

ARTÍCULO DE REFLEXIÓN

Síndrome de leiomiomatosis hereditaria y cáncer de células renales: revisión de la literatura



Carolina Arenas Valencia^{a,*} y Clara Eugenia Arteaga Díaz^b

^a MD, MSc. en Genética Humana, Departamento de Morfología, Instituto de Genética Humana, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, Colombia

^b MD, MSc. en Genética Humana, MSc. en Bioética, Profesora Titular de Genética Humana de la Universidad Nacional de Colombia, Departamento de Morfología, Instituto de Genética Humana, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, Colombia

Recibido el 3 de enero de 2017; aceptado el 23 de marzo de 2017

Disponible en Internet el 26 de abril de 2017

PALABRAS CLAVE

Síndromes de cáncer hereditario;
Fumarato hidratasa;
Ciclo de Krebs;
Cáncer renal;
Leiomioma;
Colombia

KEYWORDS

Hereditary cancer syndromes;
Fumarate hydratase;
Krebs cycle;
Renal cell cancer;
Leiomyoma;
Colombia

Resumen El síndrome de leiomiomatosis y cáncer renal hereditario, es un desorden de herencia autosómica dominante, que se caracteriza por la aparición de leiomiomas cutáneos, leiomiomas uterinos y un carcinoma renal papilar tipo 2 de mal pronóstico. Es causado por mutaciones de línea germinal en *FH*, un gen que codifica para la proteína fumarato hidratasa, la cual participa en el ciclo de Krebs.

Si bien es una enfermedad bastante rara, en el año 2016 Arenas et al., realizan el primer reporte de una familia colombiana con este síndrome y no se descarta que existan otras familias afectadas, por lo que mejorar el conocimiento sobre la enfermedad en la comunidad médica del país es crucial. En esta revisión, que partió de una búsqueda exhaustiva de literatura, se explica la fisiopatología y se proveen las principales pautas para el diagnóstico y tratamiento del síndrome.

© 2017 Sociedad Colombiana de Urología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Hereditary leiomyomatosis and renal cell cancer syndrome: Review of the literature

Abstract Hereditary leiomyomatosis and renal cell cancer syndrome is an inherited autosomal dominant disorder that it is characterised by the appearance of cutaneous leiomyomas, uterine leiomyomas, and a type 2- papillary renal cell carcinoma, and with a poor prognosis. It is caused by germline mutations in *FH*, a gene that encodes the fumarate hydratase protein, and which take part in the Krebs cycle.

Although it is a very rare disease, Arenas et al., in 2016, presented the first report of a Colombian family with the syndrome. As its existence in other families cannot be ruled out, it is

* Autora para correspondencia.

Correo electrónico: caenasv@unal.edu.co (C. Arenas Valencia).

essential to improve the knowledge of the disease among the medical community of this country. In this review, which was based in an exhaustive search of literature, the pathophysiology is explained, and the main guidelines for the diagnosis and treatment of this syndrome are provided.

© 2017 Sociedad Colombiana de Urología. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

El síndrome de leiomiomatosis y cáncer renal hereditario (HLRCC por sus siglas en inglés) es una enfermedad bastante rara de la cual no existen por ahora datos de incidencia ni de prevalencia. Desde su primer reporte en el año 1973 por Reed et al.¹, un poco más de 200 familias en el mundo han sido descritas en la literatura mundial, siendo estas en su mayoría procedentes de Norteamérica^{2,3}, Reino Unido, Holanda y Finlandia².

Se trata de una patología de herencia autosómica dominante que puede cursar con 3 manifestaciones clínicas principales como son: leiomiomas cutáneos, leiomiomas uterinos y cáncer renal papilar tipo 2, este último de mal pronóstico, inicio temprano y comportamiento agresivo⁴.

En este artículo se realiza una revisión de los aspectos más relevantes de esta enfermedad, a propósito del reporte por parte de nuestro grupo de investigación, de hasta donde sabemos, la primera familia colombiana con el síndrome HLRCC; en la que llamaba la atención la presencia a lo largo de 4 generaciones de individuos afectados por el cáncer renal papilar tipo 2, que fallecieron por esta causa a edades tempranas⁵.

En este sentido, se realizó una caracterización clínica y genética de 20 miembros de esta familia, y en 6 de ellos –incluyendo el probando, único afectado por el momento con el cáncer renal– se identificó una mutación nunca antes descrita en el gen *FH* denominada c.1349_1352delATGA, la cual genera un truncamiento de la proteína y por tanto se considera patogénica. En ninguno de los individuos afectados se evidenciaron leiomiomas cutáneos, que son la manifestación más común de la enfermedad; pero sí se documentaron quistes renales, algunos tumores poco comunes dentro del espectro del HLRCC y leiomiomas uterinos en las mujeres⁵.

Así las cosas, el objetivo fundamental de este artículo es hacer una aportación al conocimiento de la enfermedad en nuestro país, en un esfuerzo por mejorar el manejo de quienes padecen este síndrome, el cual creemos puede estar siendo subdiagnosticado.

Método de búsqueda

Se hizo una revisión de tipo narrativo. La búsqueda de literatura fue realizada en las base de datos de Pubmed, Science direct y Springer Link utilizando como palabras clave: HLRCC, fumarato hidratasa, *FH*, diagnóstico y tratamiento.

Los límites de la búsqueda se establecieron entre 1970 y 2016 y se excluyeron artículos en idiomas distintos al inglés.

Generalidades

El síndrome HLRCC es una enfermedad de predisposición a cáncer, cuya caracterización clínica y molecular se ha dado en un periodo relativamente reciente; no fue sino hasta 2001 que se estableció con total certeza que se trataba de una enfermedad con una herencia dominante, en la que algunos afectados podían presentar además de los leiomiomas cutáneos y uterinos, un raro tipo de cáncer renal, el papilar tipo 2⁶. En el año 2002, Tomlinson et al.⁷ descubren que se produce por mutaciones de línea germinal en el gen *FH* (1q42.3-43), con lo que se empieza a dilucidar su fisiopatología.

Aspectos genéticos y moleculares del síndrome de leiomiomatosis y cáncer renal hereditario

El síndrome HLRCC es generado por mutaciones de línea germinal en el gen *FH* (1q42.3-43), el cual posee 10 exones y codifica para la proteína fumarato hidratasa, de 510 aminoácidos⁷.

Esta proteína presenta 2 isotipos, uno citosólico del que se desconoce su función, pero podría estar relacionado en el metabolismo de aminoácidos; y uno mitocondrial que cataliza la conversión de fumarato en malato en el ciclo de Krebs² (fig. 1).

Hasta la fecha, se han descrito más de 120 variantes patogénicas en el gen *FH*, siendo la mayoría de estas mutaciones de tipo missense; no obstante, pueden también encontrarse mutaciones nonsense, frameshift, inserciones/deleciones, del sitio de splicing y deleciones génicas de gran tamaño^{2,8,9}.

En *FH* parecería existir además un hot spot mutacional en la localización Arg190, donde se han evidenciado múltiples mutaciones, siendo la c.698G>A la más común y apreciada especialmente en familias procedentes de Norteamérica e Inglaterra^{2,3,10}.

Por otro lado, las siguientes mutaciones han sido observadas en mayor medida en familias afectadas por el cáncer renal: c.301C>T, c.302G>C, c.395T>C, c.698G>A, c.698G>T, c.697C>T, c.952C>T y c.233del. Sin embargo, el hecho de que los tumores renales no siempre se desarrollen en los portadores de estos cambios genéticos ilustra cuán

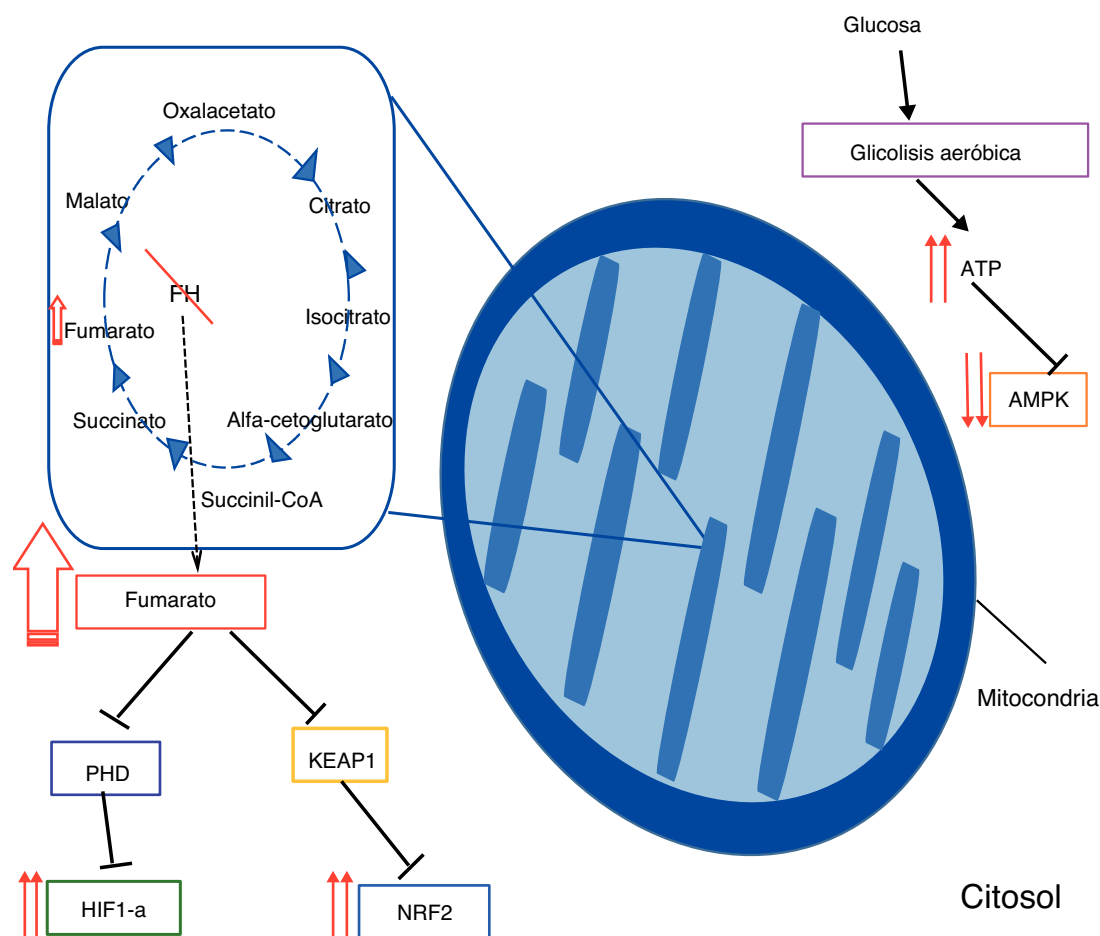


Figura 1 Fisiopatología del HLRCC. Se resaltan en diferentes recuadros los principales mecanismos patológicos que se cree conllevan a la transformación maligna de las células deficientes en *FH*. La acumulación de fumarato entre otras, se relaciona con un cambio en la obtención de energía, que se realiza preferentemente vía glucólisis aeróbica, lo que conlleva un incremento del ATP y una disminución de AMPK. Por otro lado, las altas concentraciones de fumarato implican la inhibición de las proteínas PHD y KEAP1, lo que se traduce en una sobreactivación de las vías de HIF- α y NRF2 respectivamente.

complicado es delinear una relación genotipo-fenotipo clara en esta enfermedad^{2,3,10-12}.

Fisiopatología del síndrome de leiomiomatosis y cáncer renal hereditario

En los pacientes afectados por el síndrome se cree que hay una pérdida casi completa de la actividad de la fumarato hidratasa, lo cual se traduce en una acumulación de fumarato intracelular^{9,13,14} que a su vez genera 4 efectos patológicos principales (fig. 1).

1. Hay una alteración del funcionamiento del ciclo de Krebs y produce un estado de pseudohipoxia, lo que conduce a que se dé el efecto Warburg^{13,14}, que implica que las células tumorales deficientes de *FH* suplen sus requerimientos energéticos mediante glucólisis aeróbica en lugar de utilizar fosforilación oxidativa^{8,15}.
2. Hay un aumento de las concentraciones del hypoxia-inducible factor 1- α (HIF1- α): Las altas

concentraciones de fumarato en el citosol inhiben competitivamente a las enzimas prolyl-hydroxylases (PHD), las que normalmente hidroxilan los residuos de prolina del HIF1- α ⁹, con el fin de que un complejo con actividad ubiquitin ligasa, llamado von Hippel-Lindau protein (pVHL), marque al HIF1- α para degradación¹⁴.

Cuando las PHD se inhiben, el HIF1- α no se degrada apropiadamente y se da una sobreactivación de sus genes blancos que incluyen a platelet-derived growth factor (*PDGF*), glucose transporter 1 (*GLUT1*), vascular endothelial growth factor A (*VEGF*) y transforming growth factor alpha (*TGF- α*) y que se relacionan con procesos de proliferación celular, glucólisis en los tejidos y angiogénesis (fig. 1)^{9,14}.

3. Se produce una succinización aberrante con una mayor activación del nuclear factor erythroid 2-related factor 2 (*NRF2*): La succinización es una reacción favorecida por el exceso de fumarato^{13,16,17}, que durante este proceso es capaz de interactuar con los grupos cisteína sulfhidrido de las proteínas y por medio de una reacción de adición de Michael genera una modificación química

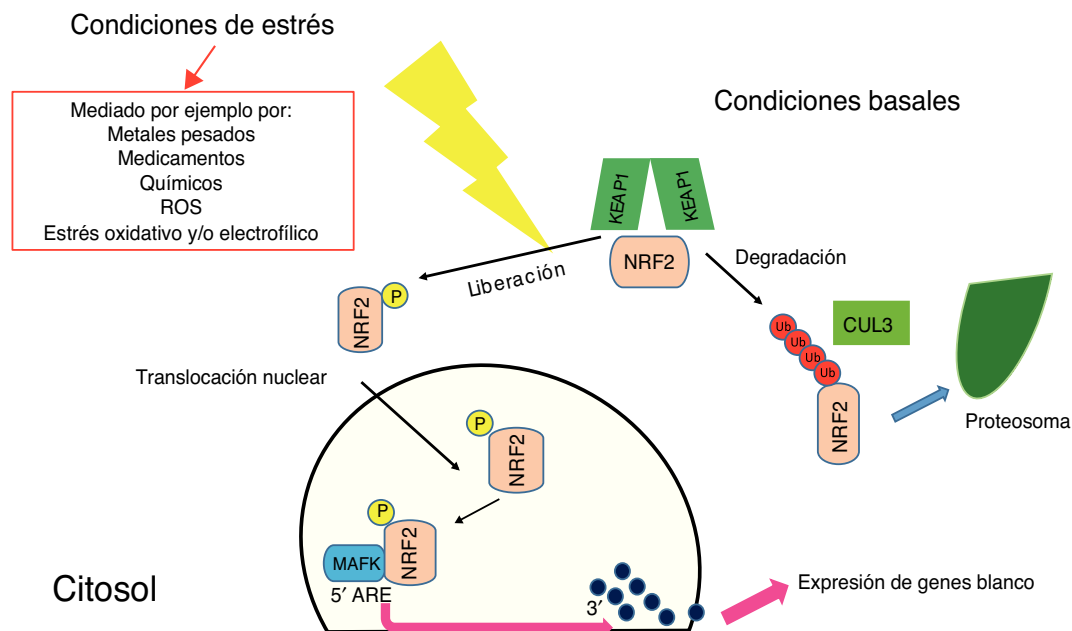


Figura 2 Visión básica de la vía de *NRF2*. En condiciones basales, *NRF2* se encuentra acoplado a KEAP1 y constantemente es degradado por el proteosoma, gracias a la acción de CUL3. Cuando se produce algún tipo de estrés, mediado por diferentes fuentes como las enunciadas en el recuadro, *NRF2* se libera de KEAP1, se fosforila y se transloca al núcleo donde se une al promotor de sus genes blancos, específicamente a un ARE; para ello requiere de la interacción con las proteínas MAFK.

estable llamada 2-succinyl-cysteine (2SC), que altera la estructura proteica e implica una inactivación funcional de la proteína blanco¹³.

La succinización mediada por fumarato tiene entonces como consecuencia directa la inhibición de la Kelch-like ECH-associated protein 1 (KEAP1)¹⁶, principal encargada de la degradación de *NRF2* (2q31), que es un factor de transcripción perteneciente a la familia de cremalleras de leucina¹⁸ y actúa controlando la expresión de un grupo de genes con funciones citoprotectoras, antioxidantes y detoxificantes, los cuales tienen en su promotor un antioxidant response element (ARE) al que *NRF2* se fija¹⁹⁻²¹. El gen que codifica este factor posee 5 exones y produce una proteína de 597 aminoácidos^{19,20}.

En este sentido, la vía de *NRF2* (fig. 2) es inducible y se encarga de proteger a las células frente al daño oxidativo, electrofílico y aquel producido por xenobióticos²⁰.

En condiciones normales, cuando no existe ningún tipo de estrés celular, *NRF2* se encuentra en el citoplasma, sujeto a constante degradación, gracias a la estabilización que sufre cuando se une a KEAP1, proteína que funciona como un adaptador para que Cullin 3 (CUL3) –una ubiquitin ligasa 3– marque a *NRF2* para degradación por el proteosoma (fig. 2)^{19,22}.

En condiciones de estrés, que puede ser iniciado por diferentes daños en la célula (fig. 2), *NRF2* se disocia de KEAP1 y escapa de la degradación¹⁹⁻²² para luego translocarse al núcleo, donde con ayuda de proteínas musculoaponeurotic fibrosarcoma (MAFK), es capaz de unirse al elemento ARE del promotor sus genes blanco¹⁹⁻²³.

La importancia de *NRF2* en la fisiopatología del HLRCC estriba en que se le han atribuido acciones tanto antitumorales como protumorales. Las primeras tienen que ver con que es capaz de inducir vías de citoprotección celular, contra la toxicidad derivada de reactive oxygen

species (ROS), estrés electrofílico, radiación, fármacos y toxinas^{15,21,22,24}. De otra parte, la sobreexpresión de *NRF2* y algunos de sus genes corriente abajo pueden favorecer procesos de malignización celular al aumentar rutas de supervivencia celular^{15,18,24-26}, crecimiento celular^{27,28}, metástasis²⁴ y quimiorresistencia^{24,29,30,31}.

Luego *NRF2* tendría un rol dual en la célula. La actividad basal controlada de este factor de transcripción promovería la homeostasis celular y prevendría la malignización de los tejidos, ya que ayuda contrarrestar el daño en el ADN y a activar rutas de respuesta al estrés celular agudo. Sin embargo, la amplificación patológica de la señal de *NRF2* –como ocurre en el contexto del HLRCC, debido a la succinización de KEAP1– facilitaría la transformación maligna de los tejidos al incrementar procesos protumorales^{20,30,32-34}.

- Se alteran los niveles del sensor energético AMP-activated protein kinase (AMPK) los cuales se encuentran disminuidos, por razones aún no claras del todo¹⁵.

La comprensión de la fisiopatología del HLRCC puede ayudar eventualmente al descubrimiento de mejores quimioterapéuticos³⁵⁻³⁷, que tengan como blancos terapéuticos a algunas de las proteínas ya mencionadas, siendo una de las más prometedoras *NRF2* y algunos de sus genes corriente abajo.

Aspectos clínicos

Leiomiomas cutáneos

Más de un 75% de los afectados (portadores de la mutación en *FH*) pueden presentarlos a una edad promedio de 25 años. Son una serie de lesiones papulares o nodulares, de

color café claro o eritematosas, que se distribuyen preferentemente en dorso, tronco y extremidades. Su diámetro aproximado es 0,4 y 2,5 mm, aunque tienden a aumentar su número y tamaño con la edad^{2,4}.

En la mayoría de los casos los leiomiomas cutáneos son asintomáticos; no obstante, en ocasiones se acompañan de dolor o parestesias en la zona donde se ubiquen^{2,4}. Histológicamente, se reconocen como cúmulos de células musculares lisas, con núcleos ovales alargados⁴.

Leiomiomas uterinos

Son masas fibroides, que cursan con dolor pélvico y sangrados menstruales irregulares. Aparecen en un 90% de las mujeres con el síndrome, entre los 18 y 52 años. Pueden ser causa de histerectomía temprana (antes de los 40 años) y se presentan como lesiones múltiples de un diámetro aproximado de 1-10 cm^{3,38}.

A nivel histológico, se observan células multinucleadas o con un núcleo único alargado. En menos del 1% de los casos, estos leiomiomas pueden malignizarse y convertirse en leiomiomasarcomas uterinos, los cuales presentan una histología atípica^{4,39}.

Cáncer renal papilar tipo 2

También llamado carcinoma renal asociado al HLRCC, es todo tumor con características histológicas papilares tipo 2 que se encuentre en un paciente con mutación de línea germinal en *FH* y sin leiomiomatosis renal; esto de conformidad con la clasificación para tumores del sistema renal del año 2016, de la Organización Mundial para la Salud (OMS) y de la Sociedad Internacional de Patología Urológica (ISUP por sus siglas en inglés)⁴⁰.

Se trata probablemente de la manifestación más devastadora del síndrome. Ocurre en un 10-16% de los afectados, con una edad de diagnóstico entre los 40-44 años y se estima que puede aparecer en un 20% de las familias^{41,42}.

Son tumores unilaterales, dependientes de altas concentraciones de glucosa, con un alto potencial metastásico, por lo que la supervivencia promedio es de 5 años luego del diagnóstico⁴¹⁻⁴³.

Su diagnóstico es casi siempre incidental y basado en el hallazgo de una masa renal en una resonancia magnética nuclear^{42,43}. Empero, estos tumores pueden acompañarse de la triada dolor de espalda, hematuria macroscópica y masa palpable, la cual se registra en un 6-10% de los pacientes con algún tipo de cáncer renal⁴⁴.

Respecto a la histología, los tumores se caracterizan por tener un citoplasma abundante, núcleos grandes y nucléolos prominentes que se encuentran rodeados por un halo claro^{2,4,40,42}.

Otras manifestaciones

Se han descrito además pacientes con: adenomas adrenales corticales, tumores de ducto colector renal, incidentalomas adrenales, cáncer de vejiga, seno, testículo, cistoadenomas de ovario^{42,45}. Asimismo, es común la aparición de quistes renales^{4,46} que pueden ser el primer estadio de carcinogénesis en el tejido renal¹⁶.

Diagnóstico

Inicia por la sospecha clínica y requiere de una historia clínica y un examen físico minucioso^{2,4,43}. Al igual que ocurre en otros trastornos de predisposición a cáncer, resulta relevante hacer énfasis en los antecedentes familiares de por lo menos 3 generaciones, anotando los miembros afectados por tumores renales u otros, leiomiomas cutáneos y/o uterinos; con la respectiva edad de aparición, evolución y síntomas asociados.

En el caso de pacientes afectados por neoplasias, debe además registrarse si esta fue la causa de muerte y a qué edad se produjo la misma.

Si bien se han propuesto una serie de criterios de diagnósticos para esta enfermedad, aún sigue siendo controversial

Tabla 1 Comparación de los criterios diagnósticos propuestos para el síndrome HLRCC en los últimos años

Criterios diagnósticos propuestos por Smit et al. ²	Criterios diagnósticos propuestos por Schmidt et al. ⁴
Criterio mayor Múltiples leiomiomas cutáneos confirmados histopatológicamente	Criterio mayor Múltiples leiomiomas cutáneos con al menos uno confirmado histopatológicamente
Criterios menores Tratamiento quirúrgico por leiomiomas uterinos sintomáticos antes de los 40 años Cáncer renal papilar tipo 2 antes de los 40 años	Criterios menores Leiomioma cutáneo solitario e historia familiar de HLRCC Múltiples leiomiomas uterinos sintomáticos de inicio temprano, antes de los 40 años Inicio temprano de tumores papilares tipo 2 antes de los 40 años
Un familiar en primer grado que tenga alguno de los anteriores criterios	
Diagnostico probable El probando tiene el criterio mayor	Diagnostico definitivo Análisis de mutación para <i>FH</i> positivo
Diagnostico de sospecha El probando tiene al menos 2 criterios menores	

Datos tomados de Smit et al.² (2011) y Schmidt et al.⁴ (2014), respectivamente.

su implementación y no existe un claro consenso sobre los mismos. En la [tabla 1](#) presentamos un paralelo de los criterios propuestos por Smit et al. en el 2011² y luego por Schmidt et al.⁴, en el año 2014.

Llama la atención en estos criterios el que se tome como criterio mayor la presencia de leiomiomas cutáneos; que si bien son la manifestación más frecuente en los afectados, puede ser una de las más ambiguas, y es que de acuerdo con nuestra experiencia este tipo de lesiones cutáneas son difíciles de caracterizar, a menudo pueden pasar desapercibidas y en ocasiones simplemente estar ausentes^{5,11}.

Aunado a lo anterior, el que los leiomiomas uterinos sean per se algo común en la población femenina general y que el cáncer renal papilar tipo 2 se evidencie en menos del 20% de los pacientes, contribuye a lo que Smit y otros^{2,47} denominan como el subdiagnóstico del HLRCC. Subdiagnóstico que solo puede contrarrestarse con un adecuado conocimiento del síndrome y sus particularidades, no solo por parte de los médicos especialistas, sino también por los médicos de atención primaria que son el contacto inicial de los pacientes con los servicios de salud y quienes pueden tomar la decisión de remitir a un individuo.

De igual forma, el papel de los patólogos es vital^{48,49}, pues del reconocimiento de la morfología única que tienen los tumores renales papilares tipo 2 y los leiomiomas tanto cutáneos como uterinos depende en gran medida el diagnóstico definitivo de un paciente⁵⁰. Con el fin de mejorar esta interpretación histopatológica y a partir de lo hallado por Bardella et al.¹³, se ha intentado con buenos resultados la inmunohistoquímica del 2SC como biomarcador de mutación en *FH*; la versatilidad de esta

técnica permite que sea aplicable tanto a biopsias de tejido renal^{13,51}, como cutáneo^{52,53} y uterino^{50,54}; no obstante aún no está disponible en el ámbito clínico.

Pero, lejos de si se cumplen o no los criterios diagnósticos, o de si existe confirmación histológica, todo paciente con clínica sugestiva de HLRCC requiere remisión a genética, entre otras causas para iniciar los estudios moleculares confirmatorios y descartar otros diferenciales.

Diagnóstico genético y seguimiento

Se debe iniciar siempre con una secuenciación completa del gen *FH*, abordaje que puede detectar más del 90% de los casos^{2,4}. Ante un resultado negativo, pero una alta sospecha clínica, se optará por implementar un análisis de deleciones/duplicaciones, el cual puede realizarse con la ayuda de un multiplex ligation-dependent probe amplification (MLPA)⁵⁵, una reacción en cadena de la polimerasa (PCR) cuantitativa o una hibridación genómica comparativa^{2,4,56}. Todas estas técnicas se encuentran disponibles en nuestro país.

La confirmación molecular es absolutamente esencial para brindar una adecuada asesoría genética a las familias, y permite la implementación de un plan de seguimiento para los portadores de la mutación^{2,4,42} de acuerdo a la edad de diagnóstico ([fig. 3](#)); que puede ser inclusive antes de los 8 años de edad⁵⁷ como lo estipula la organización HLRCC Alliance⁵⁸. De manera que, en menores de 8 años de edad se debe realizar una concienzuda búsqueda de masas abdominales con el fin de identificar tumores renales u otros, por

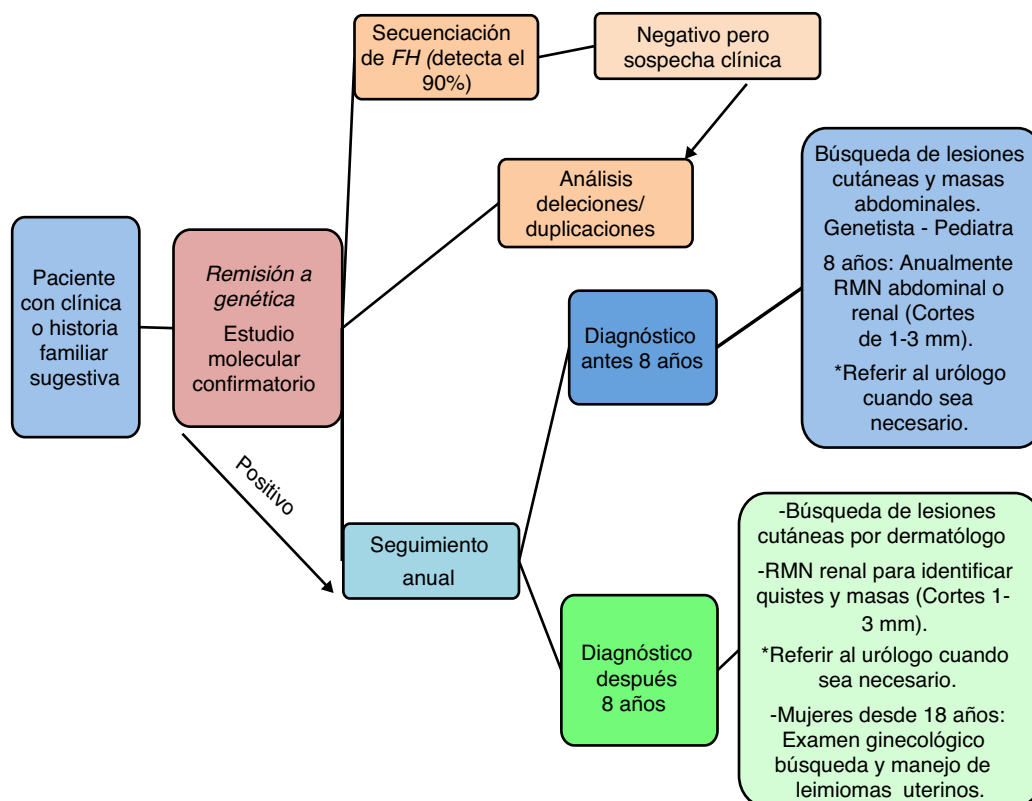


Figura 3 Flujograma de los puntos cruciales en el diagnóstico y seguimiento de pacientes con el síndrome HLRCC.

parte del genetista y/o pediatra; la resonancia magnética nuclear renal se programará anualmente^{42,58,59}. En mayores de 8 años, además de una activa vigilancia frente a tumores renales, se debe descartar la presencia de leiomiomas cutáneos y, en mujeres, la de leiomiomas uterinos a partir de los 18 años de edad, momento en el que deben referirse a ginecología⁵⁸. En cualquier caso, la resonancia magnética nuclear renal debe hacerse teniendo en cuenta que los cortes usados durante el procedimiento deben oscilar entre 1 y 3 mm⁵⁸, esto debido a que las masas renales aún cuando son muy pequeñas pueden asociarse a metástasis, por lo que es absolutamente relevante su identificación temprana. Ante el hallazgo de un tumor renal, la interconsulta con urología es prioritaria, con el fin de iniciar lo más rápido posible el manejo y se recomienda la realización de una tomografía computarizada abdominal complementaria para delinear los márgenes del tumor⁴².

Tratamiento

El manejo debe ser por parte de un equipo multidisciplinario⁶⁰, que incluya genetista, dermatólogo, ginecólogo, urólogo y oncólogo.

En el caso de los leiomiomas cutáneos, generalmente se da un tratamiento sintomático del dolor y las parestesias asociadas, con medicamentos como gabapentina, nifedipino y nitroglicerina⁴. La remoción quirúrgica está indicada para lesiones únicas, y ante formas múltiples se prefieren las terapias con crioterapia, electrocoagulación o ablación láser^{42,61,62}. Habrá que tener en cuenta que en un 50% de los casos, estas lesiones pueden recurrir⁶⁰.

Respecto a los leiomiomas uterinos, es el ginecólogo el que de acuerdo a la gravedad de la sintomatología evalúa la necesidad de iniciar anticonceptivos orales para mejorar el sangrado y el dolor pélvico, de realizar un abordaje conservador con miomectomía o de efectuar una histerectomía en casos graves^{2-4,8}.

En cuanto a los tumores renales papilares tipo 2, dada su agresividad inclusive cuando son menores a 1 cm, requieren siempre de tratamiento quirúrgico, que puede ser nefrectomía parcial o total, más linfadenectomía retroperitoneal⁴² seguida de quimioterapia con bevacizumab y erlotinib⁴.

Discusión

El síndrome HLRCC es una enfermedad rara, que cursa con leiomiomas cutáneos y uterinos, así como con tumores renales papilares tipo 2, estos últimos muy agresivos y de pobre pronóstico, que pueden aparecer inclusive antes de los 8 años de edad^{42,57}.

Se trata de una enfermedad que se genera por mutaciones de línea germinal en el gen *FH*, que produce la proteína fumarato hidratasa, la cual posee un rol esencial en el ciclo de Krebs, durante la conversión de fumarato en malato¹⁴. Actualmente la hipótesis más aceptada, respecto al porqué se genera la transformación maligna de los tejidos en los afectados, gira en torno a la noción de que es la concentración excesiva de fumarato en la célula la responsable de la sobreactivación de los genes corriente abajo de los factores de transcripción HIF-1a y *NRF2*¹⁵; siendo este último uno de los investigados hoy en día por el potencial rol que tendrían

algunos de los genes de su vía, como biomarcadores⁶³ y blancos terapéuticos^{64,65} en los afectados por el cáncer renal, donde se hace necesario encontrar nuevas formas de tratamiento que logren mejorar la supervivencia.

Respecto al diagnóstico, este es de sospecha y se precisa siempre una confirmación molecular adecuada⁶⁶, por lo que es primordial la evaluación por un genetista.

Asimismo, es necesario un equipo multidisciplinario que trabaje mancomunadamente, para realizar un adecuado seguimiento y tratamiento, que en el caso de los leiomiomas cutáneos y uterinos es principalmente sintomático⁴.

Mención especial merece el tratamiento de los tumores renales, ya que a diferencia de otros síndromes de predisposición a cáncer, en el HLRCC no se aplica la «regla de los 3 cm» para realizar una resección tumoral, ya que las neoplasias exhibidas por los pacientes tienen un crecimiento muy rápido con metástasis asociada, por lo que ante cualquier masa renal, el manejo es quirúrgico y no se recomienda una conducta expectante^{42,67}. Por otro lado, dado que se trata de tumores unilaterales, la nefrectomía radical puede estar indicada cuando se sospecha que aún con márgenes amplios de resección y linfadenectomía retroperitoneal una nefrectomía parcial no será curativa⁴². Y es que, en términos generales, los tumores renales asociados al HLRCC tienen un comportamiento muchísimo más agresivo que los relacionados con enfermedad de von Hippel Lindau o síndrome Birt-Hogg-Dubé⁴².

Finalmente, resulta importante mencionar que si bien el HLRCC es una enfermedad muy poco frecuente, de la que inclusive no se cuenta con datos de incidencia o prevalencia⁴⁷ y que no ha sido objeto de estudio en Colombia u otros países de Latinoamérica –donde creemos que la primera familia reportada es aquella descrita por nuestro grupo en el año 2016⁵– es ilógico pensar que no existan otros individuos afectados en el país. Máxime, si tenemos en cuenta el subdiagnóstico de este trastorno, ampliamente comentado por algunos autores^{2,47} y que puede deberse al desconocimiento del síndrome como tal, por parte de los médicos de atención primaria y especialistas, que no reconocen los leiomiomas cutáneos y no asocian los leiomiomas uterinos de inicio temprano con un trastorno hereditario. De igual manera, el hecho de que los tumores renales papilares tipo 2 aparezcan solo en el 10-16% de los afectados, y que a veces sean difíciles de caracterizar histológicamente, solo empeora el escenario. Así que, conocer las peculiaridades clínicas y moleculares de este síndrome es fundamental para el reconocimiento y manejo de los afectados, quienes sufren enormemente por la falta de un diagnóstico y tratamiento certeros.

Conclusiones

El síndrome HLRCC es una enfermedad caracterizada por la presencia de leiomiomas cutáneos, uterinos y cáncer renal papilar tipo 2. Los pacientes y sus familias se benefician de una intervención temprana, una asesoría genética integral y del manejo por parte de un equipo multidisciplinario. Es un trastorno bastante raro, pero en el que no puede descartarse un subdiagnóstico, que solo puede vencerse aumentando el conocimiento de este síndrome en los médicos generales y especialistas.

Conflicto de intereses

Las autoras declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Agradecimientos

Al doctor Carlos Arturo Florido Caicedo, director del Departamento de Morfología de la Universidad Nacional de Colombia, por toda su ayuda en la consecución de este trabajo y por su especial colaboración en la creación de las figuras presentadas.

Bibliografía

1. Reed WB, Walker R, Horowitz R. Cutaneous leiomyomata with uterine leiomyomata. *Acta Dermatovenereol.* 1973;53:409–16.
2. Smit DL, Mensenkamp AR, Badeloe S, Breuning MH, Simon MEH, van Spaendonck KY, et al. Hereditary leiomyomatosis and renal cell cancer in families referred for fumarate hydratase germline mutation analysis. *Clin Genet.* 2011;79:49–59.
3. Toro JR, Nickerson ML, Wei M-H, Warren MB, Glenn GM, Turner ML, et al. Mutations in the fumarate hydratase gene cause hereditary leiomyomatosis and renal cell cancer in families in North America. *Am J Hum Genet.* 2003;73:95–106.
4. Schmidt LS, Linehan WM. Hereditary leiomyomatosis and renal cell carcinoma. *Int J Nephrol Renovasc Dis.* 2014;7:253–60.
5. Arenas Valencia C, Rodríguez López ML, Cardona Barreto AY, Garavito Rodríguez E, Arteaga Díaz CE. Hereditary leiomyomatosis and renal cell cancer syndrome: Identification and clinical characterization of a novel mutation in the *FH* gene in a Colombian family. *Fam Cancer.* 2016;16:117–22.
6. Launonen V, Vierimaa O, Kiuru M, Isola J, Roth S, Pukkala E, et al. Inherited susceptibility to uterine leiomyomas and renal cell cancer. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2001;98:3387–92.
7. Tomlinson IP, Alam NA, Rowan AJ, Barclay E, Jaeger EE, Kelsell D, et al. Germline mutations in *FH* predispose to dominantly inherited uterine fibroids, skin leiomyomata and papillary renal cell cancer. *Nat Genet.* 2002;30:406–10.
8. Linehan W, Marston, Rouault Tracey A. Molecular pathways: Fumarate hydratase-deficient kidney cancer - Targeting the warburg effect in cancer. *Clin Cancer Res.* 2013;19:3345–52.
9. Sudarshan S, Linehan WM, Neckers L. HIF and fumarate hydratase in renal cancer. *Br J Cancer.* 2007;96:403–7.
10. Wei M-H, Toure O, Glenn GM, Pithukpakorn M, Neckers L, Stolle C, et al. Novel mutations in *FH* and expansion of the spectrum of phenotypes expressed in families with hereditary leiomyomatosis and renal cell cancer. *J Med Genet.* 2006;43:18–27.
11. Kuwada M, Chihara Y, Lou Y, Torimoto K, Kagebayashi Y, Tamura K, et al. Novel missense mutation in the *FH* gene in familial renal cell cancer patients lacking cutaneous leiomyomas. *BMC Res Notes.* 2014;7:203.
12. Vahteristo P, Koski TA, Näätsaari L, Kiuru M, Karhu A, Herva R, et al. No evidence for a genetic modifier for renal cell cancer risk in HLRCC syndrome. *Fam Cancer.* 2010;9:245–51.
13. Bardella C, El-Bahrawy M, Frizzell N, Adam J, Ternette N, Hatipoglu E, et al. Aberrant succination of proteins in fumarate hydratase-deficient mice and HLRCC patients is a robust biomarker of mutation status. *J Pathol.* 2011;225:4–11.
14. Ooi A, Furge KA. Fumarate hydratase inactivation in renal tumors: HIF1 α NRF2, and «cryptic targets» of transcription factors. *Chin J Cancer.* 2012;31:413–20.
15. Adam J, Hatipoglu E, O'Flaherty L, Ternette N, Sahgal N, Lockstone H, et al. Renal cyst formation in *Fh1*-deficient mice is independent of the *Hif/Phd* pathway: Roles for fumarate in KEAP1 succination and Nrf2 signaling. *Cancer Cell.* 2011;20:524–37.
16. Nagai R, Brock JW, Blatnik M, Baatz JE, Bethard J, Walla MD, et al. Succination of protein thiols during adipocyte maturation: A biomarker of mitochondrial stress. *J Biol Chem.* 2007;282:34219–28.
17. Blatnik M, Frizzell N, Thorpe SR, Baynes JW. Inactivation of glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase by fumarate in diabetes: Formation of S-(2-succinyl)cysteine, a novel chemical modification of protein and possible biomarker of mitochondrial stress. *Diabetes.* 2008;57:41–9.
18. Niture SK, Kaspar JW, Shen J, Jaiswal AK. Nrf2 signaling and cell survival. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2010;244:37–42.
19. Maher J, Yamamoto M. The rise of antioxidant signaling—The evolution and hormetic actions of Nrf2. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2010;244:4–15.
20. Kansanen E, Kuosmanen SM, Leinonen H, Levonen A-L. The Keap1-Nrf2 pathway: Mechanisms of activation and dysregulation in cancer. *Redox Biol.* 2013;1:45–9.
21. Hayes JD, McMahon M. NRF2 and KEAP1 mutations: Permanent activation of an adaptive response in cancer. *Trends Biochem Sci.* 2009;34:176–88.
22. Niture SK, Khatri R, Jaiswal AK. Regulation of Nrf2—An update. *Free Radic Biol Med.* 2014;66:36–44.
23. Suzuki T, Motohashi H, Yamamoto M. Toward clinical application of the Keap1-Nrf2 pathway. *Trends Pharmacol Sci.* 2013;34:340–6.
24. Gañán-Gómez I, Wei Y, Yang H, Boyano-Adánez MC, García-Manero G. Oncogenic functions of the transcription factor Nrf2. *Free Radic Biol Med.* 2013;65:750–64.
25. Niture SK, Jaiswal AK. Nrf2-induced antiapoptotic Bcl-xL protein enhances cell survival and drug resistance. *Free Radic Biol Med.* 2013;57:119–31.
26. Jayakumar S, Pal D, Sandur SK. Nrf2 facilitates repair of radiation induced DNA damage through homologous recombination repair pathway in a ROS independent manner in cancer cells. *Mutat Res.* 2015;779:33–45.
27. Homma S, Ishii Y, Morishima Y, Yamadori T, Matsuno Y, Hara-guchi N, et al. Nrf2 enhances cell proliferation and resistance to anticancer drugs in human lung cancer. *Clin Cancer Res.* 2009;15:3423–32.
28. Geismann C, Arlt A, Sebens S, Schäfer H. Cytoprotection «gone astray»: Nrf2 and its role in cancer. *Onco Targets Ther.* 2014;7:1497–518.
29. Zhou S, Ye W, Shao Q, Zhang M, Liang J. Nrf2 is a potential therapeutic target in radioresistance in human cancer. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2013;88:706–15.
30. Hayden A, Douglas J, Sommerlad M, Andrews L, Gould K, Hussain S, et al. The Nrf2 transcription factor contributes to resistance to cisplatin in bladder cancer. *Urol Oncol Semin Orig Investig.* 2014;32:806–14.
31. Banerjee P, Basu A, Wegiel B, Otterbein LE, Mizumura K, Gas-ser M, et al. Heme oxygenase-1 promotes survival of renal cancer cells through modulation of apoptosis- and autophagy-regulating molecules. *J Biol Chem.* 2012;287:32113–23.
32. Taguchi K, Motohashi H, Yamamoto M. Molecular mechanisms of the Keap1-Nrf2 pathway in stress response and cancer evolution. *Genes Cells.* 2011;16:123–40.
33. Sporn MB, Liby KT. NRF2 and cancer: The good, the bad and the importance of context. *Nat Rev Cancer.* 2012;12:564–71.
34. Xiang M, Namani A, Wu S, Wang X. Nrf2: Bane or blessing in cancer? *J Cancer Res Clin Oncol.* 2014;140:1251–9.
35. Linehan WM, Pinto PA, Bratslavsky G, Pfaffenroth E, Merino M, Vocke CD, et al. Hereditary kidney cancer: Unique opportunity for disease-based therapy. *Cancer.* 2009;115 10 Suppl: 2252–61.
36. Rosner I, Bratslavsky G, Pinto PA, Linehan WM. The clinical implications of the genetics of renal cell carcinoma. *Urol Oncol.* 2009;27:131–6.

37. Linehan WM, Bratslavsky G, Pinto PA, Schmidt L, Neckers L, Bot-taro DP, et al. Molecular diagnosis and therapy of kidney cancer. *Annu Rev Med.* 2010;61:329–43.
38. Aaltonen LA, Tolvanen J, Uimari O, Ryyanen M, Vahte-risto P. Strong family history of uterine leiomyomatosis warrants fumarate hydratase mutation screening. *Hum Reprod.* 2012;27:1865–9.
39. Wang C, Tetzlaff M, Hick R, Duvic M. Reed syndrome presenting with leiomyosarcoma. *JAAD Case Reports.* 2015;1:150–2.
40. Montironi R, Cheng L, Scarpelli M, Lopez-beltran A, Moch H, Cubilla AL, et al. The 2016 WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs — Part A: Renal penile, and testicular tumours. *Eur Urol.* 2016;70:93–105.
41. Verine J, Pluvinage A, Bousquet G, Lehmann-Che J, de Bazelaire C, Soufir N, et al. Hereditary renal cancer syndromes: An update of a systematic review. *Eur Urol.* 2010;58:701–10.
42. Menko FH, Maher ER, Schmidt LS, Middleton LA, Aittomäki K, Tomlinson I, et al. Hereditary leiomyomatosis and renal cell cancer (HLRCC): Renal cancer risk, surveillance and treatment. *Fam Cancer.* 2014;13:637–44.
43. Alam NA, Rowan AJ, Wortham NC, Pollard PJ, Mitchell M, Tyrer JP, et al. Genetic and functional analyses of FH mutations in multiple cutaneous and uterine leiomyomatosis, hereditary leiomyomatosis and renal cancer, and fumarate hydratase defi-ciency. *Hum Mol Genet.* 2003;12:1241–52.
44. Ljungberg B, Bensalah K, Canfield S, Dabestani S, Hofmann F, Hora M, et al. EAU guidelines on renal cell carcinoma: 2014 update. *Eur Urol.* 2015;67:913–24.
45. Lehtonen HJ, Kiuru M, Ylisaukko-Oja SK, Salovaara R, Herva R, Koivisto PA, et al. Increased risk of cancer in patients with fumarate hydratase germline mutation. *J Med Genet.* 2006;43:523–6.
46. Ristau BT, Kamat SN, Tarin TV. Abnormal cystic tumor in a patient with hereditary leiomyomatosis and renal cell cancer syndrome: Evidence of a precursor lesion? *Case Rep Urol.* 2015;2015:1–5.
47. Alam NA, Barclay E, Rowan AJ, Tyrer JP, Calonje E, Manek S, et al. Clinical features of multiple cutaneous and uterine leiomyomatosis: An underdiagnosed tumor syndrome. *Arch Dermatol.* 2005;141:199–206.
48. Vanharanta S, Pollard PJ, Lehtonen HJ, Paivi L, Sjo-berg J, Leminen A, et al. Distinct expression profile in fumarate-hydratase-deficient uterine fibroids. *Hum Mol Genet.* 2006;15:97–103.
49. Koop RP, Stratton KL, Glogowski E, Schrader KA, Rau-Murthy R, Russo P, et al. Utility of prospective pathologic evaluation to inform clinical genetic testing for hereditary leiomyoma-tosis and renal cell carcinoma. *Cancer.* 2017. Disponible en: doi:10.1002/cncr.30605. [consultado 12 Mar 2017].
50. Alsolami S, El-bahrawy M, Kalloger SE, AlDaoud N, Pathak TB, Chung CT, et al. Current morphologic criteria perform poorly in identifying hereditary leiomyomatosis and renal cell carcinoma syndrome-associated uterine leiomyomas. *Int J Gynecol pathol.* 2014;33:560–7.
51. Chen YB, Brannon AR, Toubaji A, Dudas ME, Won HH, Al-Ahmadie HA, et al. Hereditary leiomyomatosis and renal cell carci-noma syndrome-associated renal cancer: Recognition of the syndrome by pathologic features and the utility of detecting aberrant succination by immunohistochemistry. *Am J Surg Pat-hol.* 2014;38:627–37.
52. Buelow B, Cohen J, Nagymanyoki Z, Frizzell N, Joseph N, McCal-mont T, et al. Immunohistochemistry for 2-succinocysteine (2SC) and fumarate hydratase (FH) in cutaneous leiomyomas may aid in identification of patients with HLRCC (hereditary leiomyomatosis and renal cell carcinoma syndrome). *Am J Surg Pathol.* 2016;40:982–8.
53. Llamas-Velasco M, Requena L, Adam J, Frizzell N, Hartmann A, Mentzel T. Loss of fumarate hydratase and aberrant pro-tein succination detected with S-(2-succino)-cysteine staining to identify patients with multiple cutaneous and uterine leiomyomatosis and hereditary leiomyomatosis and renal cell cancer syndrome. *Am J Dermatopathol.* 2016;38:887–91.
54. Joseph NM, Solomon DA, Frizzell N, Rabban JT, Zaloudek C, Garg K. Morphology and immunohistochemistry for 2SC and FH aid in detection of fumarate hydratase gene aberrations in uterine leiomyomas from young patients. *Am J Surg Pathol.* 2015;39:1529–39.
55. Ahvenainen T, Lehtonen HJ, Lehtonen R, Vahteristo P, Aittomaki K, Baynam G, et al. Mutation screening of fumarate hydratase by multiplex ligation-dependent probe amplification: detection of exonic deletion in a patient with leiomyomatosis and renal cell cancer. *Cancer Genet Cytogenet.* 2008;183:1–6.
56. Vocke CD, Ricketts CJ, Merino MJ, Srinivasan R, Metwalli AR, Middleton LA, et al. Comprehensive genomic and phenotypic characterization of germline FH deletion in hereditary leiomyo-matosis and renal cell carcinoma (HLRCC). *Genes Chromosomes Cancer.* 2017. Disponible en: doi:10.1002/gcc.22452. [consul-tado 12 Mar 2017].
57. Alrashdi I, Levine S, Paterson J, Saxena R, Patel SR, Depani S, et al. Hereditary leiomyomatosis and renal cell carcinoma: Very early diagnosis of renal cancer in a paediatric patient. *Fam Cancer.* 2010;9:239–43.
58. HLRCC Family Alliance. The HLRCC handbook. En: HLRCC Family Alliance. 2013 [citado 12 Dic 2016]. Disponible en: <http://www.hlrccinfo.org/handbook/HLRCC->
59. Lattouf JB, Pautler SE, Reaume MN, Kim RH, Care M, Green J, et al. Structured assessment and followup for patients with hereditary kidney tumour syndromes. *Can Urol Assoc J.* 2016;10:E214–22.
60. Choudhary S, McLeod M, Torchia D, Romanelli P. Multiple cuta-neous and uterine leiomyomatosis syndrome: A review. *J Clin Aesthet Dermatol.* 2013;6:16–21.
61. Christenson LJ, Smith K, Arpey CJ. Treatment of multiple cuta-neous leiomyomas with CO2 laser ablation. *Dermatol Surg.* 2000;26:319–22.
62. Michajłowski I, Błażewicz I, Karpinsky G, Sobjanek M, Nowicki R. Successful treatment of multiple cutaneous leiomyomas with carbon dioxide laser ablation. *Postępy Dermatol Alergol.* 2015;32:480–2.
63. Ooi A, Wong J, Petillo D, Roossien D, Perrier-trudova V, Whitten D, et al. An antioxidant response phenotype shared between hereditary and sporadic type 2 papillary renal cell carcinoma. *Cancer Cell.* 2011;20:511–23.
64. Sourbier C, Ricketts CJ, Matsumoto S, Crooks DR, Liao P-J, Mannes PZ, et al. Targeting ABL1-mediated oxidative stress adaptation in fumarate hydratase-deficient cancer. *Cancer Cell.* 2014;26:840–50.
65. MacLeod AK, Acosta-jimenez L, Coates PJ, McMahon M, Carey FA, Honda T, et al. Aldo-keto reductases are biomarkers of NRF2 activity and are co-ordinately overexpressed in non-small cell lung cancer. *Br J Cancer.* 2016;115:1530–9.
66. Tan RY, Walsh M, Howard A, Winship I. Multiple cutaneous leiomyomas leading to discovery of novel splice mutation in the fumarate hydratase gene associated with HLRCC. *Australas J Dermatol.* 2017. Disponible en: doi: 10.1111/ajd.12605. [con-sultado 12 Mar 2017].
67. Kamai T, Abe H, Arai K, Murakami S, Sakamoto S, Kaji Y, et al. Radical nephrectomy and regional lymph node dissection for locally advanced type 2 papillary renal cell carcinoma in an at-risk individual from a family with hereditary leiomyomatosis and renal cell cancer: A case report. *BMC Cancer.* 2016;16:2–10.