

HLRCC. Клинический случай и литературные данные.

Домашенко О.М.

От 3 до 8% почечноклеточного рака связывают с наследственными синдромами:

- ▶ **Наследственный лейомиоматоз и почечно-клеточный рак (синдром HLRCC, Reed`s-синдром)**
- ▶ Синдром Гиппеля–Линдау (VHL-синдром)
- ▶ Наследственный папиллярный ПКР (пПКР)
- ▶ Синдром Берта—Хога—Дьюба (BHD-синдром)
- ▶ Туберозный склероз (болезнь Бурневилля–Прингла)
- ▶ Сукцинатдегидрогеназа-дефицитный почечно-клеточный рак (SDH-дефицитный ПКР)
- ▶ Синдром Коудена (синдром множественных гамартом, синдром PTEN)
- ▶ И др...

HLRCC.

Доклад Домашенко О.М.

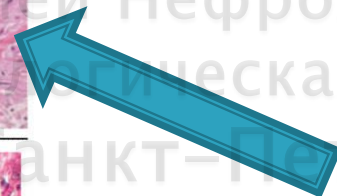
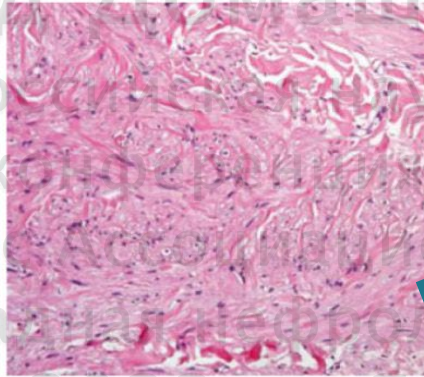
«XVII Общероссийская научно-практическая конференция РДО»

совместно с Ассоциацией Нефрологов и

«XXI Северо-Западная нефрологическая школа РДО»

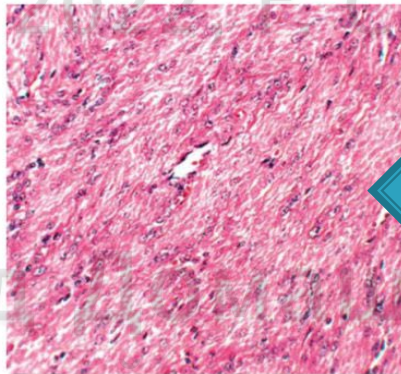
27-28 мая 2022, Санкт-Петербург

A



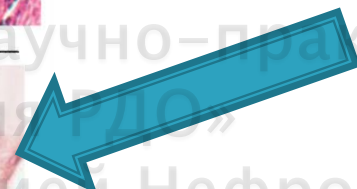
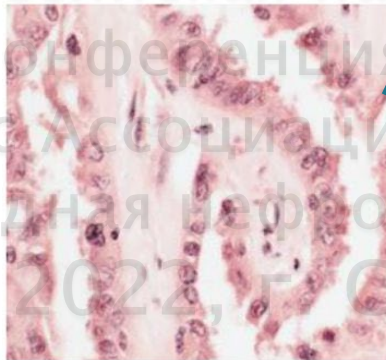
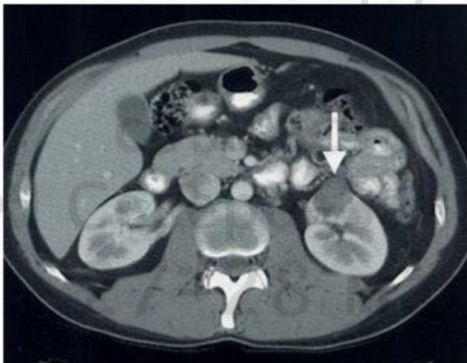
Кожа

B



Матка

C



Почки

енко О.М.

«XVII Общероссийская научно-практическая конференция РДО»

с Ассоциацией Нефрологов и

«XXI Северо-Западная нефрологическая школа РДО»

2022, г. Санкт-Петербург

HLRCC – Hereditary leiomyomatosis and renal cell carcinoma

Наследственный синдром с аутосомно-доминантным типом наследования, характеризуется наличием трех факторов:

- ▶ Лейомиоматоз кожи (CLM)
- ▶ Лейомиомы матки (ULM)
- ▶ Почечно-клеточный рак (RCC)

$$HLRCC = CLM + ULM + RCC$$

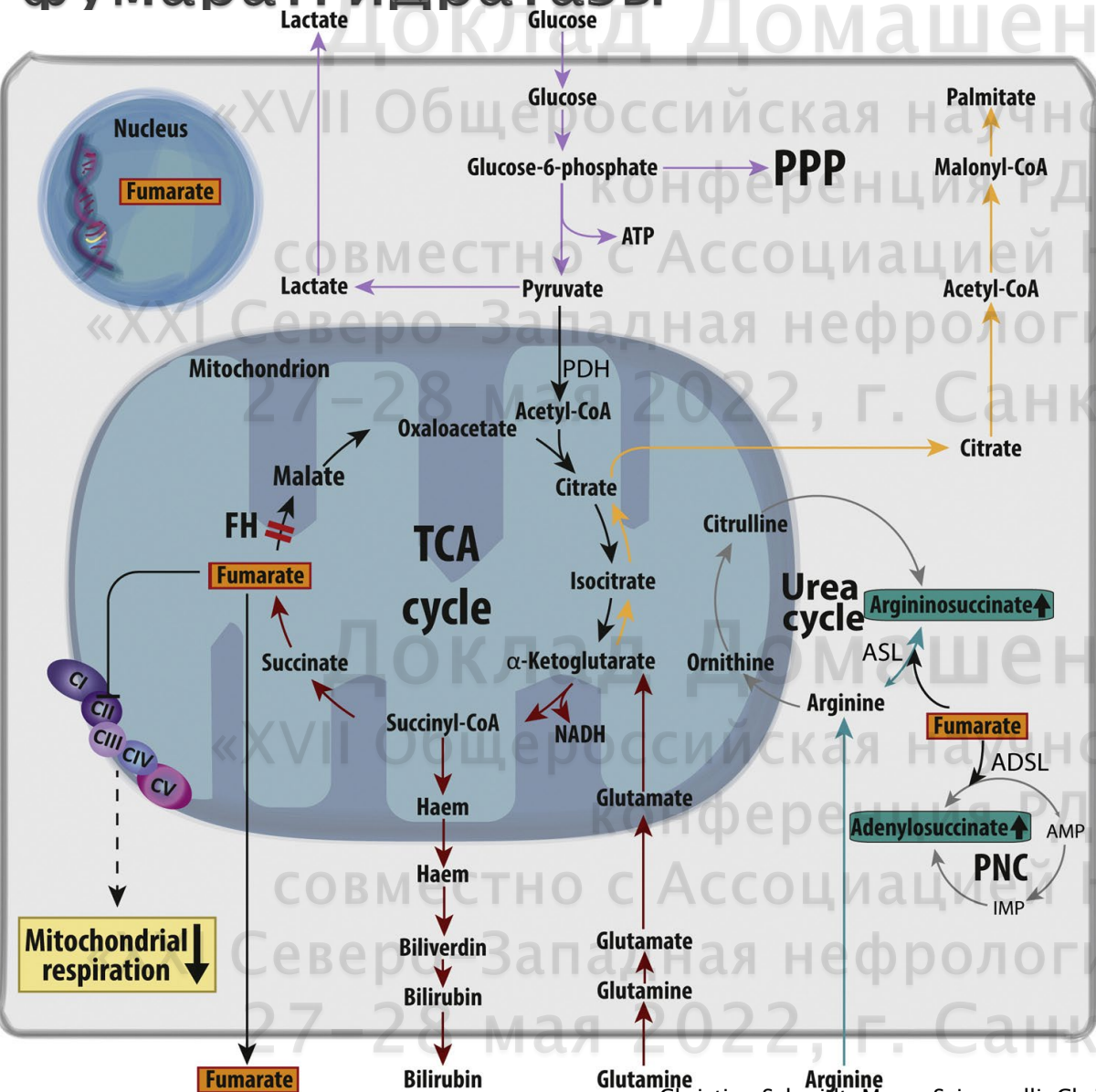
Синдром был впервые описан Ридом с соавторами в 1973 году, другое название – синдром Рида (Reed's syndrome).

В 2001–2002 году была обнаружена связь синдрома с мутацией гена фумаратгидратазы.

Мутации в гене фумаратгидратазы.

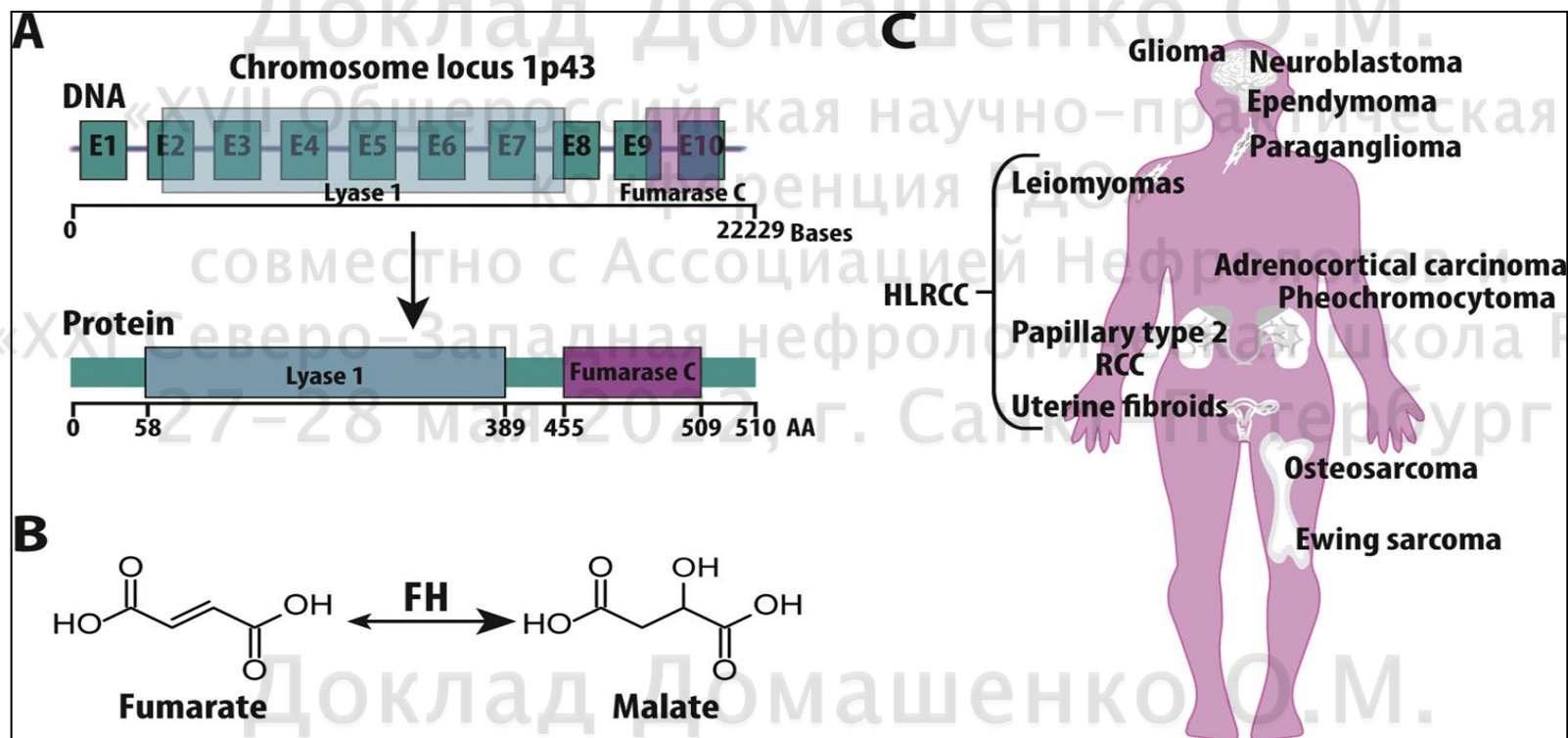
- ▶ Гетерозиготные мутации зародышевой линии в гене фумаратгидратазы (FH), который кодирует фермент цикла трикарбоновых кислот (цикл Кребса), который катализирует превращение фумарата в малат. Патогенные зародышевые мутации FH в настоящее время обнаружены в 76–100% семей с предполагаемыми клиническими признаками.
- ▶ В семьях с характерными признаками, но без зародышевой мутации FH, диагноз HLRCC может быть подтвержден **иммуногистохимическими исследованиями опухолей**. В опухолях с фумаратгидратазными дефектами накопленный фумарат будет приводить к сукцинации белков, что можно выявить с помощью иммуногистохимического анализа.
- ▶ Мутация гена фумаратгидратазы а так же сукцинатгидратазы связаны по некоторым данным так же с развитием **параганглиом и феохромоцитом**.

Изменения в цикле Кребса при дефиците фумаратгидратазы



Дефект FH приводит к укорочению цикла ТСА и накоплению фумарата. Комбинированное нарушение цикла ТСА и ингибирование сукцинатдегидрогеназы фумаратом снижает митохондриальное дыхание. Аденилсукцинат накапливается в клетке. Клетки переключаются на аэробный гликолиз. Токсичный фумарат буферизируется, для чего необходимы повышенные количества аргинина и при его истощении клетки гибнут.

Роль мутаций гена фумаратгидратазы в онкогенезе.



Схематическое изображение гена и белка фумаратгидратазы (FH). В) Изображение химической реакции, катализируемой FH, которая превращает фумарат в малат.

Фумарат накапливается в клетке, вызывает ряд патологических событий, в т.ч. подавляет путь репарации ДНК, необходимый для устранения двунитевых разрывов ДНК (DSBs) и поддержания целостности генома.

Распространенность и клинические особенности:

- ▶ Около 300 семей по всему миру с описанным HLRCC.

1. Kamihara J, Schultz KA, Rana HQ. FH Tumor Predisposition Syndrome. 2006 Jul 31 [updated 2020 Apr 2]. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Stephens K, Amemiya A, editors. GeneReviews . Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2020. Accessed 10 Jan 2020.

2. Patel VM, Handler MZ, Schwartz RA, Lambert WC. Hereditary leiomyomatosis and renal cell cancer syndrome: an update and review. J Am Acad Dermatol. 2017;77:149–58.

- ▶ В Российских источниках описано 2 случая.

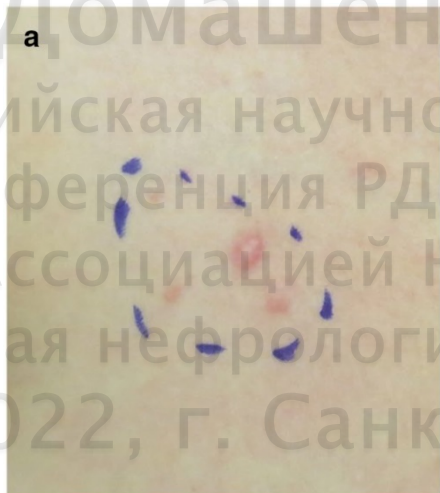
1. Лейомиома кожи (клиническое наблюдение)/ Ю. Н. Грекова, Н. В. Зильберберг, Н. П. Торопова, Е. И. Кузнецова Лечащий врач № 11/2019; 9–11

2. Combination of pulmonary lymphangioliomyomatosis with skin leiomyomatosis and uterine leiomyoma /E A Kogan 1, O I Mikhaïlov, S M Sekamova, B M Kornev, I N Osipova, V I Osipenko, E A Romanova, N A Mukhin. Arkh Patol. Nov–Dec 2001;63(6):39–44.

- ▶ Лейомиомы матки чаще всего множественные, рецидивирующие, часто приводят к потере органа.
- ▶ Почечноклеточный рак агрессивный, рано начинает метастазировать.



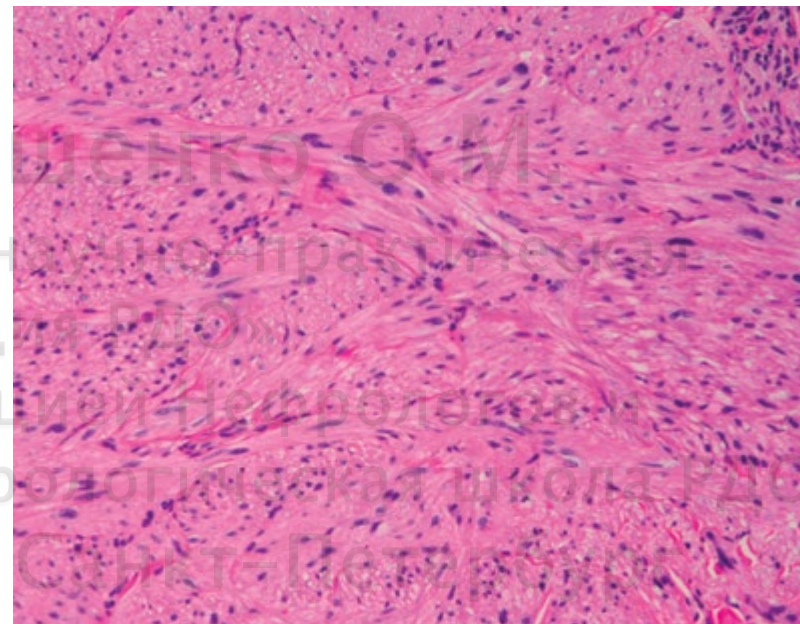
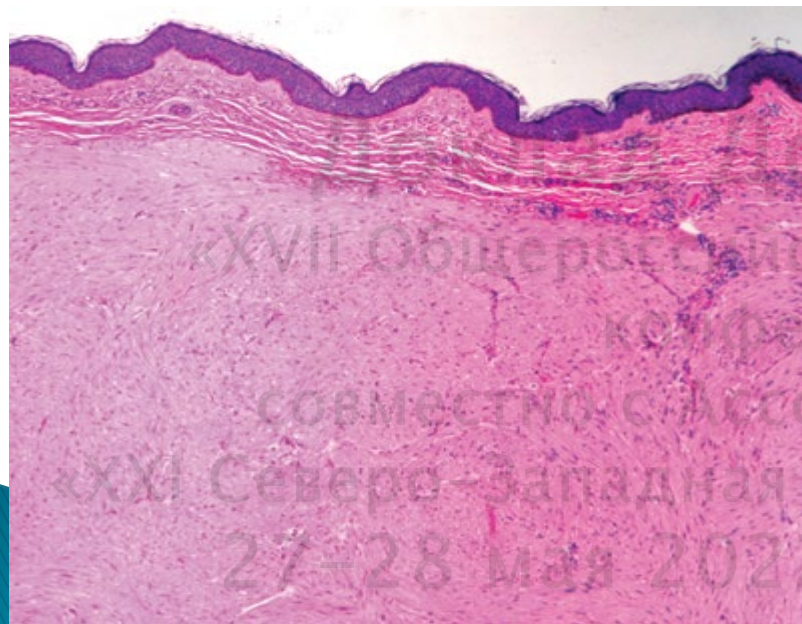
Кожные проявления. Лейомиомы кожи.



Доклад Домашенко О.М.
«XVII Общероссийская научно-практическая конференция РДО»
совместно с Ассоциацией Нефрологов и
«XXI Северо-Западная нефрологическая школа РДО»
27-28 мая 2022, г. Санкт-Петербург

Микроскопическая картина поражения кожи. особенности.

- А) Микроскопия, выявляет плохо очерченные узелки эозинофильных веретенообразных клеток, заполняющих дерму и распространяющихся в подкожный слой (гематоксилин и эозин, 40x);
- Б) более высокое увеличение, демонстрирующее скопление доброкачественных гладкомышечных пучков без некроза или ядерной атипии (гематоксилин и эозин, 100x)



Обобщенные данные по фенотипическим проявлениям и их частоте.

- ▶ Почечноклеточный рак – 62%.
- ▶ Кожные лейомиомы – 76%
- ▶ Лейомиома матки – у 100% женщин – носителей мутации FH. Это исследование продемонстрировало вариабельность кожных проявлений HLRCC.
- ▶ В общей сложности эти исследователи идентифицировали 31 различную мутацию FH в 56 семьях с HLRCC с уровнем обнаружения 93% (52 из 56).

Обобщенные данные по фенотипическим проявлениям и их частоте.

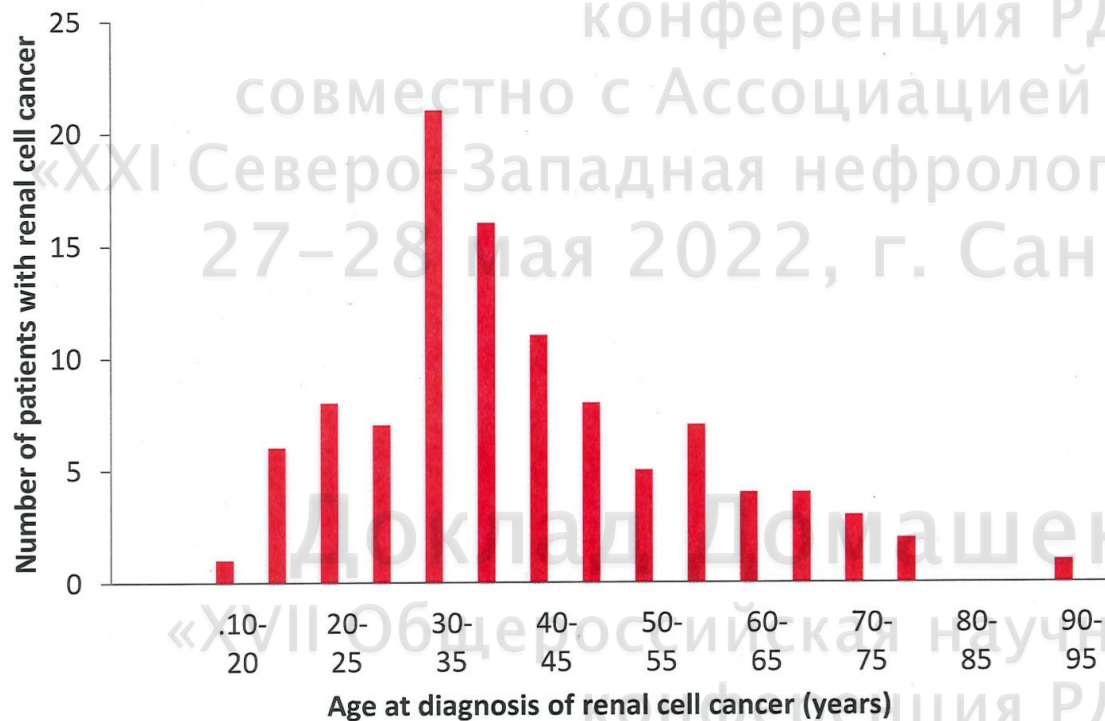
- ▶ Другое исследование – мутации гена фумаратгидратазы (FH) идентифицированы у 46 пациентов с характерной клинической картиной (75%).
- ▶ Женщины с лейомиомами кожи – 89%.
- ▶ Женщины – 15% имели только лейомиомы кожи, 7% имели только лейомиомы матки и 9% не имели клинических проявлений.
- ▶ В этой серии лейомиомы кожи были обнаружены у 100% пациентов мужского пола.

Клинические критерии для вероятного диагноза HLRCС:

- ▶ Гистологически подтвержденные множественные кожные пилолейомиомы или
- ▶ Не менее двух из следующих проявлений:
 - ▶ хирургическое лечение симптоматической лейомиомы матки в возрасте до 40 лет,
 - ▶ папиллярный почечно-клеточный рак 2 типа в возрасте до 40 лет или член семьи первой степени родства, отвечающий одному из этих критериев.
- ▶ Карцинома собирательных протоков почки в возрасте до 40 лет была предложена в качестве дополнительного гистологического подтипа, указывающего на синдром.

Возраст, в котором диагностирован почечно-клеточный рак.

Age distribution of renal cell cancer in HLRCC



- Рак почки наблюдается примерно в 20 % семей с HLRCC.
- Средний возраст 45 лет. Риск рака почки в течение жизни составляет около 15 %.
- Тип мутации FH не является существенным фактором риска развития рака почки.
- Риск развития рака почки у носителей мутации FH в возрасте до 20 лет оценивается в 1-2%.

На рисунке – распределение возраста на момент постановки диагноза для 103 человек с ассоциированным с HLRCC почечно-клеточным раком

Основные нюансы лечения почечноклеточного рака при HLRCC.

- ▶ В отличие других наследственных Са почки (Синдром Гиппеля–Линдау, Берта–Хога–Дьюба) правило 3 см не работает! (Высокая склонность к метастазированию).
- ▶ Хирургическая тактика – широкая резекция и забрюшинная лимфаденэктомия.
- ▶ Единого мнения по таргетной терапии нет, данные противоречивы.

Fred H. Menko, Eamonn Maher, Laura S. Schmidt et Al. Fam Cancer. 2014 December ; 13(4): 637–644.

ПЕМБРОЛИЗУМАБ

Пациент 26 лет. Рак правой почки ассоциированный с HLRCC. Больному выполнена робот-ассистированная лапароскопическая резекция почки, но отдаленные метастазы появились в течение 5 мес. после операции. Иммуногистохимия резецированной опухоли показала высокую экспрессию рецептора запрограммированной гибели клеток-1 (PD-1) и его лиганда (препятствующие Т-клеточному иммунному надзору в тканях). Пациента лечили антителом против PD-1 в качестве монотерапии. Через 2 года лечения ингибиторами контрольных точек (ICI) все поражения исчезли; этот ответ сохраняется уже 51 месяц.

Tao Wang, Yan Huang et Al. Front. Oncol. 11:735077. October 2021

Клинический случай.

Доклад Домашенко О.М.

«XVII Общероссийская научно-практическая конференция РДО»
совместно с Ассоциацией Нефрологов и
«XXI Северо-Западная нефрологическая школа РДО»
27-28 мая 2022, г. Санкт-Петербург

Доклад Домашенко О.М.

«XVII Общероссийская научно-практическая конференция РДО»
совместно с Ассоциацией Нефрологов и
«XXI Северо-западная нефрологическая школа РДО»
27-28 мая 2022, г. Санкт-Петербург

Пациентка Т. 1995 г.р.

- ▶ С подросткового возраста наблюдалась в связи с кистами почек.

2012 год

- ▶ При УЗИ исследовании выявлено образование левого надпочечника. Оперативное лечение – адреналэктомия слева (феохромоцитомы), фенистрация кист почек.

2015 год

- ▶ При плановом обследовании выявлено 2 образования правой почки, выполнена резекция правой почки, забрюшинная лимфодиссекция. По результатам гистологического исследования – ???метастазы феохромоцитомы???. ПХТ не проводилась.
- ▶ Выявлена множественная миома матки, выполнено оперативное лечение в объеме консервативной миомэктомии, гистологически – лейомиома.

Пациентка Т. 1995 г.р.

2018 год

- ▶ **Левая почка сморщенная, поликистозная трансформация правой почки.**
- ▶ **Впервые выявлена азотемия с цифрами креатинина до 118 мкмоль/л, уровень азотемии нестабильный, с подъемами и снижением до субнормальных показателей.**
- ▶ **КТ-объемное образование правого надпочечника (аденома?). Рекомендовано динамическое наблюдение.**

Пациентка Т. 1995 г.р.

▶ 2021 год

- ▶ Динамическое наблюдение опухоли надпочечника по КТ – без признаков прогрессирования, однако по данным ПЭТ–КТ – метаболически активное образование правого надпочечника 17x9 мм, 18F–ФДГ позитивное.
- ▶ Обратилась к дерматологу в связи с плотными узловатыми образованиями на коже (плечи и предплечья) – кожный леомиоматоз.
- ▶ Повторно выявлены множественные миомы матки – лапароскопическая миомэктомия.
- ▶ *Обратилась за консультацией к нефрологу для определения возможности вынашивания беременности с учетом почечной патологии.*

Изменения на коже плеча пациентки.



Доклад Домашенко О.М.

«XVII Всероссийская научно-практическая конференция РДО»
совместно с Ассоциацией Нефрологов и
«XXI Северо-Западная нефрологическая школа РДО»
27-28 мая 2022, г. Санкт-Петербург

Результаты молекулярно-генетического исследования:

Выполнено молекулярно-генетическое исследование - определение первичной структуры кодирующей части гена *FH*, ассоциированного с лейомиоматозом и почечно-клеточным раком в составе синдрома наследственного лейомиоматоза и почечно-клеточного рака (HLRCC, OMIM 150800).

27-28 мая 2022, г. Санкт-Петербург

Методы: ПЦР, секвенирование по Сэнгеру.

Результат: При исследовании ДНК, выделенной из лимфоцитов периферической крови, в экзоне 4 гена *FH* выявлена nonsense-мутация с.395_399del (p.L132*) в гетерозиготном состоянии. Мутация с.395_399del зарегистрирована в базах данных как патогенный клинически значимый вариант.

Заключение: Множественный лейомиоматоз кожи и матки в составе синдрома наследственного лейомиоматоза и почечно-клеточного рака (HLRCC, OMIM #150800).

Риск развития почечно-клеточного рака превышает общепопуляционный.

Риск наследования герминальной мутации в гене *FH* родственниками первой степени родства составляет 50%.

27-28 мая 2022, г. Санкт-Петербург

Диагноз:

Основной: Наследственный лейомиоматоз с почечноклеточным раком (HLRCC-синдром) – лейомиоматоз кожи, множественные лейомиомы матки, поликистозная трансформация правой почки, кисты сморщенной левой почки.

Конкурирующий: Феохромоцитома левого надпочечника, левосторонняя адреналэктомия от 2012 г. Образование правого надпочечника.

Осложнения: ХБПс2А1. Хронический тубуло-интерстициальный нефрит. Сморщенная левая почка. Фенистрация кист почек 2012 г.

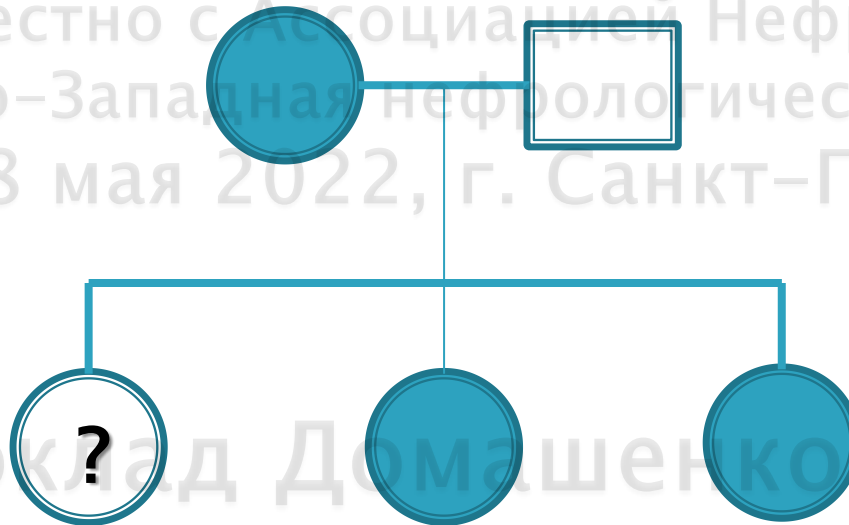
Почечноклеточная карцинома правой почки, резекция правой почки и лимфодиссекция забрюшинных узлов справа от 2015 г.

Рекомендации.

- ▶ Консультация эндокринолога с выполнением газовой масс-спектрометрии мочи.
- ▶ МРТ 1 раз в год в плановом порядке.
- ▶ Консультация медицинского генетика.
- ▶ Проведение нефропротективной терапии в виде низких доз и-АПФ или БРА (в случае планирования беременности препараты данных групп отменяются), целевое АД не выше 130/80 и не ниже 110/60 мм рт.ст.
- ▶ Избегать переохлаждения, тяжелых физических нагрузок.

Наследование в семье пациентки.

«XVII Общероссийская научно-практическая конференция РДО»
совместно с Ассоциацией Нефрологов и
«XXI Северо-Западная нефрологическая школа РДО»
27-28 мая 2022, г. Санкт-Петербург



«XVII Общероссийская научно-практическая конференция РДО»
совместно с Ассоциацией Нефрологов и
«XXI Северо-Западная нефрологическая школа РДО»
27-28 мая 2022, г. Санкт-Петербург

Основные рекомендации по наблюдению за людьми из семей с HLRCC-синдромом.

- ▶ Генетическое обследование при наличии синдрома у кровного родственника для определения дальнейшей тактики.
- ▶ При выявлении генетически подтвержденного синдрома визуализирующие исследования до 8–10 летнего возраста обсуждаются индивидуально и по желанию родителей.
- ▶ Для носителей гена старше 10 лет предпочтительно МРТ почек ежегодно.
- ▶ Лечение выявленных почечных опухолей должно быть безотлагательным, так как правило 3 см (см. выше) неприменимо для HLRCC.
- ▶ Лечение обычно состоит из хирургического иссечения с широкими краями и рассмотрения вопроса о диссекции забрюшинных лимфатических узлов.



Спасибо за внимание!