



Hereditary leiomyomatosis syndrome and Renal Cell cancer, case report and literature review

Síndrome de leiomiomatosis hereditaria y cáncer de células renales, reporte de un caso y revisión de la literatura

Luis Daniel Nuño Uscanga,^{1*} Adriana Rodríguez Gómez,¹ Brandon Martínez Torres,¹ Juan Pablo López Calderón,¹ Diego Eduardo Magdaleno García,¹ Carlos Manuel Vásquez Lastra.¹

Abstract

Clinical case description: this is the case of a 30-year-old woman with a surgical history of diagnostic laparoscopy for acute abdominal pain, which revealed a strangulated uterine fibroid. A CT scan showed a left renal tumor, which was monitored for 2 years, during which volume increase was identified. A left radical laparoscopic nephrectomy was performed, revealing renal cell carcinoma with fumarate hydratase deficiency in immunohistochemistry (IHC). A follow-up PET CT showed a suspicious pulmonary lesion, which was later treated with metastasectomy.

Relevance: hereditary leiomyomatosis and renal cell carcinoma (HLRCC) syndrome is a rare condition that increases the risk of renal cancer, among other conditions.

Clinical implications: this syndrome is caused by a germline mutation in the fumarate hydratase gene, which alters fumarate metabolism, destabilizes cellular metabolism, and deregulates cell growth. This leads to cutaneous and uterine manifestations and increases the risk of renal cancer.

Conclusions: although rare, HLRCC is associated with significant morbidity due to cutaneous and uterine alterations, as well as aggressive renal cancer. Close monitoring and a radical approach to suspicious renal lesions are required.

Keywords:

Hereditary renal cell cancer syndrome, fumarate hydratase, leiomyoma, HLRCC, Reed syndrome

*Autor de

correspondencia: Luis Daniel Nuño Uscanga. Av. Carlos Graef Fernández 154, Santa Fe, Cuajimalpa de Morelos, 05300 Ciudad de México, CDMX. Correo electrónico: HYPERLINK "mailto:nuno9111@gmail.com" nuno9111@gmail.com

Citación: Nuño Uscanga, L. D., Vásquez Lastra, C. M., Rodríguez Gómez, A., Martínez Torres, B., López Calderón J. P., Magdaleno García, D. E. *Síndrome de leiomiomatosis hereditaria y cáncer de células renales, reporte de un caso y revisión de la literatura. Rev Mex Urol. 2024;85(5) 1-10.*

¹. Centro Médico ABC, Ciudad de México, México.

Recepción: 22 de abril de 2025.

Aceptación: 24 de octubre de 2025.



Resumen

Descripción del caso clínico: se presenta el caso de una mujer de 30 años con antecedente de laparoscopia diagnóstica realizada dos años antes por dolor abdominal agudo, secundario a un leiomioma uterino estrangulado. En los estudios de imagen realizados en ese momento, la tomografía computarizada evidenció de manera incidental un tumor renal izquierdo. Dicha lesión fue monitorizada durante dos años, observándose un incremento progresivo de su tamaño. Ante esta evolución se realizó nefrectomía radical laparoscópica cuyo diagnóstico histopatológico e inmunohistoquímico confirmó un carcinoma de células renales con deficiencia de fumarato hidratasa. En el seguimiento un estudio PET-CT reveló una lesión pulmonar compatible con metástasis, la cual tratada posteriormente mediante metastasectomía.

Relevancia: el síndrome de leiomiomatosis hereditaria y cáncer de células renales (HLRCC) es una condición rara que incrementa el riesgo de cáncer renal, entre otras afecciones.

Implicaciones clínicas: este síndrome es causado por una mutación germinal en el gen del fumarato hidratasa, lo que altera el metabolismo del fumarato, desestabiliza el metabolismo celular y desregula el crecimiento celular. Esto lleva a manifestaciones cutáneas, uterinas y aumenta el riesgo de cáncer renal.

Conclusiones: aunque raro, el HLRCC está asociado con morbilidad significativa debido a las alteraciones cutáneas y uterinas, así como a cáncer renal agresivo. Se requiere vigilancia estrecha y un enfoque radical ante lesiones renales sospechosas.

Palabras clave:

Síndrome de cáncer renal hereditario, fumarato hidratasa, leiomioma, HLRCC, Síndrome de Reed

Introducción

El síndrome de leiomiomatosis hereditaria es una entidad rara, con un patrón autosómico dominante, que fue descrito por primera vez por Blum y Jean en 1954 y posteriormente por Reed *et al.*, en 1973. El riesgo elevado de estos pacientes a presentar una forma agresiva de cáncer de células renales ha llevado a nombrarlo síndrome de leiomiomatosis hereditaria y cáncer de células renales (HLRCC). Para 2021 se

conocían aproximadamente 300 familias con esta afección, sin embargo, su prevalencia real puede estar mal identificada por lo complejo de su confirmación diagnóstica.^(1,2)

El HLRCC está causado por una mutación de línea germinal, ya sea heredada de forma autosómica dominante, o de novo, en el gen del fumarato hidratasa (FH), el cual participa en la transformación de fumarato a malato en el ciclo

tricarboxílico o de Krebs. Sin embargo, no todos los pacientes con esta mutación desarrollan cáncer renal, se sospecha que se necesita una mutación somática adicional que determine la formación de tumores.⁽²⁾

Hasta el momento se conocen dos funciones del gen del fumarato hidratasa: la mencionada en el ciclo de Krebs y en la respuesta al daño en el DNA.

El defecto en la enzima FH provoca la acumulación intracelular de fumarato, el cual ejerce efectos patológicos y protumorales. Este metabolito, actúa como inhibidor competitivo de las propil-hidroxilasas, enzimas responsables de la inactivación del factor inducible por hipoxia α -1 (HIF1- α). La inhibición de estas enzimas conduce a una estabilización y sobre-expresión de HIF1- α , lo que a su vez induce la activación de múltiples genes blancos, entre ellos el factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF) el transportador de glucosa 1 (GLUT1), el factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF) y el factor de crecimiento transformante alfa (TGF α). La sobreexpresión de estos mediadores promueve procesos de proliferación celular, angiogénesis y glucólisis.

Otro efecto relevante se relaciona con el estrés oxidativo e incremento de especies reactivas de oxígeno (ROS) como consecuencia de las alteraciones en el metabolismo normal de la glucosa. Así mismo el exceso de fumarato en la célula provoca una succinilación aberrante del Kelch-like-ECH-associated protein 1 (KEAP1) encargada de inactivar al factor nuclear eritroide 2 relacionado con el factor 2 (NRF2). En condiciones fisiológicas NRF2 mantiene la homeostasis celular pero en el contexto de HLRCC, su sobreexpresión favorece la transformación maligna de los tejidos.^(3,4)

La clínica del síndrome de leiomiomatosis hereditaria está determinada por tres principales aspectos: leiomiomas cutáneos, miomatosis uterina y cáncer de células renales.^(4,5)

Leiomiomas cutáneos

Son la manifestación más prevalente y sensible para identificar el síndrome, se encuentran en el 75 % de los casos de esta entidad. Se tratan de lesiones papilares y/nodulares, eritematosas e hiperpigmentadas, su número puede variar y pueden encontrarse en diferentes regiones del cuerpo, teniendo predilección por el tronco, el cuello y zonas de flexión.^(1,3,5)

Leiomiomas uterinos

Suelen ser grandes, numerosos, de inicio temprano y sintomáticos, su diámetro que va de los 1- 10 cm, están presentes en el 75-90 % de las mujeres con HLRCC. Se diagnostican en mujeres jóvenes, entre los 18-50 años. Los síntomas pueden presentarse como menarca temprana, sangrado uterino anormal y en casos raros torsión del mioma y abdomen agudo. Aunque los leiomiomas cutáneos preceden al diagnóstico de las alteraciones uterinas, estas últimas suelen ser más molestas, llevando a las pacientes a buscar atención médica por este motivo y con esto al diagnóstico del síndrome.^(3,6)

Cáncer de células renales deficiente de fumarato hidratasa (FH-deficient RCC)

Este término es el preferido según las últimas clasificaciones patológicas internacionales,

aunque anteriormente se le describe como un tumor parecido al carcinoma de papilar renal tipo 2, se trata de tumores usualmente unilaterales que se presentan a edad temprana y con un carácter agresivo que además por la patogénesis anteriormente mencionada no responden a terapias médicas típicas. Además del riesgo elevado de cáncer de células renales los pacientes presentan una frecuencia elevada de quistes renales benignos (36 %) en comparación con la población en general (4.6-8.2 %).^(1,7)

La inmunohistoquímica negativa para FH en el carcinoma renal, junto con la positividad de control interno en el tejido no neoplásico, constituye un hallazgo altamente sensible para el diagnóstico de carcinoma renal con deficiencia de FH.⁽⁷⁾

Criterios clínicos para el diagnóstico del HLRCC

Los criterios clínicos para el diagnóstico del síndrome fueron propuestos en 2014 por Schmidt *et al.*, (ver Tabla 1):

Tabla 1. Criterios diagnósticos para el síndrome de leiomiomatosis hereditaria y carcinoma de células renales (HLRCC)

Criterio Mayor
• Leiomiomas cutáneos múltiples con al menos uno probado por biopsia / confirmado histológicamente.
Criterios Menores
• Leiomioma cutáneo solitario e historial familiar de HLRCC. • Tumores renales de aparición temprana con histología papilar tipo 2. • Múltiples fibromas uterinos sintomáticos de aparición temprana (menor de 40 años).
Diagnóstico definitivo
• Prueba positiva de mutación germinal en el gen FH.

Estos incluyen un criterio mayor: la presencia de múltiples lesiones cutáneas con confirmación histológica de leiomioma; y tres criterios menores:

- 1) Lesión cutánea única en paciente con historia de HLRCC,
- 2) Tumor renal en edad temprana con arquitectura histológica similar al anteriormente llamado carcinoma papilar tipo 2,
- 3) leiomiomas uterinos múltiples y sintomáticos de inicio temprano (< 40años).

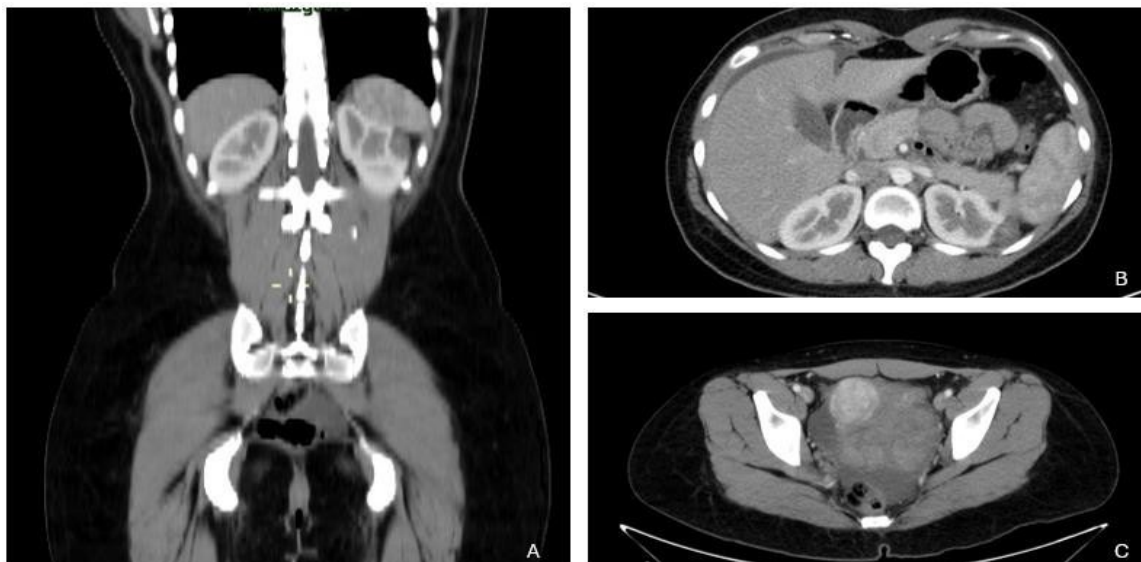
El diagnóstico de sospecha se realiza con la presencia de un criterio mayor o dos criterios menores. El diagnóstico definitivo del HLRCC se establece con una prueba genética que compruebe la deficiencia de FH.⁽⁸⁾

Caso clínico

Se presenta el caso de una mujer de 30 años, sin antecedentes familiares relevantes, con antecedente de abdomen agudo a los 28 años, caracterizado por dolor intenso, plenitud pélvica

y síntomas urinarios irritativos y sangrado uterino anormal. Durante su abordaje diagnóstico la TC abdominal mostró una imagen compatible con leiomioma uterino pediculado y estrangulado, así como un tumor renal izquierdo, exofítico de localización posterior e interpolar, con dimensiones de 18 x 26 x 19 mm (Figura 1).

Figura 1. Tomografía correspondiente a evento de abdomen agudo secundario a mioma estrangulado

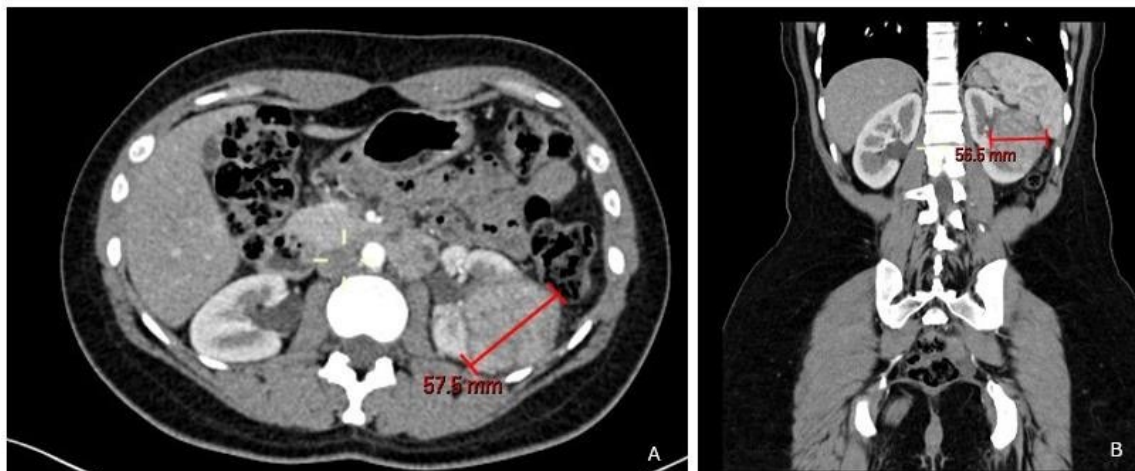


Se observa tumor renal izquierdo interpolar y ligeramente posterior. En la última imagen se observa mioma causante del abdomen agudo A) TC coronal que muestra tumor renal izquierdo (Flecha blanca) B) TC axial que muestra misma imagen renal izquierda (Flecha blanca) C) TC Axial que muestra imagen de mioma uterino estrangulado (Flecha blanca).

Ante los hallazgos, el servicio de ginecología realizó laparoscopia diagnóstica confirmando el leiomioma uterino estrangulado procediendo a su resección por miomectomía. El estudio de patología reportó un de leiomioma convencional, sin datos de malignidad. Cabe mencionar que no se realizaron estudios de inmunohistoquímica (IHQ) en ese momento al no sospecharse la posible asociación entre el tumor renal y los leiomiomas. Durante esta hospitalización, el tumor renal no recibió tratamiento específico.

Dos años después la paciente acudió al servicio de urología referida por un médico externo tras la identificación durante un estudio de control de un incremento en el tamaño del tumor renal mediante ultrasonido. La TC abdominal confirmó una lesión renal sólida de localización interpolar con eje mayor de 57.5 mm (Figura 2).

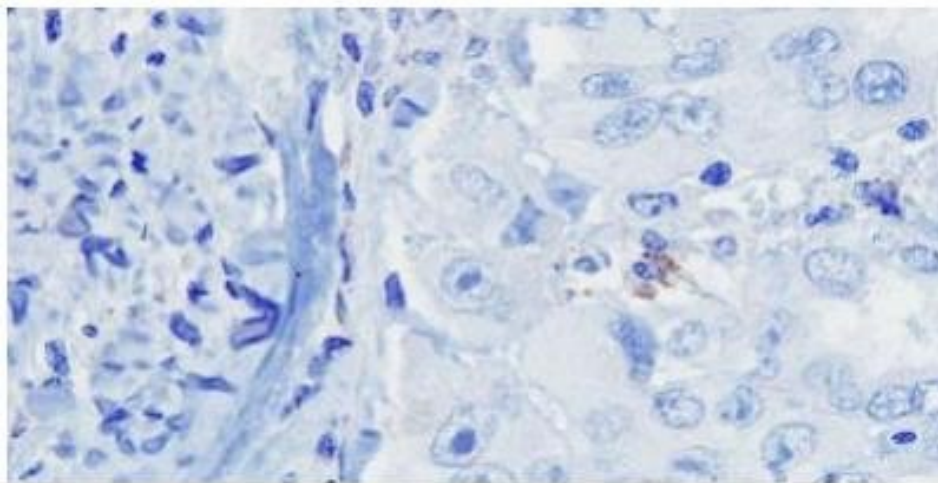
Figura 2. Tomografía correspondiente al seguimiento realizado 2 años después donde se observa tumor izquierdo con aumento considerable de volumen e invasión a seno renal



A) TC axial en fase contrastada que muestra tumor renal izquierdo con aumento considerable de tamaño B) TC coronal en fase contrastada demostrando localización interpolar e infiltración a seno renal

Se realizó nefrectomía radical laparoscópica izquierda con linfadenectomía para aórtica, cursando el posquirúrgico sin eventualidades. En el estudio histopatológico reveló un carcinoma células renales con deficiencia de fumarato hidratasa (OMS 2022) con extensión del tumor a grasa perirrenal y ganglios para aórticos positivos (T3aN1Mx) (Figura 3).

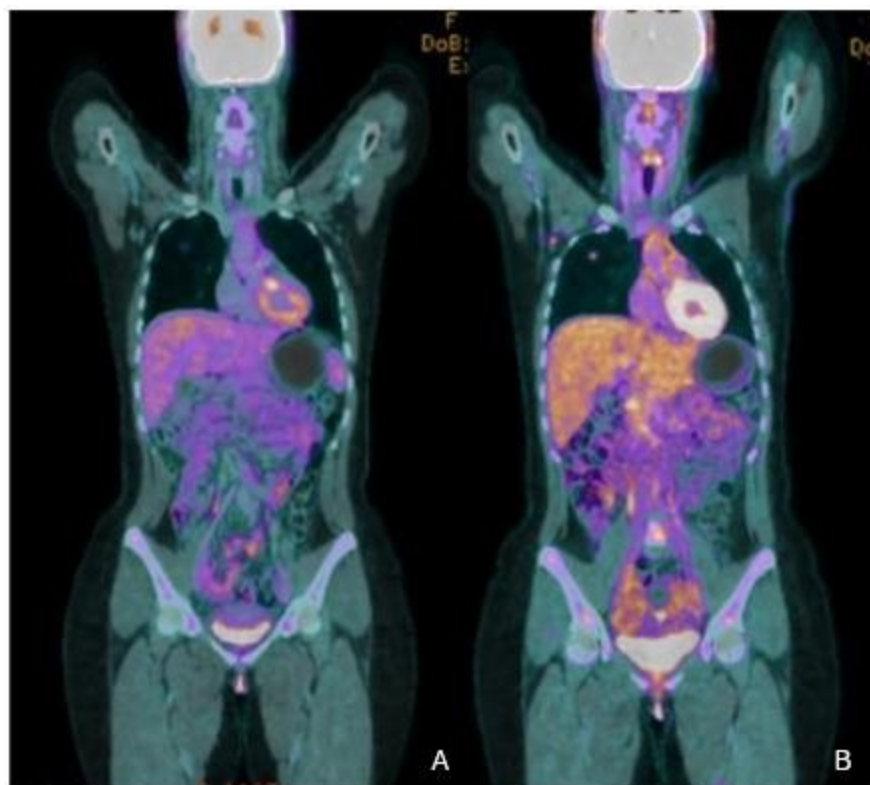
Figura 3. Microscopia de tumor renal izquierdo



Inmunohistoquímica en la cual se evidencia la deficiencia de FH. Fumarato Hidratasa: negativa CAIX: Negativa CK7: negativa SDH: positiva. Racemasa: positiva.

Para evaluar la posible diseminación a distancia se realizó un PET-CT con 18FDG que mostró remisión locoregional completa de la enfermedad, sin embargo, se identificó una pequeña lesión en el segmento superior de pulmón derecho, con un SUVmax indeterminado por lo que se mantuvo en observación. Tres meses después un nuevo PET-CT evidenció incremento en el tamaño de la lesión (hasta 8 mm) con un incremento significativo en la captación metabólica. Ante estos hallazgos se decidió realizar una segmentectomía pulmonar cuyo reporte de patología confirmó metástasis de carcinoma de células renales con estudio de IHQ (Figura 4).

Figura 4. PET CT con FDG



Se observa lesión metastásica en segmento pulmonar superior derecho (A) y una comparativa de la misma lesión 3 meses después e importante aumento de metabolismo en el control (B)

Posteriormente, la paciente inició tratamiento adyuvante con erlotinib y bevacizumab conforme a las recomendaciones más recientes de las guías internacionales, con buena respuesta clínica tras un año de tratamiento y bajo un protocolo estricto de vigilancia ante el riesgo de recurrencia. La paciente acudió a consulta de genética médica, donde se confirmó el diagnóstico de HLRCC mediante prueba molecular de

secuenciación del gen FH, identificándose una mutación de novo, sin antecedentes familiares de la enfermedad.

Discusión

Existen dos estudios que analizan las características clínicas de pacientes con deficiencia de

FH conocida. En 2020 Forde *et al.*, realizaron una evaluación de 185 individuos diagnosticados con HLRCC provenientes de 55 familias conocidas portadoras de deficiencia de FH, confirmando a las lesiones cutáneas como las más prevalentes con 90 individuos afectados que corresponden al 48.6 %, de la misma forma 33 mujeres (30.8 %) de las 107 totales evaluadas presentaron miomas uterinos. En cuanto a los tumores renales 23 pacientes (12.4 %), trece hombres y diez mujeres presentaron cáncer de células renales, 22 siendo unifocales, como en nuestro caso.⁽⁹⁾

En el mismo estudio se comenta sobre un caso similar al nuestro de una mujer de 49 años que presentó RCC T3a, que progresó de forma agresiva con metástasis hepáticas y peritoneales y murió catorce meses posterior al diagnóstico inicial.⁽⁹⁾

En un metaanálisis realizado por Chayed *et al.*, en 2021 en el cual se incluyeron tanto reportes de caso como cohortes, se analizaron las características clínicas de 672 pacientes con HLRCC, encontrando una penetrancia de las lesiones cutáneas de hasta 71.5 % de los pacientes, con un rango de aparición de los 11-79 años. La distribución de los leiomiomas cutáneos en

este estudio fue reportada, encontrando a la mayoría de las lesiones en el tronco (39.7 %) seguido de las extremidades superiores (26.7 %) y las piernas (22.6 %), el rostro, cabeza y cuello fueron las menos afectadas con un 11 %.

En cuanto a los leiomiomas uterinos, en este estudio se presentaron en el 83 % de las pacientes, siendo la edad media de aparición a los 32 años (17-48 años), de los cuales el 65.2 % requirieron manejo quirúrgico de estas lesiones, la mayoría mediante histerectomía total. Dos pacientes desarrollaron leiomiomas, lo cual determina que la conversión maligna de estas lesiones es rara.

El estatus de RCC fue reportado en 542 de los 672 pacientes (80.4 %), de los cuales 189 pacientes tenían RCC (34.9 %) y de estos 101 (53.4 %) presentaron enfermedad metastásica, lo cual demuestra la importante prevalencia y carácter agresivo de la enfermedad. Los autores proponen un esquema de vigilancia para las tres características clínicas mencionadas, con estudios de extensión que pueden ayudar a los pacientes con mutaciones conocidas de la FH a identificar de forma oportuna signos de la enfermedad, prevenir complicaciones y progresión (Tabla 2).⁽⁵⁾

Tabla 2. Programa propuesto de vigilancia para HLRCC en portadores confirmados de la mutación FH

Leiomiomas cutáneos
- Examen dermatológico cada 2 años, a partir del inicio de la leiomiomatosis cutáneas. - Instrucciones para contactar a un dermatólogo en caso de cambios en la leiomiomatosis cutáneas.
Leiomiomas uterinos
- Examen ginecológico anual por ultrasonido, a partir de los 15 años. - Asesoramiento sobre el riesgo de histerectomía y planificación familiar a los 18 años.
Cáncer de células renales
Resonancia magnética abdominal con contraste anual, a partir de los 10 años.

La IHQ combinada con los criterios clínicos puede sugerir fuertemente HLRCC, y a veces puede ser suficiente para guiar vigilancia intensiva y manejo inicial. Sin embargo, la prueba genética sigue siendo necesaria para el diagnóstico definitivo, confirmación de la mutación y asesoramiento familiar. La IHQ y los criterios clínicos no reemplazan la confirmación molecular.⁽¹⁰⁾

El caso presentado corresponde a una mujer joven la cual presentó dos de los tres aspectos clínicos identificados en el HLRCC, estando ausente el más prevalente e identificable a simple vista de los tres, las lesiones cutáneas características. Se realizó estudio de inmunohistoquímica a los leiomiomas uterinos, los cuales mostraron negatividad a la FH.

Nuestra paciente presentó miomas uterinos sintomáticos de inicio temprano, manifestados como abdomen agudo debido a un mioma estrangulado, lo cual coincide con la edad descrita en los criterios clínicos del síndrome. Durante este episodio se identificó de manera incidental un tumor renal unifocal; sin embargo, la ausencia de antecedentes familiares de mutación en el gen de fumarato hidratasa (FH) y la falta de sospecha clínica impidieron que el equipo médico adoptará una conducta más agresiva frente a esta lesión renal

Conclusiones

El HLRCC es un síndrome raro que se engloba dentro de los síndromes hereditarios en las últimas actualizaciones de las guías internacionales para el tratamiento, diagnóstico y seguimiento del cáncer de riñón, representado, en la mayoría de las veces, por una triada de manifestaciones clínicas: Leiomiomas cutáneos, miomas uterinos y cáncer renal de carácter agresivo

asociado a un genotipo con mutación en la FH.

El caso presentado evidencia una presentación marginal de este síndrome, debido a la ausencia de las lesiones cutáneas, las que se consideran el aspecto clínico más reconocible, así como el no conocimiento de antecedente familiar de una mutación en la FH. No obstante, sí presentó datos clínicos importantes, como la presencia simultánea de miomas uterinos sintomáticos y una lesión renal a muy temprana edad. El urólogo debe ser capaz de reconocer este y los diferentes síndromes hereditarios de cáncer renal en su práctica, con la intención de adoptar la conducta más adecuada para los pacientes en cuanto el tratamiento, seguimiento y prevención de complicaciones, en especial los pacientes con HLRCC, ya que este el comportamiento agresivo del cáncer renal asociado a esta entidad es muy diferente a otros síndromes hereditarios, llevando a los pacientes a terapias específicas, esquemas de vigilancia y seguimientos más meticulosos y continuos.

Taxonomía CRediT

1. Luis Daniel Nuño Uscanga: Conceptualization, Investigation, Writing – original draft;
2. Carlos Manuel Lastra: Data curation, Project administration, Supervision, Validation, Writing – review & editing;
3. Adriana Rodríguez Gómez: Data curation, Validation;
4. Brandon Martinez Torres: Conceptualization;
5. Juan Pablo Calderon: Writing – original draft;
6. Diego Eduardo Garcia: Writing – original draft.

Declaración de conflicto de intereses

Se declara no conflicto de intereses por parte de ninguno de los autores.

Financiamiento

No existió fuente de financiamiento para la realización de este estudio.

Referencias

1. Patel VM, Handler MZ, Schwartz RA, Lambert WC. Hereditary leiomyomatosis and renal cell cancer syndrome: An update and review. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2017;77(1): 149–158. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2017.01.023>.
2. Shero N, Yoon E, Cardenas Goicoechea J. Hereditary leiomyomatosis and renal cell cancer (HLRCC) syndrome in a young patient presenting with a large uterus: A case report and review of the literature. *Case Reports in Women's Health*. 2023;39: e00548. <https://doi.org/10.1016/j.crwh.2023.e00548>.
3. Ooi A. Advances in hereditary leiomyomatosis and renal cell carcinoma (HLRCC) research. *Seminars in Cancer Biology*. 2020;61: 158–166. <https://doi.org/10.1016/j.semcan.2019.10.016>.
4. Arenas-Guzmán R. Síndrome de Stevens-Johnson. In: *Dermatología. Atlas, diagnóstico y tratamiento*. 6th edn McGraw Hill; 2015.
5. Chayed Z, Kristensen LK, Ousager LB, Rønland K, Bygum A. Hereditary leiomyomatosis and renal cell carcinoma: a case series and literature review. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2021;16(1): 34. <https://doi.org/10.1186/s13023-020-01653-9>.
6. 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. *Familial Cancer*. 2014;13(4): 637–644. <https://doi.org/10.1007/s10689-014-9735-2>.
7. Trpkov K, Hes O, Williamson SR, Adeniran AJ, Agaimy A, Alaghehbandan R, et al. New developments in existing WHO entities and evolving molecular concepts: The Genitourinary Pathology Society (GUPS) update on renal neoplasia. *Modern Pathology: An Official Journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc*. 2021;34(7): 1392–1424. <https://doi.org/10.1038/s41379-021-00779-w>.
8. Schmidt LS, Linehan WM. Hereditary leiomyomatosis and renal cell carcinoma. *International Journal of Nephrology and Renovascular Disease*. 2014;7: 253–260. <https://doi.org/10.2147/IJNRD.S42097>.
9. Forde C, Lim DHK, Alwan Y, Burghel G, Butland L, Cleaver R, et al. Hereditary Leiomyomatosis and Renal Cell Cancer: Clinical, Molecular, and Screening Features in a Cohort of 185 Affected Individuals. *European Urology Oncology*. 2020;3(6): 764–772. <https://doi.org/10.1016/j.euo.2019.11.002>.
10. Chen YB, Brannon AR, Toubaji A, Dudas ME, Won HH, Al-Ahmadie HA, et al. Hereditary leiomyomatosis and renal cell carcinoma syndrome-associated renal cancer: recognition of the syndrome by pathologic features and the utility of detecting aberrant succination by immunohistochemistry. *The American Journal of Surgical Pathology*. 2014;38(5): 627–637. <https://doi.org/10.1097/PAS.0000000000000163>.