

Hereditární leiomyomatóza a renální karcinom – HLRCC / Mnohočetná kožní a děložní leiomyomatóza – MCUL

Hereditary Leiomyomatosis and Renal Cell Cancer – HLRCC / Multiple Cutaneous and Uterine Leiomyomatosis – MCUL

Plevová P.^{1,2}, Hladíková A.¹, Tesařová M.³

¹ Oddělení lékařské genetiky, Fakultní nemocnice Ostrava

² Lékařská fakulta Ostravské univerzity v Ostravě

³ Klinika dětského a dorostového lékařství, 1. LF UK a VFN v Praze

Souhrn

Hereditární leiomyomatóza a renální karcinom / mnohočetná kožní a děložní leiomyomatóza je relativně vzácné autozomálně dominantně dědičné onemocnění s predispozicí k tvorbě mnohočetných kožních a děložních leiomyomů a renálního karcinomu, nejčastěji papilárního karcinomu II. typu. Jeho příčinou jsou zárodečné mutace genu *FH* pro fumaráthydratázu. K vyhledávání přenašečů zárodečné mutace v genu *FH* lze využít stanovení aktivity fumaráthydratázy v lymfocytech s následnou mutační analýzou genu *FH* u jedinců se sníženou aktivitou enzymu. Osoby s touto diagnózou by měly být sledovány s ohledem na výskyt příslušných onemocnění. Léčba renálního karcinomu u tohoto syndromu by měla být radikální s ohledem na jeho agresivní povahu.

Klíčová slova

leiomyomatóza kožní – leiomyomatóza děložní – renální karcinom – fumaráthydratáza – gen *FH* – hereditární nádorové syndromy

Summary

Hereditary leiomyomatosis and renal cell cancer / multiple cutaneous and uterine leiomyomatosis is a relatively rare autosomal dominant condition which predisposes to the development of cutaneous and uterine leiomyomas and early-onset renal cell carcinoma, typically papillary carcinoma type II. It is caused by germline mutations in the *FH* gene encoding the fumarate hydratase enzyme. The test of fumarate hydratase activity in lymphocytes may be used as a screening method with subsequent mutation analysis of the *FH* gene in persons with reduced enzyme activity. Persons with this syndrome should be followed to detect any occurrence of these diseases. Treatment of renal cancer associated with the hereditary leiomyomatosis and renal cell cancer syndrome should be radical with respect to its aggressive nature.

Key words

cutaneous leiomyomatosis – uterine leiomyomatosis – renal cancer – fumarate hydratase – *FH* gene – hereditary cancer syndromes

Zodpovědné geny: *FH* (fumaráthydratáza, fumaráza), lokalizace na 1q42.3–43.

Typ dědičnosti: autozomálně dominantní.

Genetické testování indikuje klinický genetik.

Pracoviště poskytující analýzu genu a stanovení aktivity enzymu v ČR

(pracovník odpovědný za analýzu genu):

1. Laboratoř pro studium mitochondriálních poruch, Klinika dětského a dorostového lékařství 1. LF UK a VFN v Praze (Ing. Markéta Tesařová, Ph.D., e-mail: mitolab@lf1.cuni.cz, marketa.tesarova@lf1.cuni.cz)

2. ÚBLG FN v Motole (MUDr. Anna Křepelová, CSc., e-mail: anna.krepelova@fnmotol.cz)

Práce byla podpořena projektem ESF Operačním programem Vzdělávání pro konkurenceschopnost CZ.1.07/2.3.00/20.0040.

This study was supported by ESF Operational program Education for Competitiveness OP (ECOP) CZ.1.07/2.3.00/20.0040.

Autoři deklarují, že v souvislosti s předmětem studie nemají žádné komerční zájmy.

The authors declare they have no potential conflicts of interest concerning drugs, products, or services used in the study.

Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zaslané do biomedicínských časopisů.

The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE "uniform requirements" for biomedical papers.



MUDr. Pavlína Plevová, Ph.D.

Oddělení lékařské genetiky

Fakultní nemocnice Ostrava

tř. 17. listopadu 1790

708 52 Ostrava 8

e-mail: pavlina.plevova@volny.cz

Obdrženo/Submitted: 15. 5. 2012

Přijato/Accepted: 26. 5. 2012

Charakteristika syndromu

Fumaráthydratáza (též fumaráza) je enzym, který katalyzuje konverzi fumarátu na malát. Vyskytuje se ve dvou formách, mitochondriální a cytozolické. Mitochondriální izoenzym je součástí Krebsova cyklu a cytozolický se podílí na přeměně fumarátu uvolňovaného při metabolismu aminokyselin a nukleotidů. Gen *FH* je také nádorový supresorový gen, u něhož ztráta zdravé, divoké alely je „druhým zásahem“ obdobně jako u klasické ztráty heterozygotnosti [1,2]. Mutace genu *FH* mohou být příčinou dvou různých onemocnění. Jednak autozomálně dominantně dědičného syndromu hereditární leiomyomatózy a renálního karcinomu/mnohočetné kožní a děložní leiomyomatózy (HLRCC/MUCL, ke vzniku onemocnění postačuje mutace jedné alely genu) a dále vzácného autozomálně recesivně dědičného deficitu fumaráthydratázy neboli fumarové acidurie (ke vzniku onemocnění je nutná mutace obou alel genu), závažného metabolického onemocnění, které se projevuje hypotonií, encephalopatií, psychomotorickou retardací a obvykle smrtí během prvních několika let života [3–5]. Spektrum mutací detekovaných u deficitu fumaráthydratázy se liší od mutací nalézáných u syndromu HLRCC/MUCL. V souvislosti se syndromem HLRCC/MUCL bylo popsáno přibližně 75 různých mutací v průběhu celého genu *FH* včetně missense a nonsense mutací, mutací s posunem čtecího rámce, sestřihových mutací, delecí celého genu nebo jednotlivých exonů. Nebyla pozorována jednoznačná korelace mezi genotypem a fenotypem [6]. U rodičů pacientů s deficitem fumaráthydratázy byly zcela vzácně popsány leiomyomy [7], avšak prozatím u nich nebyl nikdy popsán maligní fenotyp [5].

Hereditární leiomyomatóza a renální karcinom neboli Reedův syndrom (popsán Reedem et al v roce 1973 [8]) je relativně vzácné autozomálně dominantně dědičné onemocnění s predispozicí k tvorbě mnohočetných kožních a děložních leiomyomů a renálního karcinomu. Kožní leiomyomy jsou benigní tumory vznikající z drobných svalů kolem vlasových folikulů a vyskytují se u více než 80 % pacientů

s HLRCC/MUCL [9,10]. K rozvoji mnohočetných kožních leiomyomů dochází typicky ve třetí dekádě života (průměrně od 25. roku života). Nejčastěji vznikají kožní léze v oblasti horních končetin, ale popisuje se i lokalizace na trupu, tváři a dolních končetinách. Se zvyšujícím se věkem jich přibývá. U některých osob se leiomyomy nevyvinou vůbec nebo jen v malém počtu, ale mají tendenci růst. Myomy dělohy jsou obecně v populaci velmi časté, avšak u žen se syndromem hereditární leiomyomatózy a karcinomu ledviny/mnohočetné kožní a děložní myomatózy vznikají v mladším věku než v obecné populaci (věk manifestace děložních myomů je 18–50 let, průměrně 30 let), bývají mnohočetné a větší než myomy sporadické. Je zde také riziko vzniku kožních a děložních leiomyosarkomů. Kožní leiomyosarkomy jsou popisovány u 1–2 % pacientů s HLRCC/MUCL [10,11]. Podle jedné studie 1,5 % patientek s nesyndromickým kožním leiomyosarkomem neslo mutaci v genu *FH* [12]. U přibližně 15–20 % pacientů se syndromem HLRCC/MUCL dojde k rozvoji karcinomu ledviny [6,7,10,11, 13–16]. Histologicky se většinou jedná o papilární karcinom II. typu, avšak byly pozorovány také karcinomy jiných histologických typů, např. karcinomy z buněk sběrného kanálku, sarkomatoidní, onkocytické, tubulopapilární, renální karcinomy z jasných buněk a také Wilmsov tumor [6,9,11,17]. Papilární renální karcinom II. typu, „eozinofilní“, je méně častou variantou papilárního karcinomu s odlišnou histologickou strukturou a genetickými charakteristikami [18]. Obvykle bývá unilaterální a velmi agresivní, s vysokým metastatickým potenciálem [19]. Ojediněle byl popsán i bilaterální nádor v souvislosti s HLRCC/MUCL [17,20]. Průměrný věk diagnózy renálního karcinomu u HLRCC/MUCL je přibližně 43–44 let [1,5,10], byly popsány případy dětí mladších 18 let s tímto onemocněním [21,22].

Onemocnění HLRCC/MUCL je charakterizováno značnou fenotypovou variabilitou. Mohou být přítomny mnohočetné kožní leiomyomy, ojedinělý kožní leiomyom nebo se kožní léze nemusí vyvinout vůbec, renální tumor je diagnostikován jen u části ne-

mocných, děložní myomy mohou, ale nemusí být přítomny. Variabilita exprese fenotypových znaků se popisuje i u jedinců v rámci jedné rodiny [11]. U většiny pacientů se onemocnění manifestuje nejprve mnohočetnými kožní leiomyomy. V literatuře je rovněž popsána rodina s mutací genu *FH* s familiárním výskytem izolované pouze karcinomu ledviny bez nálezu kožních nebo děložních leiomyomů [5]. Anekdoticky jsou u pacientů s HLRCC/MUCL popisována i jiná nádorová onemocnění, zejména karcinom prsu, prostaty a močového měchýře, nádory varlat, ovariální a ledvinové cysty, cerebrální kavernomy a adenomy nadledvin. Většina uvedených nádorových onemocnění však pravděpodobně vznikla u těchto pacientů náhodně a není přímo asociována se syndromem HLRCC/MUCL [23].

Diferenciální diagnóza

Kožní leiomyomatóza je nutné diferenciaciálně diagnosticky odlišit od autozomálně dominantně dědičné familiární mnohočetné angioliptomatózy, která je charakterizována tvorbou podkožních opouzdřených lipomů/angioliptomů ve 3.–5. dekádě zejména na trupu a končetinách. Toto onemocnění není spojeno s rizikem tvorby jiných orgánových nádorových onemocnění. Je zapotřebí také odlišit neurofibromatózu zejména I. typu, kde však většinou kromě subkutánních neurofibromů bývají přítomny další typické kožní a jiné příznaky [24]. Histologická verifikace kožních leiomyomů bývá nutná.

Diferenciální diagnostika renálních nádorových onemocnění je uvedena v tab. 1 [5].

Indikace k molekulárně genetickému vyšetření genu *FH* nebo ke screeningu pomocí stanovení aktivity fumaráthydratázy v lymfocytech

Familiární formy, tj. nemocné osoby s rodinným výskytem nádorů

- ojedinělý kožní leiomyom u probanda s rodinnou anamnézou výskytu kožních leiomyomů, leiomyomu/leiomyosarkomu dělohy a/nebo karcinomu ledviny u příbuzných 1. stupně;

Tab. 1. Diferenciální diagnostika familiárního karcinomu ledviny [5].

Syndrom	Odpovědný gen	Histologický typ renálního karcinomu	Ostatní nálezy
Birt-Hogg-Dubé (BHD)	<i>FLCN</i>	chromofobní, onkocytární, hybridní	fibrofolikulom, trichodiskom, akrochordon, spontánní pneumothorax
familiární karcinom ledviny asociovaný s chromozomem 3	popsány mnohočetné chromozomální translokace	z jasných buněk	žádné
hereditární leiomyomatóza a karcinom z renálních buněk (HLRCC)	<i>FH</i>	papilární typu II, nádor ze sběrných kanálků	kožní a děložní leiomyomy
hereditární papilární renální karcinom (HPRC)	<i>c-MET</i>	papilární typu I	žádné
syndrom hereditárního paragangliomu (HPGL)	<i>SDHB</i> <i>SDHD*</i>	z jasných buněk, papilární, onkocytární, chromofobní	paragangliom v oblasti hlavy, krku, hrudníku, adrenální/extraadrenální feochromocytom
tuberózní skleróza (TS)	<i>TSC1</i> <i>TSC2</i>	angioliom, z jasných buněk, onkocytom	korové tubery, hypomelanotické makuly, angiofibromy, nehtové fibromy
von Hippel-Lindau (VHL)	<i>VHL</i>	z jasných buněk	cerebellární/spinální hemagioblastomy, angiomy sítnice, pankreatické neuroendokrinní nádory

*U ostatních genů zodpovědných za HPGL včetně genů *SDHC*, *SDH5* a *TMEM127* není známo, že by byly spojeny s rizikem vzniku renálního karcinomu.

- dva nebo více příbuzných s izolovaným karcinomem ledviny, kdy alespoň v jednom případě se jedná histologicky o papilární karcinom II. typu, karcinom ze sběrných kanálků nebo tubulopapilární karcinom.

Sporadické formy

- mnohočetné kožní leiomyomy, kdy alespoň jeden byl potvrzen histologicky;
- izolovaný výskyt kožního leiomyomu a současně leiomyomu/leiomyosarkomu dělohy a/nebo karcinomu ledviny u jedné osoby v jakémkoli věku;
- výskyt karcinomu ledviny histologických typů papilárního II. typu, ze sběrných kanálků nebo tubulopapilárního.

K vyhledávání přenašečů zárodečné mutace v genu *FH* lze využít stanovení aktivity fumarát hydratázy v izolovaných lymfocytech s následnou mutační analýzou genu *FH* u jedinců se sníženou aktivitou enzymu [25].

Molekulárně genetické vyšetření/stanovení aktivity enzymu s následným

molekulárně genetickým vyšetřením je indikováno genetikem po genetickém poradenství a podepsání informovaného souhlasu. Prediktivní vyšetření je indikováno po dosažení plnoletosti u osob v 50% riziku vzniku onemocnění. Prenatální diagnostika HLRCC/MCUL není indikována. Je možné nabídnout preimplantační diagnostiku onemocnění ve specializovaném centru asistované reprodukce.

Pozitivní výsledek molekulárně genetického vyšetření, tj. zjištění patogenní mutace v genu *FH* znamená potvrzení diagnózy HLRCC/MCUL na molekulárně genetické úrovni a rodinným příslušníkům lze nabídnout prediktivní vyšetření na nosičství mutace v případě nálezu mutace preventivní sledování. *Negativní výsledek molekulárně genetického vyšetření* znamená, že se u vyšetřeného jedince s velkou pravděpodobností nejedná o syndrom HLRCC/MCUL. Nelze však s určitou malou pravděpodobností vyloučit, že je nositelem jiné mutace, která unikla mutační analýze nebo ji nejsme schopni vyšetřit.

Doporučení

Doporučení preventivních opatření pro osoby nesoucí zárodečné mutace v genu *FH*

Pro ženy

- celkové kožní vyšetření 1× ročně, event. řešení kožních leiomyomů v případě obtíží, nadměrného růstu, riziko leiomyosarkomu;
- samovyšetřování prsou 1× měsíčně;
- ultrazvukové vyšetření prsou a mamografie 1× za 2 roky od 45 let;
- gynekologické vyšetření 1× ročně od 18 let, včetně transvaginálního ultrazvuku, léčba myomů, hysterektomie při nálezu myomů v případě ukončení reprodukčního věku;
- ultrazvukové vyšetření břicha 1× ročně od 20 let, od 30–35 let zvážit MR břicha 1× za 2 roky, event. CT břicha s aplikací kontrastní látky;
- moč + sed. 1× ročně od 20–25 let.

Pro muže

- celkové kožní vyšetření 1× ročně, event. řešení kožních leiomyomů v případě obtíží, nadměrného růstu, riziko leiomyosarkomu;

- ultrazvukové vyšetření břicha 1× ročně od 20 let, od 30–35 let zvážit MR břicha 1× za 2 roky, event. CT břicha s aplikací kontrastní látky;
- moč + sed. 1× ročně od 20–25 let.

Rizikovní pacienti by měli být poučeni o příznacích nádorů ledviny včetně příměsí krve v moči, hmatné rezistence v břišní dutině, hubnutí, nechutenství, bolestí zad, teplot bez infekční příčiny (většina těchto příznaků je však často projevem již pokročilého onemocnění). Nápadné zvětšování dříve stacionárního kožního leiomyomu může být suspektní z leiomyosarkomu.

Léčba projevů HLRCC

Bolestivá kožní ložiska je možné řešit chirurgicky. V případě solitárního leiomyomu je extirpace efektivním řešením, v případě mnohočetných leiomyomů však postrádá smyslu, neboť k rekurenci kožních leiomyomů dochází až v 50 % případů. Jiné druhy terapie představují léčbu CO nebo laserovou ablací, kryoterapie a elektrokoagulaci [26].

V léčbě symptomatických děložních leiomyomů připadá v úvahu myomektomie a hysterektomie. Je zapotřebí vzít v úvahu přání pacientky ohledně možnosti zachování fertility.

Léčba renálního karcinomu u pacientů s HLRCC by měla být radikální. Radikální nefrektomie je metodou volby s ohledem na agresivní povahu a vysoký metastatický potenciál těchto nádorů. Toto umožňuje nízké riziko vzniku oboustranného karcinomu ledviny. Tímto se liší přístup v léčbě renálního karcinomu u HLRCC od přístupu u nádorů ledvin vznikajících u osob s von Hippel-Lindauovou chorobou, hereditárním papilárním renálním karcinomem a syndromem Birt-Hogg-Dubé, které jsou typicky léčeny konzervativně kryoablací a chirurgickými výkony šetrnými

k nefronům z důvodu pravděpodobnosti multifokální a bilaterální manifestace onemocnění a relativně odhadnutelnému klinickému průběhu choroby. U těchto syndromů je cílem zachování co největšího možného množství zdravé tkáně a z dlouhodobého hlediska renálních funkcí. Karcinom ledviny patří také do obrazu syndromu hereditárního paragangliomu, zde však přístup k léčbě renálního karcinomu není prozatím jasně definován [5,27].

Literatura

1. Alam NA, Rowan AJ, Wortham NC et al. Genetic and functional analyses of FH mutations in multiple cutaneous and uterine leiomyomatosis, hereditary leiomyomatosis and renal cancer, and fumarate hydratase deficiency. *Hum Mol Genet* 2003; 12(11): 1241–1252.
2. Kiuru M, Launonen V, Hietala M et al. Familial cutaneous leiomyomatosis is a two-hit condition associated with renal cell cancer of characteristic histopathology. *Am J Pathol* 2001; 159(3): 825–829.
3. Launonen V, Vierimaa O, Kiuru M et al. Inherited susceptibility to uterine leiomyomas and renal cell cancer. *Proc Natl Acad Sci* 2001; 98(6): 3387–3392.
4. Chan I, Wong T, Martinez-Mir A et al. Familial multiple cutaneous and uterine leiomyomas associated with papillary renal cell cancer. *Clin Exp Dermatol* 2005; 30(1): 75–78.
5. Raymond VM, Herron CM, Giordano TJ et al. Familial renal cancer as an indicator of hereditary leiomyomatosis and renal cell cancer syndrome. *Fam Cancer* 2012; 11(1): 115–121.
6. Gardie B, Remenieras A, Kattygnarath D et al. Novel FH mutations in families with hereditary leiomyomatosis and renal cell cancer (HLRCC) and patients with isolated type 2 papillary renal cell carcinoma. *J Med Genet* 2011; 48(4): 226–234.
7. Tomlinson IP, Alam NA, Rowan AJ et al. Germline mutations in FH predispose to dominantly inherited uterine fibroids, skin leiomyomata and papillary renal cell cancer. *Nat Genet* 2002; 30(4): 406–410.
8. Reed WB, Walker R, Horowitz R. Cutaneous leiomyomata with uterine leiomyomata. *Acta Derm Venereol* 1973; 53(5): 409–416.
9. Smit DL, Mensenkamp AR, Badeloe S et al. Hereditary leiomyomatosis and renal cell cancer in families referred for fumarate hydratase germline mutation analysis. *Clin Genet* 2011; 79(1): 49–59.
10. Toro JR, Nickerson ML, Wei MH 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(1): 95–106.
11. Wei MH, Toure O, Glenn GM 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(1): 18–27.
12. Ylisaukko-oja SK, Kiuru M, Lehtonen HJ et al. Analysis of fumarate hydratase mutations in population-based series of early onset uterine leiomyosarcoma patients. *Int J Cancer* 2006; 119(2): 283–287.
13. Lehtonen HJ. Hereditary leiomyomatosis and renal cell cancer: update on clinical and molecular characteristics. *Fam Cancer* 2011; 10(2): 397–411.
14. Lehtonen HJ, Kiuru M, Ylisaukko-Oja SK et al. Increased risk of cancer in patients with fumarate hydratase germline mutation. *J Med Genet* 2006; 43(6): 523–526.
15. Chuang GS, Martinez-Mir A, Engler DE et al. Multiple cutaneous and uterine leiomyomata resulting from missense mutations in the fumarate hydratase gene. *Clin Exp Dermatol* 2006; 31(1): 118–121.
16. Alam NA, Barclay E, Rowan AJ et al. Clinical features of multiple cutaneous and uterine leiomyomatosis: an underdiagnosed tumor syndrome. *Arch Dermatol* 2005; 141(2): 199–206.
17. Merino MJ, Torres-Cabala C, Pinto P et al. The morphologic spectrum of kidney tumors in hereditary leiomyomatosis and renal cell carcinoma (HLRCC) syndrome. *Am J Surg Pathol* 2007; 31(10): 1578–1585.
18. Dharmawardana PG, Giubellino A, Bottaro DP. Hereditary papillary renal carcinoma type I. *Curr Mol Med* 2004; 4(8): 855–868.
19. Refae MA, Wong N, Patenaude F et al. Hereditary leiomyomatosis and renal cell cancer: an unusual and aggressive form of hereditary renal carcinoma. *Nat Clin Pract Oncol* 2007; 4(4): 256–261.
20. Lehtonen HJ, Blanco I, Piulats JM et al. Conventional renal cancer in a patient with fumarate hydratase mutation. *Hum Pathol* 2007; 38(5): 793–796.
21. Alrashdi I, Levine S, Paterson J et al. Hereditary leiomyomatosis and renal cell carcinoma: very early diagnosis of renal cancer in a paediatric patient. *Fam Cancer* 2010; 9(2): 239–243.
22. van Spaendonck-Zwarts KY, Badeloe S, Oosting SF et al. Hereditary leiomyomatosis and renal cell cancer presenting as metastatic kidney cancer at 18 years of age: implications for surveillance. *Fam Cancer* 2012; 11(1): 123–129.
23. Badeloe S, van Spaendonck-Zwarts KY, van Steensel MA et al. Wilms tumour as a possible early manifestation of hereditary leiomyomatosis and renal cell cancer? *Br J Dermatol* 2009; 160(3): 707–709.
24. Goodman JC, Baskin DS. Autosomal dominant familial angioliomatosis clinically mimicking neurofibromatosis. *Neurofibromatosis* 1989; 2(5–6): 326–331.
25. Kubinova K, Tesarova M, Hansikova H et al. Fumarate Hydratase gene mutation in two young patients with sporadic uterine fibroids. *J Obstet Gynaecol Res.* In Press.
26. Holst VA, Junkins-Hopkins JM, Elenitsas R. Cutaneous smooth muscle neoplasms: clinical features, histologic findings, and treatment options. *J Am Acad Dermatol* 2002; 46(4): 477–490.
27. Singer EA, Bratslavsky G, Middleton L et al. Impact of genetics on the diagnosis and treatment of renal cancer. *Curr Urol Rep* 2011; 12(1): 47–55.