [4–7]. Elles concernent 48–80% des patients [5,8–11], et sont dominées par l'apparition d'angiomyolipomes (AML), de kystes corticaux, de lésions malignes ou à potentiel malin (carcinomes à cellules rénales, angiomyolipomes épithélioïdes [AMLE]) et/ou d'une insuffisance rénale chronique (IRC).

Les AML rénaux touchent 34–80% des patients [8–10,12,13]. Ils sont nombreux, bilatéraux et volumineux [14–17], surtout en cas de mutation de TSC2 [10,13] ou de retard intellectuel [13,18]. Les patients avec AML

auraient plus souvent des hamartomes rétinien, des rhabdomyomes cardiaques et des lésions cutanées [4]. La principale complication des AML est la rupture hémorragique spontanée qui peut nécessiter une néphrectomie ou une embolisation en urgence. Les AML peuvent aussi détruire le parenchyme rénal et créer une IRC [16,19].

Des kystes rénaux touchent 14–45% des adultes atteints de STB et 10–20% des enfants [5,8,10,12,20]. Petits et rarement symptomatiques [10,21], leur nombre est inférieur à 5 dans 45–64% des cas. Ils sont bilatéraux dans 22–60% des cas [10,20].

L'évolution vers l'IRC, première cause de décès à l'âge adulte [7], concerne moins de 2–5% des patients [21–23]. Elle peut être iatrogène (néphrectomie, embolisations, toxicité des médicaments), ou due aux AML ou à une polykystose rénale (PKR) [9,19,20,24]. Le gène TSC2 est voisin du gène PKD1 (16p13,3) impliqué dans la PKR dominante de l'adulte. Une délétion affectant simultanément les deux gènes peut donner une PKR détectable dès l'enfance et responsable d'une IRC terminale dans la deuxième ou troisième décennie (« TSC2/PKD1 contiguous gene syndrome ») [3,5,25].

L'association entre STB et tumeurs rénales malignes reste discutée [26], avec un taux de cancer de 0,5–4,2% [5,8,10]. Des cas pédiatriques et des tumeurs multiples [27,28] ont fait émettre l'hypothèse que la STB était un facteur de risque, ce qui reste controversé [26]. Certains cancers

décrits pourraient d'ailleurs correspondre à des AMLE, une variante potentiellement maligne des AML [6,29–34].

La prise en charge des atteintes rénales de la STB, potentiellement graves, reste peu standardisée. Le but de ce travail est de faire le point sur ces atteintes rénales et de déduire des recommandations de prise en charge de la littérature.

## Patients et méthodes

Le centre de référence sur la STB a fait appel, en septembre 2008, aux services d'urologie, de néphrologie et d'imagerie des CHU français pour établir des recommandations sur la prise en charge des atteintes rénales de la STB. En mai 2009 les médecins intéressés de neuf CHU ont rédigé dix questions pratiques devant faire l'objet de recommandations. Cinq praticiens (OR, HN, LZ, NG, ELC) ont rédigé, après revue de la littérature, une première version des recommandations, évaluée par un panel d'experts relecteurs. L'accord des relecteurs pour chaque item a été estimé par une échelle de Likert à neuf paliers (1 : désaccord total ; 9 : accord total) et des commentaires libres. Les recommandations ont été reformulées jusqu'à ce que chaque item recueille un score médian supérieur ou égal à 8.

## Questions cliniques et recommandations

### Faut-il un dépistage des atteintes rénales de la sclérose tubéreuse de Bourneville (STB) ?

Le but du dépistage des atteintes rénales de la STB est la prévention des risques évolutifs (décès, hémorragie, IRC, cancer). Son bénéfice sur l'incidence des complications et la morbi-mortalité n'a pas fait l'objet d'études. Mais une évaluation rénale doit faire partie de la prise en charge initiale des patients pour la plupart des auteurs [1,4,9,20,24,35,36].

#### **RECOMMANDATION 1 : NÉCESSITÉ D'UN DÉPISTAGE DES ATTEINTES RÉNALES**

Compte tenu de leur fréquence et de leur sévérité, le dépistage et le suivi des lésions rénales est indiqué chez tous les patients ayant une STB. L'évaluation rénale initiale doit permettre de conseiller la famille et le patient et de planifier le suivi et la prise en charge (type d'imagerie, rythme, traitement prophylactique).

### Quel suivi avant l'âge de 20 ans ?

Les atteintes rénales de la STB se développent surtout avant 20 ans. Chez 41 patients, leur prévalence était de 19% avant sept ans, 33% entre huit et 16 ans et 62% au-delà [21]. Chez 60 enfants, le taux d'atteintes rénales est passé de 55% en début de suivi (âge moyen, 6,9 ans) à 80% en fin d'étude (âge moyen, 10,5 ans) [9]. L'âge médian de détection de la première anomalie est 7,2–11,1 ans [9,10,20,21]. Des kystes peuvent exister dès la naissance

et des AML apparaître durant les deux premières années de vie [9,20]. Les atteintes rénales seraient constituées à la fin de l'adolescence [9,21], avec quelques observations d'anomalies apparues après 20 ans [10,21]. Dans ces cas, la détection des atteintes rénales était assurée par échographie, de sensibilité moindre que la tomodensitométrie (TDM). Certains patients pouvaient donc avoir des anomalies modérées non détectées avant 20 ans.

Les AML grossissent dans la deuxième décennie [9,10,20,21] avec des croissances pouvant atteindre plus de 4 cm/an [9,10]. Les complications hémorragiques restent exceptionnelles avant 20 ans [10,21].

L'évolution des kystes est variable : disparition [9] ou progression en taille et en nombre [4,20]. Les kystes simples, peu nombreux et peu évolutifs sont à différencier de ceux, nombreux, volumineux, bilatéraux et précoces associés à une PKR [21].

Les protocoles de surveillance de la littérature sont variables (Tableau 1). Ils utilisent plutôt l'échographie (moins chère et non irradiante) pour les moins de 20 ans, et ont un suivi assez espacé (rareté des complications dans cette tranche d'âge) [5,20,21,37,38].

#### **RECOMMANDATION 2 : DÉPISTAGE ET SUIVI DANS LES DEUX PREMIÈRES DÉCENNIES DE VIE**

- 2a Une échographie abdominale doit être réalisée dès le diagnostic de STB. Elle sera complétée d'une évaluation de la fonction rénale (créatininémie) si l'échographie est anormale.
- 2b Ce bilan sera répété tous les trois à cinq ans s'il est normal et tous les deux à trois ans si l'échographie ne met en évidence que des kystes peu nombreux ou des AML de moins de 4 cm.
- 2c S'il existe des kystes bilatéraux, volumineux et nombreux, une polykystose associée devra être suspectée. En raison du risque d'évolution rapide vers l'insuffisance rénale terminale (deuxième ou troisième décennie de vie), la fonction rénale et la pression artérielle devront être surveillées tous les 12 mois et le patient orienté vers une consultation de néphrologie.
- 2d L'apparition de symptômes compatibles avec une complication rénale (douleur du flanc, pesanteur abdominale, hématurie, état de choc), la croissance rapide d'un AML, sa taille supérieure à 4 cm ou le développement d'une masse tissulaire suspecte en échographie doivent faire pratiquer un examen TDM ou IRM.

### Quel suivi à l'âge adulte ?

Après 20 ans, la croissance des AML se ralentit. On ignore s'il existe un âge au-delà duquel elle devient nulle [10]. Le suivi au long cours des anomalies rénales n'a pas fait l'objet d'études. Les adultes avec atteintes rénales ont trois risques majeurs : la rupture hémorragique d'un AML (le plus souvent après 20 ans), une IRC par destruction progressive des reins

**Tableau 1** Propositions de suivi des patients dans la littérature.

Auteur	Institution	Suivi proposé
Cook, 1996 [5]	Saint-James University Hospital, Leeds, Royaume-Uni	Échographie abdominale au diagnostic de STB
	University Hospital of Wales, Royaume-Uni	Échographie abdominale tous les 5 ans si négative Échographie abdominale tous les 1–2 ans si AML  Tomodensitométrie ou IRM si doute sur lésion maligne
Ewalt, 1998 [9]	University of Texas, États-Unis	Échographie tous les 2–3 ans avant la puberté Échographie annuelle ensuite
Bradshaw, 1998 [38]	Scottish collaborative project	Échographie à l'âge de 5 ans Échographie tous les 5 ans si négative Échographie et taux de créatininémie tous les 2 à 3 ans si anomalies rénales < 4 cm Échographie tous les ans si anomalies rénales > 4 ans
Casper, 2002 [20]	Children's Hospital Medical Center, Cincinnati, Ohio, États-Unis	Pas de suivi en imagerie dans la première décade
Castagnetti, 2007 [21]	Université de Padoue, Italie	Échographie tous les deux ans si négative ou si petites lésions Échographie tous les 6–12 mois si volumineuses lésions Tomodensitométrie ou IRM seulement si symptômes

STB : sclérose tubéreuse de Bourneville ; AML : angiomyolipome.

par les AML (les PKR sont généralement diagnostiquées avant 20 ans) et d'une tumeur maligne.

Ces risques justifient, pour certains, la nécessité d'un suivi en imagerie [10,16].

L'échographie n'est pas idéale car elle apprécie mal la taille des AML surtout s'ils sont coalescents. La TDM ou l'IRM ont une précision meilleure [39,40]. La TDM, grâce à ses temps d'acquisition courts peut permettre de se passer d'anesthésie générale, mais sa répétition expose à des doses élevées de radiation [40,41]. L'IRM, non irradiante, est une alternative pour le suivi, mais sa durée peut rendre nécessaire une anesthésie générale.

### RECOMMANDATION 3 : MODALITÉS DE SUIVI À L'ÂGE ADULTE

3a Un suivi au long terme des atteintes rénales est recommandé pour surveiller l'évolutivité des AML et s'assurer de l'absence d'apparition d'une tumeur maligne ou d'une insuffisance rénale. Le suivi en imagerie doit reposer à l'âge adulte sur la TDM ou l'IRM (en privilégiant si possible l'IRM pour diminuer l'irradiation des patients) plutôt que sur l'échographie.

3b Chez les patients asymptomatiques ayant au moins un AML de plus de 4 cm, un dosage de la créatininémie et un examen TDM ou IRM sera réalisé tous les deux ans ; cette fréquence sera à adapter en fonction de l'évolutivité des AML.

3c Chez les patients asymptomatiques n'ayant pas d'anomalie rénale ou des AML de moins de 4 cm, le suivi morphologique (TDM ou IRM) et de la fonction rénale pourra être progressivement espacé, surtout si ses résultats sont stables.

3d L'apparition de symptômes compatibles avec une complication rénale (douleur du flanc, pesanteur abdominale, hématurie, état de choc) doit faire pratiquer un examen TDM ou IRM en urgence.

### Comment faire la différence entre angiomyolipomes (AML) et tumeur maligne ? Existe-t-il des indications de biopsie percutanée des masses rénales ?

En échographie, les AML sont homogènes et hyperéchogènes [42–45], aspect non pathognomonique, puisque jusqu'à 8 % des cancers du rein sont hyperéchogènes [45]. L'AML est, à de rares exceptions près [46–49], la seule tumeur rénale à contenir un contingent graisseux. La TDM affirme donc le diagnostic en montrant la présence de graisse dans la tumeur (plages de densité négative) [43,50,51]. L'IRM est peu utilisée pour le diagnostic positif des AML rénaux.

Certains AML ont un contingent graisseux très minime (< 10 % [52]) qui est indétectable en TDM. Ces « AML pauvres en graisse » représenteraient 2,5–6,9 % des tumeurs rénales opérées [53–55]. L'échographie n'est pas informative, les AML pauvres en graisse étant généralement iso ou hypoéchogènes [56–58].

Jusqu'à 39% des AML associés à la STB n'auraient pas de composant graisseux objectivable en TDM [59]. On ne peut donc pas proposer une biopsie pour toutes les masses rénales sans graisse des patients atteints de STB. Les principaux critères de suspicion d'un cancer sont une croissance rapide, des calcifications ou une nécrose centrale [60]. L'interprétation de la vitesse de croissance doit intégrer les circonstances où les AML progressent : adolescence, grossesse ou traitement œstroprogestatif [9,10,14,20,61–63]. Chez 12 patients (206 masses rénales) suivis pendant une durée de deux à huit ans (médiane, quatre ans), trois masses à croissance rapide (> 0,5 cm/an) ont été rapportées, dont un carcinome à cellules rénales prouvé par biopsie [59]. Les AML associés à la STB étant habituellement multiples et bilatéraux, la découverte d'une masse rénale unique sans contingent graisseux peut aussi inciter à la biopsie.

#### RECOMMANDATION 4 : INDICATIONS DE BIOPSIE DES MASSES RÉNALES

- 4a Étant donnée la forte proportion d'AML pauvres en graisse associés à la STB, l'absence de graisse dans une masse rénale n'est pas un critère suffisant pour proposer une biopsie.
- 4b Une biopsie peut s'envisager, pour éliminer une tumeur maligne, en cas de calcifications, de nécrose centrale ou de croissance rapide d'une masse sans contingent graisseux ou en cas de masse rénale unique et sans contingent graisseux.

### Faut-il systématiquement rechercher une lymphangioliomyomatose (LAM) pulmonaire en présence d'atteintes rénales de la sclérose tubéreuse de Bourneville (STB) ?

La LAM pulmonaire est une maladie rare qui peut être isolée ou associée à la STB. Elle concerne presque exclusivement les femmes adultes et associe pneumothorax, chylothorax et dyspnée pouvant conduire à l'insuffisance respiratoire terminale. Des ascites chyleuses et des lymphangiomes peut aussi se rencontrer [64,65].

Chez 388 patients (des deux sexes) atteints de STB, neuf (2,3%, toutes de sexe féminin) avaient une LAM symptomatique [66]. Trois études ont recherché l'existence de LAM par TDM thoracique chez des patientes atteintes de STB : 26–39% de ces patientes avaient des kystes pulmonaires compatibles avec une LAM asymptomatique [67–69].

La LAM est fréquemment associée à des AML rénaux (32–53%) [65,70]. La prévalence de la LAM en cas d'AML bilatéraux a été estimée entre 6,4% et 24,8% [64].

L'European Respiratory Society a préconisé le dépistage systématique de la LAM par une TDM thoracique chez toutes les femmes atteintes de STB à 18 ans puis, si cette première TDM est négative, à 30–40 ans. La TDM thoracique n'est indiquée chez les hommes qu'en cas de symptômes respiratoires [64].

#### RECOMMANDATION 5 : TDM THORACIQUE À LA RECHERCHE D'UNE LAM ASSOCIÉE

- 5a Une TDM thoracique sans injection à la recherche d'une LAM pulmonaire doit être systématiquement réalisée chez toutes les femmes atteintes de STB sans symptômes respiratoire (avec ou sans atteinte rénale) à 18 ans puis, si négative, à 30–40 ans.
- 5b Le dépistage systématique de la LAM n'est pas nécessaire chez les hommes atteints de STB (même avec atteinte rénale) sans symptômes respiratoires.
- 5c La survenue de symptômes respiratoires (dyspnée inexpliquée, pneumothorax) doit faire pratiquer une TDM thoracique quel que soit le sexe.

### Quelle stratégie thérapeutique en cas de rupture spontanée d'un angiomyolipome (AML) ?

La rupture spontanée d'un AML va de l'hématome péri-rénal limité et résolutif à l'hémorragie mortelle. Une prise en charge conservatrice (réanimation et transfusions) peut éviter des interventions rénales sur le long terme [71], mais en principe une rupture spontanée nécessite un traitement pour éviter de mettre la vie du patient en danger et prévenir une récurrence [5,14,33,37,72–82].

La chirurgie conservatrice, difficile en urgence, finit souvent par une néphrectomie d'hémostase. L'embolisation percutanée peut traiter l'origine de l'hémorragie avec un taux de complication faible (Tableau 2). Des récurrences hémorragiques après embolisation en urgence peuvent survenir (0–60% des cas) dans un délai allant jusqu'à trois ans ; elles sont généralement traitées avec succès par une deuxième embolisation [72–74,78,83]. Le recours à la chirurgie est rare quand l'embolisation est utilisée en première ligne (Tableau 2).

#### RECOMMANDATION 6 : PRISE EN CHARGE D'UNE RUPTURE HÉMORRAGIQUE SPONTANÉE D'UN AML

- 6a Les patients doivent être informés du risque et des signes cliniques de rupture hémorragique des AML (douleur aiguë du flanc, état de choc) et les centres hospitaliers susceptibles de prendre en charge ces ruptures aiguës près de leur domicile doivent être identifiés.
- 6b L'embolisation doit être proposée en première ligne en cas de rupture hémorragique spontanée d'un AML.
- 6c La chirurgie doit être réservée aux cas où l'embolisation n'est pas disponible en urgence ou pas possible techniquement ; elle doit être le plus conservatrice possible.

**Tableau 2** Résultats des principales séries d'embolisation des angiomyolipomes.

Auteur	Nombre Pts	% Pts STB	Agent embolique	% hémor. aiguë	Taille moyenne (mm)	% échecs	Syndrome post-embol. (%)	Complications majeures (%)	% ré-embol.	% hémor. post-embol.	Chirurgie post-embol. (%)	Suivi moyen (mois)
Han, 1997 [98]	14	7,1	Alcool + lipiodol, alcool seul, coils + micropart. + gelfoam	0	110 (40–350)	0	100	Abcès (drainage, $n=1$ )	14,3	0	7,1	> 12 mois chez 12 pts
Harabayashi, 2004 [33]	12	100	Alcool + coils	0	ND	0	ND	Atrophie rénale ( $n=1$ )	50	0	0	60 (12–170)
Ewalt, 2005 [37]	16	100	Microparticules	18,8	ND (40–210)	0	68,8	Pneumonie ( $n=1$ )	0	0	0	ND
Khotary, 2005 [74]	19	52,6	Alcool + lipiodol	36,8	ND	0	100	0	31,6 <sup>a</sup>	5,3	0	51,5 (6–132)
William, 2006 [82]	16	100	Microparticules ± coils	37,5	ND <sup>b</sup>	0	6,2	0	0	0	0	40 (6–62)
Dabbeche, 2006 [75]	37	10,8 <sup>c</sup>	Micropart. ± coils ± alcool	43,2	78 (45-180) // 53 (40–110) <sup>d</sup>	8,1	16,2	Brèche artérielle (néphrectomie, $n=1$ ), dissection artérielle (stent, $n=1$ )	10,8	2,7 <sup>e</sup>	32,4 (50 // 21,1) <sup>d</sup>	21
Lenton, 2008 [80]	17	70	Micropart. (350–500 $\mu$ ) ± coils	43,5	ND	0	30,4	0	17,6	4,4	0	ND
Chick, 2009 [97]	34	26	Alcool + lipiodol	0	119 (29–244)	0	32,4	Infarctus rénal ( $n=1$ )	5,9	0	8,8	44 (12–116)
Sooriakumaran, 2009 [83]	19	26,3	ND	31,6	ND	0	15,8	Abcès ( $n=1$ ), atrophie rénale ( $n=1$ ), HTA réfractaire ( $n=1$ )	36,8	0	5,3	ND
Lee, 2009 [81]	11	36,4	Gelfoam ± coils, alcool + lipiodol	36,4	85 (45–128)	18,2	63,7	Abcès (drainage, $n=1$ )	9,1	0	9,1	28,2 (8,8–84,5)
Ramon, 2009 [73]	41	19,5	Alcool + micropart. (45–50 $\mu$ ) ± coils	24,4	103 (25–200)	0	12,5	0	36,6	0	7,3	57
Chan, 2011 [77]	27	3,7	Coils, alcool + lipiodol, micropart. (150–250 $\mu$ )	53,6	109 (4–30)	7,1	40,7	0	14,8	0	14,8	85 (15–242)

Tableau 2 (Suite)												
Auteur	Nombre Pts	% Pts STB	Agent embolique	% hémor. aiguë	Taille moyenne (mm)	% échecs	Syndrome post-embol. (%)	Complications majeures (%)	% ré-embol. post-embol. (%)	% hémor. post-embol. (%)	Chirurgie post-embol. (%)	Suivi moyen (mois)
Villalta, 2011 [89]	48	34,8	Micropart. (40–1200 µ)	44,7//57,1 <sup>f</sup>	78 (35–320)//85 (35–200) <sup>f</sup>	ND	6,2	Dyspnée aiguë (n=3), abcès (néphrectomie, n=1), lésion fémorale commune (n=1)	29,2	0	2,1	20//21 <sup>f</sup>

Seules les séries de plus de 10 patients ont été prises en compte. Hemor. : hémorragie ; Pts : patients ; embol. : embolisation ; STB : TB : sclérose tubéreuse de Bourneville.

a Uniquement chez des patients STB.  
 b Volume moyen : 315 cc (27,8–814,4 cc).  
 c Plus deux patients atteintes de LAM pure.  
 d Embolisation en urgence//embolisations programmées.  
 e A deux reprises.  
 f Patients STB//non STB.

### Faut-il traiter préventivement les angiomyolipomes (AML) associés à la sclérose tubéreuse de Bourneville (STB) ? Si oui, sur quels critères et par quelle(s) technique(s) ?

Les AML sporadiques de plus de 40 mm ont plus de risques de complications. Il est conseillé de les traiter préventivement par embolisation ou chirurgie [14,76,84–86].

Les AML associés à la STB évoluent plus vite [15] et semblent se compliquer plus fréquemment [15,72,74,87]. Un seuil de 35 mm a donc été proposé pour leur traitement prophylactique [88]. Cependant, la fréquence de leurs complications pourrait simplement être due à leur plus grand diamètre moyen et à leur plus grand nombre par patient.

Dans deux études, la taille moyenne des AML (sporadiques ou associés à la STB) embolisés pour hémorragie était de 85 mm (35–200 mm) et 78 mm (45–180 mm) [75,89] et le risque hémorragique individuel reste modéré, même en cas de STB (environ 6%) [10]. Certains ont donc proposé un seuil de 80–100 mm pour le traitement prophylactique des AML associés à la STB [33,85].

La taille seule rend cependant mal compte du risque hémorragique. L'importance relative des contingents vasculaires et graisseux, et l'existence de micro-anévrismes intratumoraux plus de 5 mm seraient aussi des facteurs de risque [90,91]. Malheureusement, la détection des micro-anévrismes nécessite une artériographie.

La chirurgie ou l'embolisation peuvent être utilisées pour le traitement préventif des AML.

La chirurgie d'exérèse des AML sporadiques comporte peu de risque de complications et de récurrence (Tableau 3) [92–96]. Cependant la chirurgie partielle est nettement plus compliquée dans la STB, en raison de la multiplicité des AML.

L'embolisation paraît la solution la plus facile pour les AML de la STB, avec peu de complications (Tableau 2) [33,37,73–75,77,80–83,89,97,98]. Six à 100% des patients ont un « syndrome post-embolisation » avec douleurs lombaires et fièvre, contrôlable par traitement anti-inflammatoire non stéroïdien [73] ou corticothérapie courte [99]. L'embolisation induit une diminution du diamètre de l'AML traité dont l'importance (20–70%) dépend de la proportion des contingents vasculaire et graisseux. La partie graisseuse de l'AML régresse peu après embolisation [37,75,81,82,87,89,90,98] avec cependant quelques exceptions [100]. La réduction de taille s'accroît avec le temps : dans la série de Takebayashi et al., elle était de 29,4%, 45,7% et 59,3% à trois, six et 12 mois respectivement [101].

L'embolisation doit être répétée en cours de suivi chez 6–50% des patients (Tableau 2). Sur une série de 44 reins traités, la survie sans ré-embolisation était de 71% à cinq ans et 37% à dix ans, et la survie sans chirurgie de 94% à cinq et dix ans [73]. L'embolisation paraît donc éviter la chirurgie, mais au prix de sessions répétées. Le pourcentage d'hémorragie spontanée après embolisation est faible (0–5,3%, Tableau 2).

**Tableau 3** Résultats des principales séries de chirurgie des angiomyolipomes.

	Nombre Pts	Patients STB (%)	Taille moyenne (mm)	Type néphrectomie	Complications	Ré-interventions (hors pose de JJ)	Suivi moyen (mois)
Fazeli-Matin, 1998 [95]	27	7,4	74 (15–260)	Partielle	Augmentation significative de la créatininémie (uniquement si rein unique, <i>n</i> = 15) Fistule urinaire ( <i>n</i> = 3) Infections post-op. ( <i>n</i> = 3) Insuffisance surrénale ( <i>n</i> = 1)	0	39 (médiane) (2–177)
Heidenreich, 2002 [96]	28	3,6	55 (médiane) (25–150)	Partielle	Fistule urinaire ( <i>n</i> = 3)	1 (fermeture fistule urinaire)	58 (médiane) (3–114)
Yip, 2000 [92]	23	13	123 (15–300)	Partielle ( <i>n</i> = 16) Totale ( <i>n</i> = 7)	AVC mineur ( <i>n</i> = 1) Fistule artérioveineuse (embolisation, <i>n</i> = 1)	0	26 (1–80)
Boorijian, 2007 [93]	58	0	39 (médiane) (8–125)	Partielle	Fistule urinaire ( <i>n</i> = 3) Abscess post-op. ( <i>n</i> = 1) Iléus post-op. ( <i>n</i> = 5) Pneumothorax ( <i>n</i> = 1) Hémorragie post-op ( <i>n</i> = 1) Insuffisance rénale aiguë ( <i>n</i> = 1)	1 (embolisation d'une hémorragie post-op)	72 (médiane) (12–372)
De Luca, 1999 [94]	20	10	81 (25–170) // 20 (3–100) <sup>a</sup>	Partielle ( <i>n</i> = 14) Totale ( <i>n</i> = 6)	ND		

STB : sclérose tubéreuse de Bourneville.

<sup>a</sup> Symptomatiques // Asymptomatiques.



**RECOMMANDATION 7 : TRAITEMENT PRÉVENTIF DES ANGIOMYOLIPOMES (AML)**

- 7a Tout traitement préventif d'un AML doit être validé de façon multidisciplinaire et discuté avec le patient et sa famille qui doivent être informés des complications potentielles du traitement et des incertitudes quant à la prédiction du risque hémorragique.
- 7b Un traitement préventif est recommandé pour les AML asymptomatiques cumulant les facteurs de risque hémorragiques : taille plus de 80 mm, contingent vasculaire prédominant, présence de micro-anévrismes.
- 7c Un traitement préventif peut s'envisager pour les AM plus de 40 mm après consentement éclairé du patient et de sa famille, surtout s'il existe d'autres facteurs de risque (risques de trauma lombaires, désir de grossesse, traitement anti-coagulant, éloignement d'un centre de santé, etc.). Il devra être validé de façon multidisciplinaire (cf. 7a).
- 7d Lorsqu'un traitement préventif d'un AML asymptomatique est décidé, l'embolisation doit être proposée en première intention.
- 7e Les AML embolisés doivent être contrôlés par TDM (ou IRM) à un et deux ans ; en cas de bon résultat, un suivi tous les deux ans est suffisant par la suite (cf. 3b).
- 7f Lorsqu'il existe une indication de traitement préventif, la chirurgie peut être une option en cas d'échec de l'embolisation ou dans certains cas particuliers (AML isolé, localisation exorénale, difficultés prévisibles du suivi post-embolisation, etc.).

**Quelle est la technique optimale pour l'embolisation ?**

Il n'y a pas de consensus sur le(s) agent(s) embolique(s) à utiliser (Tableau 2). Une embolisation proximale seule (par exemple par des coils) expose à des risques de revascularisation par des branches collatérales. Une embolisation du lit tumoral seul (par exemple par des microparticules) laisse en charge les micro-anévrismes et expose à leur rupture par hyperpression [74,80]. Il faut donc une double embolisation du lit tumoral et des troncs proximaux.

Les microparticules de petite taille (< 150  $\mu$ ) seraient moins efficaces que les plus larges (> 150  $\mu$ ), avec un risque de ré-embolisation six fois supérieur [89]. Il a été décrit trois cas de détresse respiratoire avec HTAP après embolisation avec des microparticules moins de 500  $\mu$  [89] et cinq cas d'embolie pulmonaire fatale après embolisation de masses hépatiques avec des microparticules de 40–120  $\mu$  [102–104]. Il paraît donc prudent d'utiliser des microparticules plus de 500  $\mu$  pour lesquelles aucune complication de ce genre n'a été rapportée.

L'éthanol, réservé à des équipes entraînées à sa manipulation, peut être utilisé. La dose de 0,25 mL/kg ne doit pas être dépassée à cause du risque cardiorespiratoire. L'onxy a aussi été utilisé [105], mais il est trop tôt pour en tirer des conclusions.

**RECOMMANDATION 8 : TECHNIQUE D'EMBOLISATION**

- 8a L'embolisation doit concerner à la fois le lit tumoral et les vaisseaux nourriciers (en amont des micro-anévrismes).
- 8b Si des microparticules sont utilisées, leur taille doit être supérieure à 500  $\mu$  pour réduire le risque de passage intrapulmonaire.
- 8c L'éthanol est efficace mais ne doit être utilisé que par des équipes entraînées à son usage endovasculaire.

**Quels conseils donner à une femme ayant des angiomyolipomes (AML) et désirant une grossesse ou un traitement contraceptif ?**

Les patientes enceintes doivent savoir que l'enfant a 50% de risques d'être porteur de la maladie.

La grossesse et la contraception œstroprogestative sont des facteurs de risque de progression et/ou de rupture spontanée des AML [61,62,106–112].

Les patientes avec une LAM associée ont un risque accru de pneumothorax et de chylothorax en cas de grossesse et l'administration d'œstrogène peut accélérer la dégradation de leur fonction respiratoire [64].

**RECOMMANDATION 9 : CONSEILS EN CAS DE DÉSIR DE GROSSESSE OU DE TRAITEMENT ŒSTROPROGESTATIF**

- 9a Les patientes atteintes de STB ayant un désir de grossesse doivent avoir une consultation génétique avant toute conception.
- 9b Les patientes atteintes de STB ayant un désir de grossesse doivent être informées des risques inhérents à une éventuelle grossesse : rupture d'AML et (en cas de LAM pulmonaire associée) risques de pneumothorax, de chylothorax et de progression de l'insuffisance respiratoire.
- 9c Les patientes atteintes de STB ayant des AML rénaux (et/ou une LAM pulmonaire) doivent éviter les traitements œstrogéniques (pilule œstroprogestative, traitement œstrogénique substitutif) en raison du risque de rupture des AML rénaux et de progression de la LAM pulmonaire.
- 9d Un traitement préventif peut s'envisager pour les AML plus de 40 mm après consentement éclairé du patient et de sa famille, et discussion multidisciplinaire, s'il existe un désir de grossesse (cf. 7c).

## Existe-t-il une place pour le traitement par inhibiteurs de mTOR ?

Deux essais prospectifs non randomisés ont utilisé le sirolimus [113,114]. Un essai randomisé (everolimus contre placebo) est en cours.

Les essais avec sirolimus ont montré une régression du volume des AML sous traitement. Dans le premier, à 12 mois, le volume des AML était de  $53,2 \pm 26,6\%$  du volume initial. Mais la taille des AML a ré-augmenté après arrêt du traitement et leur volume après 12 mois d'arrêt était de  $85,9 \pm 28,5\%$  du volume initial [113]. Dans le second, le taux de réponse (critères RECIST) était de 80% pour les patients restés dans l'essai jusqu'au bout (huit sur dix). À noter cependant la croissance en cours de traitement de cinq AML chez deux patients sortis de l'étude prématurément [114].

Les complications graves sous traitement (stomatite, diarrhée et infections diverses [notamment pulmonaires]) sont nombreuses : six sur 25 patients dans le premier essai ; sept sur 16 (dont un décès) dans le second avec un cas d'hémorragie rétropéritonéale [113].

Le traitement par inhibiteurs de mTOR peut avoir des effets bénéfiques sur la fonction respiratoire des patientes atteintes de LAM en l'améliorant [113] ou en ralentissant sa détérioration [114,115]. Il pourrait améliorer certaines fonctions cognitives [114].

En somme, les inhibiteurs de mTOR peuvent réduire significativement le volume de la plupart des AML (mais pas de tous). Leur effet est réversible à l'arrêt du traitement. Il n'a pas encore été prouvé que la diminution de taille des AML s'accompagne d'une diminution du risque de saignement. Le rapport bénéfice/risque des inhibiteurs de mTOR n'est pas suffisamment favorable pour les utiliser en première ligne.

### RECOMMANDATION 10 : PLACE DU TRAITEMENT PAR INHIBITEURS DE MTOR

10a En raison de leurs effets secondaires potentiels, les inhibiteurs de mTOR ne doivent être prescrits que par des équipes spécialisées et si possible dans le cadre d'essais cliniques. La création d'un registre national recensant les patients traités hors protocole est encouragée.

10b Les inhibiteurs de mTOR ne doivent pas être utilisés en première ligne dans le traitement des AML rénaux.

## Déclaration d'intérêts

E. Lechevallier : (invitations, présentations, recherche) : SANOFI, FERRING, ATSRA-ZENECA, IPSEN, GSK, PIERRE-FABRE, TAKEADA, NOVARTIS.

## Remerciements

Le centre de référence sur la STB remercie le panel des relecteurs : Pr Lionel Badet (urologie, Lyon), Pr Jean-Michel

Bartoli (radiologie, Marseille), Pr Jean-Michel Boutin (urologie, Tours), Pr Louis Boyer (radiologie, Clermont-Ferrand), Pr Michel Claudon (radiologie, Nancy), Pr Jean-François Cordier (pneumologie, Lyon), Pr Vincent Cottin (pneumologie, Lyon), Pr Christian Coulangue (urologie, Marseille), Pr Laurent Juillard (néphrologie, Lyon), Dr Chahera Khouatra (pneumologie, Lyon), Dr Matthieu Papillard (radiologie, Lyon), Dr Bruno Ranchin (néphrologie pédiatrique, Lyon), Pr Catherine Roy (radiologie, Strasbourg), Dr Renaud Touraine (génétique, Saint-Étienne).

## Références

- [1] Napolioni V, Curatolo P. Genetics and molecular biology of tuberous sclerosis complex. *Curr Genomics* 2008;9:475–87.
- [2] O'Callaghan FJ, Shiell AW, Osborne JP, Martyn CN. Prevalence of tuberous sclerosis estimated by capture-recapture analysis. *Lancet* 1998;351:1490.
- [3] Crino PB, Nathanson KL, Henske EP. The tuberous sclerosis complex. *N Engl J Med* 2006;355:1345–56.
- [4] O'Hagan AR, Ellsworth R, Secic M, Rothner AD, Brouhard BH. Renal manifestations of tuberous sclerosis complex. *Clin Pediatr (Phila)* 1996;35:483–9.
- [5] Cook JA, Oliver K, Mueller RF, Sampson J. A cross sectional study of renal involvement in tuberous sclerosis. *J Med Genet* 1996;33:480–4.
- [6] Martignoni G, Pea M, Rocca PC, Bonetti F. Renal pathology in the tuberous sclerosis complex. *Pathology* 2003;35:505–12.
- [7] Shepherd CW, Gomez MR, Lie JT, Crowson CS. Causes of death in patients with tuberous sclerosis. *Mayo Clinic Proc* 1991;66:792–6.
- [8] O'Callaghan FJ, Noakes MJ, Martyn CN, Osborne JP. An epidemiological study of renal pathology in tuberous sclerosis complex. *BJU Int* 2004;94:853–7.
- [9] Ewalt DH, Sheffield E, Sparagana SP, Delgado MR, Roach ES. Renal lesion growth in children with tuberous sclerosis complex. *J Urol* 1998;160:141–5.
- [10] Rakowski SK, Winterkorn EB, Paul E, Steele DJ, Halpern EF, Thiele EA. Renal manifestations of tuberous sclerosis complex: incidence, prognosis, and predictive factors. *Kidney Int* 2006;70:1777–82.
- [11] Zimmerhackl LB, Rehm M, Kaufmehl K, Kurlemann G, Brandis M. Renal involvement in tuberous sclerosis complex: a retrospective survey. *Pediatr Nephrol* 1994;8:451–7.
- [12] Webb DW, Kabala J, Osborne JP. A population study of renal disease in patients with tuberous sclerosis. *Br J Urol* 1994;74:151–4.
- [13] Dabora SL, Jozwiak S, Franz DN, Roberts PS, Nieto A, Chung J, et al. Mutational analysis in a cohort of 224 tuberous sclerosis patients indicates increased severity of TSC2, compared with TSC1, disease in multiple organs. *Am J Hum Genet* 2001;68:64–80.
- [14] Nelson CP, Sanda MG. Contemporary diagnosis and management of renal angiomyolipoma. *J Urol* 2002;168:1315–25.
- [15] Steiner MS, Goldman SM, Fishman EK, Marshall FF. The natural history of renal angiomyolipoma. *J Urol* 1993;150:1782–6.
- [16] Lendvay TS, Marshall FF. The tuberous sclerosis complex and its highly variable manifestations. *J Urol* 2003;169:1635–42.
- [17] Jimenez RE, Eble JN, Reuter VE, Epstein JI, Folpe AL, de Peralta-Venturina M, et al. Concurrent angiomyolipoma and renal cell neoplasia: a study of 36 cases. *Mod Pathol* 2001;14:157–63.
- [18] O'Callaghan FJ, Noakes M, Osborne JP. Renal angiomyolipoma and learning difficulty in tuberous sclerosis complex. *J Med Genet* 2000;37:156–7.

- [19] Dixon BP, Hulbert JC, Bissler JJ. Tuberous sclerosis complex renal disease. *Nephron* 2011;118:e15–20.
- [20] Casper KA, Donnelly LF, Chen B, Bissler JJ. Tuberous sclerosis complex: renal imaging findings. *Radiology* 2002;225:451–6.
- [21] Castagnetti M, Vezzu B, Laverda A, Zampieri S, Rigamonti W. Urological counseling and follow-up in pediatric tuberous sclerosis complex. *J Urol* 2007;178:2155–9.
- [22] Clarke A, Hancock E, Kingswood C, Osborne JP. End-stage renal failure in adults with the tuberous sclerosis complex. *Nephrol Dial Transplant* 1999;14:988–91.
- [23] Okada RD, Platt MA, Fleishman J. Chronic renal failure in patients with tuberous sclerosis. Association with renal cysts. *Nephron* 1982;30:85–8.
- [24] Curatolo P, Bombardieri R, Jozwiak S. Tuberous sclerosis. *Lancet* 2008;372:657–68.
- [25] Sampson JR, Maheshwar MM, Aspinwall R, Thompson P, Cheadle JP, Ravine D, et al. Renal cystic disease in tuberous sclerosis: role of the polycystic kidney disease 1 gene. *Am J Hum Genet* 1997;61:843–51.
- [26] Tello R, Blickman JG, Buonomo C, Herrin J. Meta analysis of the relationship between tuberous sclerosis complex and renal cell carcinoma. *Eur J Radiol* 1998;27:131–8.
- [27] Lendvay TS, Broecker B, Smith EA. Renal cell carcinoma in a 2-year-old child with tuberous sclerosis. *J Urol* 2002;168:1131–2.
- [28] Allison JW, James CA, Figarola MS. Pediatric case of the day. Renal cell carcinoma in a child with tuberous sclerosis. *Radiographics* 1999;19:1388–9.
- [29] Pea M, Bonetti F, Martignoni G, Henske EP, Manfrin E, Colato C, et al. Apparent renal cell carcinomas in tuberous sclerosis are heterogeneous: the identification of malignant epithelioid angiomyolipoma. *Am J Surg Pathol* 1998;22:180–7.
- [30] Aydin H, Magi-Galluzzi C, Lane BR, Sercia L, Lopez JI, Rini BI, et al. Renal angiomyolipoma: clinicopathologic study of 194 cases with emphasis on the epithelioid histology and tuberous sclerosis association. *Am J Surg Pathol* 2009;33:289–97.
- [31] Koide O, Matsuzaka K, Tanaka Y. Multiple giant angiomyolipomas with a polygonal epithelioid cell component in tuberous sclerosis: an autopsy case report. *Pathol Int* 1998;48:998–1002.
- [32] Martignoni G, Pea M, Rigaud G, Manfrin E, Colato C, Zamboni G, et al. Renal angiomyolipoma with epithelioid sarcomatous transformation and metastases: demonstration of the same genetic defects in the primary and metastatic lesions. *Am J Surg Pathol* 2000;24:889–94.
- [33] Harabayashi T, Shinohara N, Katano H, Nonomura K, Shimizu T, Koyanagi T. Management of renal angiomyolipomas associated with tuberous sclerosis complex. *J Urol* 2004;171:102–5.
- [34] Cibas ES, Goss GA, Kulke MH, Demetri GD, Fletcher CD. Malignant epithelioid angiomyolipoma ('sarcoma ex angiomyolipoma') of the kidney: a case report and review of the literature. *Am J Surg Pathol* 2001;25:121–6.
- [35] Roach ES, DiMario FJ, Kandt RS, Northrup H. Tuberous sclerosis consensus conference: recommendations for diagnostic evaluation. National tuberous sclerosis association. *J Child Neurol* 1999;14:401–7.
- [36] Rosser T, Panigrahy A, McClintock W. The diverse clinical manifestations of tuberous sclerosis complex: a review. *Semin Pediatr Neurol* 2006;13:27–36.
- [37] Ewalt DH, Diamond N, Rees C, Sparagana SP, Delgado M, Batchelor L, et al. Long-term outcome of transcatheter embolization of renal angiomyolipomas due to tuberous sclerosis complex. *J Urol* 2005;174:1764–6.
- [38] Bradshaw N, Brewer C, FitzPatrick D, Murray G, Rodgers F, Porteous M, et al. Guidelines and care pathways for genetic diseases: the Scottish collaborative project on tuberous sclerosis. *Eur J Hum Genet* 1998;6:445–58.
- [39] Kang SK, Kim D, Chandarana H. Contemporary imaging of the renal mass. *Curr Urol Rep* 2011;12:11–7.
- [40] Leveridge MJ, Bostrom PJ, Koulouris G, Finelli A, Lawrentschuk N. Imaging renal cell carcinoma with ultrasonography, CT and MRI. *Nat Rev* 2010;7:311–25.
- [41] Sodickson A, Baeyens PF, Andriole KP, Prevedello LM, Nawfel RD, Hanson R, et al. Recurrent CT, cumulative radiation exposure, and associated radiation-induced cancer risks from CT of adults. *Radiology* 2009;251:175–84.
- [42] Paivansalo M, Lahde S, Hyvarinen S, Kallioinen M, Jalovaara P. Renal angiomyolipoma. Ultrasonographic, CT, angiographic, and histologic correlation. *Acta Radiol* 1991;32:239–43.
- [43] Bosniak MA. Angiomyolipoma (hamartoma) of the kidney: a preoperative diagnosis is possible in virtually every case. *Urol Radiol* 1981;3:135–42.
- [44] Hartman DS, Goldman SM, Friedman AC, Davis Jr CJ, Madewell JE, Sherman JL. Angiomyolipoma: ultrasonic-pathologic correlation. *Radiology* 1981;139:451–8.
- [45] Siegel CL, Middleton WD, Teefey SA, McClennan BL. Angiomyolipoma and renal cell carcinoma: US differentiation. *Radiology* 1996;198:789–93.
- [46] Helenon O, Merran S, Paraf F, Melki P, Correas JM, Chretien Y, et al. Unusual fat-containing tumors of the kidney: a diagnostic dilemma. *Radiographics* 1997;17:129–44.
- [47] Henderson RJ, Germany R, Peavy PW, Eastham JA, Venable DD. Fat density in renal cell carcinoma: demonstration with computerized tomography. *J Urol* 1997;157:1347–8.
- [48] Roy C, Tuchmann C, Lindner V, Guth S, Vasilescu C, Saussine C, et al. Renal cell carcinoma with a fatty component mimicking angiomyolipoma on CT. *Br J Radiol* 1998;71:977–9.
- [49] Schuster TG, Ferguson MR, Baker DE, Schaldenbrand JD, Solomon MH. Papillary renal cell carcinoma containing fat without calcification mimicking angiomyolipoma on CT. *AJR Am J Roentgenol* 2004;183:1402–4.
- [50] Sherman JL, Hartman DS, Friedman AC, Madewell JE, Davis CJ, Goldman SM. Angiomyolipoma: computed tomographic-pathologic correlation of 17 cases. *AJR Am J Roentgenol* 1981;137:1221–6.
- [51] Bosniak MA, Megibow AJ, Hulnick DH, Horii S, Raghavendra BN. CT diagnosis of renal angiomyolipoma: the importance of detecting small amounts of fat. *AJR Am J Roentgenol* 1988;151:497–501.
- [52] Simpfendorfer C, Herts BR, Motta-Ramirez GA, Lockwood DS, Zhou M, Leiber M, et al. Angiomyolipoma with minimal fat on MDCT: can counts of negative-attenuation pixels aid diagnosis? *AJR Am J Roentgenol* 2009;192:438–43.
- [53] Lane BR, Aydin H, Danforth TL, Zhou M, Remer EM, Novick AC, et al. Clinical correlates of renal angiomyolipoma subtypes in 209 patients: classic, fat poor, tuberous sclerosis associated and epithelioid. *J Urol* 2008;180:836–43.
- [54] Milner J, McNeil B, Alioto J, Proud K, Rubinas T, Picken M, et al. Fat poor renal angiomyolipoma: patient, computerized tomography and histological findings. *J Urol* 2006;176:905–9.
- [55] Kutikov A, Fossett LK, Ramchandani P, Tomaszewski JE, Siegelman ES, Banner MP, et al. Incidence of benign pathologic findings at partial nephrectomy for solitary renal mass presumed to be renal cell carcinoma on preoperative imaging. *Urology* 2006;68:737–40.
- [56] Jinzaki M, Tanimoto A, Narimatsu Y, Ohkuma K, Kurata T, Shinmoto H, et al. Angiomyolipoma: imaging findings in lesions with minimal fat. *Radiology* 1997;205:497–502.
- [57] Hafron J, Fogarty JD, Hoenig DM, Li M, Berkenblit R, Ghavamian R. Imaging characteristics of minimal fat renal angiomyolipoma with histologic correlations. *Urology* 2005;66:1155–9.
- [58] Trigaux JP, Pauls C, Van Beers B. Atypical renal hamartomas: ultrasonography, computed tomography, and angiographic findings. *J Clin Ultrasound* 1993;21:41–4.

- [59] Patel U, Simpson E, Kingswood JC, Saggarr-Malik AK. Tuberosesclerosis complex: analysis of growth rates aids differentiation of renal cell carcinoma from atypical or minimal fat-containing angiomyolipoma. *Clin Radiol* 2005;60:665–73 [discussion p. 663–4].
- [60] Kim JK, Park SY, Shon JH, Cho KS. Angiomyolipoma with minimal fat: differentiation from renal cell carcinoma at biphasic helical CT. *Radiology* 2004;230:677–84.
- [61] Yanai H, Sasagawa I, Kubota Y, Ishigooka M, Hashimoto T, Kaneko H, et al. Spontaneous hemorrhage during pregnancy secondary to renal angiomyolipoma. *Urol Int* 1996;56:188–91.
- [62] Gould Rothberg BE, Grooms MC, Dharnidharka VR. Rapid growth of a kidney angiomyolipoma after initiation of oral contraceptive therapy. *Obstet Gynecol* 2006;108:734–6.
- [63] Lemaitre L, Robert Y, Dubrulle F, Claudon M, Duhamel A, Dancou P, et al. Renal angiomyolipoma: growth followed up with CT and/or US. *Radiology* 1995;197:598–602.
- [64] Johnson SR, Cordier JF, Lazor R, Cottin V, Costabel U, Harari S, et al. European respiratory society guidelines for the diagnosis and management of lymphangioleiomyomatosis. *Eur Respir J* 2010;35:14–26.
- [65] Avila NA, Kelly JA, Chu SC, Dwyer AJ, Moss J. Lymphangioleiomyomatosis: abdominopelvic CT and US findings. *Radiology* 2000;216:147–53.
- [66] Castro M, Shepherd CW, Gomez MR, Lie JT, Ryu JH. Pulmonary tuberous sclerosis. *Chest* 1995;107:189–95.
- [67] Franz DN, Brody A, Meyer C, Leonard J, Chuck G, Dabora S, et al. Mutational and radiographic analysis of pulmonary disease consistent with lymphangioleiomyomatosis and micronodular pneumocyte hyperplasia in women with tuberous sclerosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:661–8.
- [68] Costello LC, Hartman TE, Ryu JH. High frequency of pulmonary lymphangioleiomyomatosis in women with tuberous sclerosis complex. *Mayo Clinic Proc* 2000;75:591–4.
- [69] Moss J, Avila NA, Barnes PM, Litzenger RA, Bechtle J, Brooks PG, et al. Prevalence and clinical characteristics of lymphangioleiomyomatosis (LAM) in patients with tuberous sclerosis complex. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:669–71.
- [70] Urban T, Lazor R, Lacroque J, Murriss M, Labrune S, Valeyre D, et al. Pulmonary lymphangioleiomyomatosis. A study of 69 patients. Groupe d'études et de recherche sur les maladies «Orphelines» pulmonaires (GERM «O» P). *Medicine (Baltimore)* 1999;78:321–37.
- [71] Danforth TL, Lane BR, Novick AC. Conservative management of giant symptomatic angiomyolipomas in patients with the tuberous sclerosis complex. *BJU Int* 2007;100:794–7.
- [72] Mourikis D, Chatziioannou A, Antoniou A, Kehagias D, Gikas D, Vlahos L. Selective arterial embolization in the management of symptomatic renal angiomyolipomas. *Eur J Radiol* 1999;32:153–9.
- [73] Ramon J, Rimon U, Garniek A, Golan G, Bensaid P, Kitrey ND, et al. Renal angiomyolipoma: long-term results following selective arterial embolization. *Eur Urol* 2009;55:1155–61.
- [74] Kothary N, Soulen MC, Clark TW, Wein AJ, Shlansky-Goldberg RD, Crino PB, et al. Renal angiomyolipoma: long-term results after arterial embolization. *J Vasc Interv Radiol* 2005;16:45–50.
- [75] Dabbeche C, Chaker M, Chemali R, Perot V, El Hajj L, Ferriere JM, et al. Role of embolization in renal angiomyolipomas. *J Radiol* 2006;87:1859–67.
- [76] Kennelly MJ, Grossman HB, Cho KJ. Outcome analysis of 42 cases of renal angiomyolipoma. *J Urol* 1994;152:1988–91.
- [77] Chan CK, Yu S, Yip S, Lee P. The efficacy, safety and durability of selective renal arterial embolization in treating symptomatic and asymptomatic renal angiomyolipoma. *Urology* 2011;77:642–8.
- [78] Chang YH, Wang LJ, Chuang CK, Wong YC, Wu CT, Hsieh ML. The efficacy and outcomes of urgent superselective transcatheter arterial embolization of patients with ruptured renal angiomyolipomas. *J Trauma* 2007;62:1487–90.
- [79] Incedayi M, Turba UC, Arslan B, Sabri SS, Saad WE, Matsumoto AH, et al. Endovascular therapy for patients with renal angiomyolipoma presenting with retroperitoneal haemorrhage. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2010;39:739–44.
- [80] Lenton J, Kessel D, Watkinson AF. Embolization of renal angiomyolipoma: immediate complications and long-term outcomes. *Clin Radiol* 2008;63:864–70.
- [81] Lee SY, Hsu HH, Chen YC, Huang CC, Wong YC, Wang LJ, et al. Embolization of renal angiomyolipomas: short-term and long-term outcomes, complications, and tumor shrinkage. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2009;32:1171–8.
- [82] Williams JM, Racadio JM, Johnson ND, Donnelly LF, Bissler JJ. Embolization of renal angiomyolipomas in patients with tuberous sclerosis complex. *Am J Kidney Dis* 2006;47:95–102.
- [83] Sooriakumaran P, Gibbs P, Coughlin G, Attard V, Elmslie F, Kingswood C, et al. Angiomyolipoma: challenges, solutions, and future prospects based on over 100 cases treated. *BJU Int* 2010;105:101–6.
- [84] Oesterling JE, Fishman EK, Goldman SM, Marshall FF. The management of renal angiomyolipoma. *J Urol* 1986;135:1121–4.
- [85] Dickinson M, Ruckle H, Beaghtler M, Hadley HR. Renal angiomyolipoma: optimal treatment based on size and symptoms. *Clin Nephrol* 1998;49:281–6.
- [86] Soulen MC, Faykus Jr MH, Shlansky-Goldberg RD, Wein AJ, Cope C. Elective embolization for prevention of hemorrhage from renal angiomyolipomas. *J Vasc Interv Radiol* 1994;5:587–91.
- [87] Halpenny D, Snow A, McNeill G, Torreggiani WC. The radiological diagnosis and treatment of renal angiomyolipoma-current status. *Clin Radiol* 2010;65:99–108.
- [88] van Baal JG, Smits NJ, Keeman JN, Lindhout D, Verhoef S. The evolution of renal angiomyolipomas in patients with tuberous sclerosis. *J Urol* 1994;152:35–8.
- [89] Villalta JD, Sorensen MD, Durack JC, Kerlan RK, Stoller ML. Selective arterial embolization of angiomyolipomas: a comparison of smaller and larger embolic agents. *J Urol* 2011;186:921–7.
- [90] Yamakado K, Tanaka N, Nakagawa T, Kobayashi S, Yanagawa M, Takeda K. Renal angiomyolipoma: relationships between tumor size, aneurysm formation, and rupture. *Radiology* 2002;225:78–82.
- [91] Rimon U, Duvdevani M, Garniek A, Golan G, Bensaid P, Ramon J, et al. Large renal angiomyolipomas: digital subtraction angiographic grading and presentation with bleeding. *Clin Radiol* 2006;61:520–6.
- [92] Yip SK, Tan PH, Cheng WS, Li MK, Foo KT. Surgical management of angiomyolipoma: nephron-sparing surgery for symptomatic tumour. *Scand J Urol Nephrol* 2000;34:32–5.
- [93] Boorjian SA, Frank I, Inman B, Lohse CM, Chevillie JC, Leibovich BC, et al. The role of partial nephrectomy for the management of sporadic renal angiomyolipoma. *Urology* 2007;70:1064–8.
- [94] De Luca S, Terrone C, Rossetti SR. Management of renal angiomyolipoma: a report of 53 cases. *BJU Int* 1999;83:215–8.
- [95] Fazeli-Matin S, Novick AC. Nephron-sparing surgery for renal angiomyolipoma. *Urology* 1998;52:577–83.
- [96] Heidenreich A, Hegele A, Varga Z, von Knobloch R, Hofmann R. Nephron-sparing surgery for renal angiomyolipoma. *Eur Urol* 2002;41:267–73.
- [97] Chick CM, Tan BS, Cheng C, Taneja M, Lo R, Tan YH, et al. Long-term follow-up of the treatment of renal angiomyolipomas after selective arterial embolization with alcohol. *BJU Int* 2009;105:390–4.

- [98] Han YM, Kim JK, Roh BS, Song HY, Lee JM, Lee YH, et al. Renal angiomyolipoma: selective arterial embolization-effectiveness and changes in angiomyogenic components in long-term follow-up. *Radiology* 1997;204:65–70.
- [99] Bissler JJ, Racadio J, Donnelly LF, Johnson ND. Reduction of post-embolization syndrome after ablation of renal angiomyolipoma. *Am J Kidney Dis* 2002;39:966–71.
- [100] Khouatra C, Rouviere O, Chalabreysse L, Cottin V, Cordier JF. Relapsing pneumothorax in a young woman, revealing lymphangioleiomyomatosis. *Rev Prat* 2010;60:1051–3.
- [101] Takebayashi S, Horikawa A, Arai M, Iso S, Noguchi K. Transarterial ethanol ablation for sporadic and non-hemorrhaging angiomyolipoma in the kidney. *Eur J Radiol* 2009;72:139–45.
- [102] Brown KT. Fatal pulmonary complications after arterial embolization with 40-120- micro m tris-acryl gelatin microspheres. *J Vasc Interv Radiol* 2004;15:197–200.
- [103] Noguera JJ, Martinez-Cuesta A, Sangro B, Bilbao JI. Fatal pulmonary embolism after embolization of a hepatocellular carcinoma using microspheres. *Radiologia* 2008;50:248–50.
- [104] Bonomo G, Pedicini V, Monfardini L, Della Vigna P, Poretti D, Orgera G, et al. Bland embolization in patients with unresectable hepatocellular carcinoma using precise, tightly size-calibrated, anti-inflammatory microparticles: first clinical experience and one-year follow-up. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2009;33:552–9.
- [105] Katsanos K, Sabharwal T, Ahmad F, Dourado R, Adam A. Onyx embolization of sporadic angiomyolipoma. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2009;32:1291–5.
- [106] Lewis EL, Palmer JM. Renal angiomyolipoma and massive retroperitoneal hemorrhage during pregnancy. *West J Med* 1985;143:675–6.
- [107] Cleary-Goldman J, Sanghvi AV, Nakhuda GS, Robinson JN. Conservative management of pulmonary lymphangioleiomyomatosis and tuberous sclerosis complicated by renal angiomyolipomas in pregnancy. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2004;15:132–4.
- [108] Mitchell AL, Parisi MA, Sybert VP. Effects of pregnancy on the renal and pulmonary manifestations in women with tuberous sclerosis complex. *Genet Med* 2003;5:154–60.
- [109] Raft J, Lalot JM, Meistelman C, Longrois D. Renal angiomyolipoma rupture during pregnancy. *Gynecol Obstet Fertil* 2006;34:917–9.
- [110] Storm DW, Mowad JJ. Conservative management of a bleeding renal angiomyolipoma in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2006;107:490–2.
- [111] Morales JP, Georganas M, Khan MS, Dasgupta P, Reidy JF. Embolization of a bleeding renal angiomyolipoma in pregnancy: case report and review. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2005;28:265–8.
- [112] Mascarenhas R, McLaughlin P. Haemorrhage from angiomyolipoma of kidney during pregnancy: a diagnostic dilemma. *Ir Med J* 2001;94:83–4.
- [113] Bissler JJ, McCormack FX, Young LR, Elwing JM, Chuck G, Leonard JM, et al. Sirolimus for angiomyolipoma in tuberous sclerosis complex or lymphangioleiomyomatosis. *New Engl J Med* 2008;358:140–51.
- [114] Davies DM, de Vries PJ, Johnson SR, McCartney DL, Cox JA, Serra AL, et al. Sirolimus therapy for angiomyolipoma in tuberous sclerosis and sporadic lymphangioleiomyomatosis: a phase 2 trial. *Clin Cancer Res* 2011;17:4071–81.
- [115] McCormack FX, Inoue Y, Moss J, Singer LG, Strange C, Nakata K, et al. Efficacy and safety of sirolimus in lymphangioleiomyomatosis. *New Engl J Med* 2011;364:1595–606.