

Revista Cubana de Urología

Carcinoma de células renales y síndromes hereditarios asociados

Anay Marquetti Hernández

Instituto de Ciencias Básicas y Preclínicas Victoria de Girón. La Habana, Cuba.

RESUMEN

Introducción: el carcinoma de células renales representa entre el 90-95 % de todos los tumores malignos que afectan el riñón en el adulto. Bajo este término se incluye un grupo heterogéneo de tumores de origen epitelial, cuya etiología permanece aún desconocida. No obstante, se cree que algún tipo de predisposición genética podría explicar entre un 2-4 % de los casos. El estudio de familias con carcinoma de células renales heredado, ha sentado las bases para la mejor comprensión de los síndromes hereditarios asociados con su aparición. Existiendo fuertes evidencias de que el síndrome von Hippel-Lindau es el mayor implicado en la carcinogénesis renal hereditaria. Si bien en estos síndromes se describen

varias manifestaciones sistémicas, las lesiones urológicas pudieran ser su presentación inicial. El conocimiento que sobre los citados síndromes tengan los urólogos, les dará la oportunidad de *mejorar el pronóstico de estos pacientes, basado fundamentalmente en el diagnóstico precoz de la enfermedad y la pesquisa de individuos con riesgo.* **Objetivos:** mostrar las características de los principales síndromes hereditarios asociados con carcinoma de células renales. **Métodos:** se hizo una revisión bibliográfica de varios estudios en los que se examinan fundamentalmente, las manifestaciones clínicas, bases moleculares y genéticas, criterios de diagnóstico y tratamiento de los principales síndromes hereditarios asociados al carcinoma de células renales.

Palabras clave: carcinoma de células renales, predisposición genética, síndromes hereditarios asociados.

ABSTRACT

Introduction: renal cell carcinoma represents between 90-95 % of all malignancies that injury adult kidney. Below this term is including an heterogeneous group of tumors with epithelial origen, whose etiology is still unknown. Nevertheless, it is believable that some kind of genetic predisposition could explain between 2-4 % of the cases. The study of families with inherit renal cell carcinoma have setted the bases to the best understanding of inherit syndromes associated with their come out. There are strong evidences that von Hippel-Lindau syndrom is the most involved in inherit renal

carcinogenesis. As well as in these syndromes are describing several systemic expressions, urologics lesions could be their initial presentation. The knowledge the urologists have of the metioned syndromes, give an oportunity to improve the prognosis of these patients, based mainly on early diagnosis and the inquiry of individuals with risk. **Objective:** show the characteristics of the mains inherit syndromes associated with renal cell carcinoma. **Methods:** a bibliographic revision of several studies in which clinical manifestations, genetics and molecular bases, diagnosis criteria and treatment of the mains inherit syndromes associated with renal cell carcinoma were fundamentally analized, was made.

Key words: renal cell carcinoma, genetic predisposition, inherit síndromes associated.

INTRODUCCIÓN

El carcinoma de células renales (CCR) es el cáncer renal que más afecta a los adultos. Representa entre el 90-95 % de todos los tumores renales, y del 2-3 % del total de cánceres que padece el hombre.¹⁻⁴ En los Estados Unidos en el 2008 hubo un estimado de 54,390 nuevos casos a diagnosticar y 13,010 muertes a causa de esta enfermedad.⁵ Dicho carcinoma es considerado el más letal de todos los cánceres urológicos.¹ Su mayor prevalencia se reporta entre la cuarta y sexta décadas de la vida, con predominio del sexo masculino sobre el femenino.^{1,2,6-9} También ha sido detectado en sujetos jóvenes que pertenecen a determinados grupos familiares.^{2,3} Es

más frecuente en personas procedentes del norte de Europa y América, que de Asia o África.⁶

El CCR comprende un grupo heterogéneo de tumores del riñón, que se originan del epitelio de los túbulos contorneados proximales y distales. De acuerdo a su histología se distinguen cinco tipos principales: el carcinoma renal de células claras o convencional (H»80 %), carcinoma papilar tipo 1 y 2 (10-15 %), carcinoma de células cromóforas (H»5 %), carcinoma del túbulo colector (muy raro) y carcinoma no clasificado (H»5 %); cuya apariencia no se corresponde a ninguna de las otras categorías^{1-3,10}. Algunos CCR experimentan diferenciación sarcomatoide, que se considera el fin de un grado alto de todos los subtipos⁶. Estos tumores tienen en general un comportamiento, biología y evolución impredecibles y atípicos. Pueden permanecer ocultos durante la mayor parte de su curso clínico y sólo ser detectados en estudios radiológicos incidentalmente.^{1,6-8,11,12} Suelen provocar metástasis antes de producir signos y síntomas locales, lo que determina que alrededor de un tercio de los individuos afectados presentan metástasis al momento del diagnóstico.^{12,13} Son resistentes a la radio y quimioterapias, e infrecuentemente responden a la inmunoterapia, por lo que hasta el momento la nefrectomía continúa siendo el tratamiento de elección.^{1,6,13}

La etiología de este cáncer permanece desconocida. Sin embargo, numerosos factores de riesgos celulares, ambientales, genéticos y hormonales han sido implicados en su aparición. Aunque la forma de presentación más frecuente de CCR es la esporádica (no hereditaria), entre un 2-4 % de ellos son hereditarios y se transmiten con carácter autosómico dominante.^{1,3,8,14}

En los últimos años se han realizado grandes avances en el campo de la biología molecular que origina este tipo de tumor¹⁵. El estudio de familias con carcinoma de células renales heredado, ha sentado las bases para identificar y comprender mejor los síndromes hereditarios asociados con su aparición (cuadro 1). Entre ellos el von Hippel-Lindau (VHL), el CCR papilar hereditario (CPRH), el de Reed (LHCR) y el de Birt-Hogg-Dube (BHD) son los mejores caracterizados. La mayoría de estos síndromes se producen como consecuencia de mutaciones germinales en un gen, frecuentemente con funciones supresoras tumorales (cuadro 2). Si bien en ellos se describen varias manifestaciones sistémicas, las lesiones urológicas pudieran ser su presentación inicial. El conocimiento que sobre los citados síndromes tengan los urólogos, les dará la oportunidad de *mejorar el pronóstico de estos pacientes, basado fundamentalmente en el diagnóstico precoz de la enfermedad y la pesquisa de individuos con riesgo.*^{3,6,13,16,17}

En el presente trabajo se muestran las características de los principales síndromes hereditarios hasta el momento asociados con CCR.

METODOS

Se hizo una revisión bibliográfica de varios estudios en los que se examinan fundamentalmente, las manifestaciones clínicas, bases moleculares y genéticas, criterios de diagnóstico y tratamiento de los principales síndromes hereditarios asociados al carcinoma de células renales. La información básica mostrada se obtuvo de documentos primarios como libros, folletos, monografías en Internet y manuales. También de documentos escritos secundarios entre ellos, enciclopedias, vocabularios de términos, revistas y glosarios. Posteriormente se procedió al análisis y selección de la información correspondiente al tema, la que fue procesada en una computadora Pentium 4 para luego elaborar el informe final.

DESARROLLO

Síndrome von Hippel-Lindau (VHL).

Sinonimia: Enfermedad de von Hippel-Lindau, angiomatosis familiar cerebeloretinal, hemangioblastomatosis, angiofacomatosis retiniana y cerebelosa.

Este constituye el síndrome hereditario que más frecuentemente se asocia con el desarrollo de CCR. Fue descrito en 1895 por el oftalmólogo Eugen von Hippel y posteriormente en 1926 por el patólogo Arvin Lindau.^{4,17,18} Es un trastorno que se transmite con carácter autosómico dominante.^{3,19-22} Su incidencia mundial oscila entre 1/36,000-1/40,000 y la esperanza de vida de los individuos afectados es menor de 50 años.^{17,19,20} Se caracteriza *clínicamente por el desarrollo de tumores benignos y malignos tanto en la infancia como a lo largo de toda la vida adulta. Los hemangioblastomas retinianos (o angiomas retinianos)* suelen ser las primeras lesiones que aparecen en los pacientes, alrededor de los 25 años.^{23,24} El sangrado es la forma habitual de presentación y de no tratarse puede ser causa de ceguera. Áreas del sistema nervioso central (SNC) como cerebelo, tronco cerebral y médula espinal pueden ser también afectadas por los hemangioblastomas.^{17,19}

Los feocromocitomas (tumores benignos secretores de catecolaminas) son en general poco frecuentes, aunque afectan a determinadas familias mucho más que a otras. Las familias VHL que no son afectadas por feocromocitomas se clasifican como tipo 1 (alrededor del 80 %), mientras que las familias afectadas por dicho tumor como tipo 2 (20 %). Las tipo 2 a su vez se subclasifican en 2A (bajo riesgo de CCR y quistes pancreáticos), 2B (alto riesgo de CCR y quistes pancreáticos) y 2C (solamente desarrollan feocromocitomas, sin ninguna otra de las manifestaciones del síndrome). El subgrupo 2B es el de mayor morbilidad y peor pronóstico. Los feocromocitomas pueden localizarse tanto en la glándula adrenal como fuera de ella (ganglios simpáticos), generalmente son bilaterales y de aparición más temprana (edad media 20 años) comparado con los feocromocitomas esporádicos.^{17,20,25,26}

Las *lesiones renales* pueden ser también la presentación inicial de la enfermedad y se caracterizan por ser bilaterales, multifocales, quísticas y sólidas. El tamaño de estas oscila desde por debajo de los límites detectables hasta unos 2cm, pudiendo llegar a alcanzar más de 10cm de diámetro. Entre el 28-45 % de los individuos afectados por VHL desarrollan carcinoma renal de células claras en algún momento de su vida, con una edad promedio de aparición de 37 años^{3,21,26-28}. Estos cánceres tienen un comportamiento maligno y se les atribuye el 40 % de la mortalidad de los pacientes VHL. Como es característico en ellos a medida que adquieren mayor grado y estadio, presentarán un grado creciente de aneuploidía*, inicialmente con pérdida del cromosoma 3p y luego del. 5q, 9p, 14q e y¹⁷.

Hasta una cuarta parte de los varones con enfermedad VHL presentan cistadenomas papilares del epidídimo. Estos son tumores quísticos que se localizan fundamentalmente en la cabeza del epidídimo, aunque también han sido hallados en el cordón espermático. Por su naturaleza benigna, tamaño limitado (unos pocos cm de diámetro) y localización, es suficiente un monitoreo clínico adecuado. Casi nunca requieren tratamiento quirúrgico.^{3,17,19-22}

Los quistes y los tumores de los islotes pancreáticos son las principales afectaciones descritas en este órgano. La aparición de los quistes es muy común y dependiente de la edad, y aunque son benignos pueden con el tiempo reemplazar gran parte del tejido pancreático y convertirlo en hipofuncionante. Los tumores de los islotes pancreáticos aparecen raramente y tienen un potencial maligno bien definido. Son más frecuentes en enfermos con feocromocitomas y pueden dar origen a endocrinopatías.^{21,29}

Otras de las manifestaciones del síndrome son los tumores del saco endolinfático. Estos son tumores de la fosa craneana posterior, agresivos localmente, que pueden erosionar el hueso petroso y en ocasiones determinar pérdida de la audición o aparición de otros daños neurológicos permanentes. Afortunadamente son una manifestación rara.^{3,17}

El síndrome está causado por mutaciones en el gen VHL que se localiza en el cromosoma 3 (3p25-26). El mismo tiene una longitud de 10kb y la secuencia codificadora contiene tres exones (E₁, E₂ y E₃).¹⁹⁻²² En el Universal VHL- Mutation Database en <http://www.umd.be>, se describen las 912 mutaciones identificadas hasta el momento en dicho gen. Las deleciones amplias de todo el gen, las sustituciones intragénicas que originan sustituciones de aminoácidos y las que truncan la síntesis proteica son las mutaciones más frecuentes. El exón más afectado por estas es E₃ mientras E₁ es el menos afectado.^{16,19-22} Según el modelo de «dos impactos» de Knudson el gen VHL se comporta como un gen supresor tumoral clásico. Una copia del gen VHL está mutada en la línea germinal de los individuos afectados, pero para que estos expresen su fenotipo (desarrollen tumores) se necesita que la copia no mutada del gen sea inactivada por una mutación somática a nivel de los tejidos dianas (células renales, SNC, etc.). La inactivación bialélica de VHL es un evento precoz y se cree constituya el evento inicial en la tumorigénesis renal en estos pacientes.^{4,17,19-22,30} En prácticamente el 100 % de las familias VHL se han identificado mutaciones germinales de este gen. Mutaciones somáticas de VHL ocurren hasta en un 60 % de los carcinomas renales de células claras de aparición esporádica. Lo anterior indica que VHL actúa como un gen de susceptibilidad al cáncer renal tanto de aparición esporádica como familiar.^{3,4,20,22}

La enfermedad VHL tiene un alto grado de penetrancia* ; entre el 80-90 % de los pacientes con VHL inactivado en la línea germinal desarrollan las manifestaciones clínicas típicas de la enfermedad. Existe gran variabilidad fenotípica tanto entre las familias afectadas, como entre los miembros de una familia que comparten la misma mutación predisponente en el gen VHL. Más del 50 % de los pacientes en las familias VHL muestran sólo una manifestación del síndrome.^{17,19,20}

El producto del gen VHL (pVHL) es expresado por todos los tejidos adultos y ha mostrado tener un amplio espectro de funciones supresoras tumorales. pVHL forma parte del complejo ubiquitina-ligasa que contiene además elongina C, elongina B, Cul-2 y Rbx1. Este complejo interviene en el recambio proteico, marcando a las proteínas para la degradación proteosómica mediada por ubiquitina. Una de las proteínas marcadas por él es el factor de transcripción HIF (factor inducible por

hipoxia). HIF es un heterodímero formado por las subunidades α y β , que regula la expresión de genes encargados de la adaptación del tejido a la hipoxia (genes inducibles por hipoxia) (Figura 1). Cuando las concentraciones de oxígeno en la célula son suficientes (normoxia) HIF- α es hidroxilado en residuos de prolina por acción de la enzima HIF prolin hidroxilasa. Esta hidroxilación le permite a pVHL reconocer, unirse y poliubiquitinar a HIF- α , marcándolo para su degradación. En condiciones de bajas concentraciones de oxígeno (hipoxia), HIF- α no es hidroxilado, por tanto no puede ser reconocido por pVHL y se acumula en la célula, activando la transcripción de genes implicados en la angiogénesis, proliferación, metabolismo y supervivencia celular, así como en la regulación del pH. Entre estos genes están el del VEGF¹, EGFR², PDGF³, TGF- β ⁴, FGF⁵, EPO⁶ y GLUT-1⁷. Las células con déficit de pVHL debido a mutación de VHL acumulan HIF- α , dando lugar a los tumores altamente vascularizados que se encuentran en los pacientes con enfermedad VHL. Las mutaciones de VHL en la línea germinal a menudo se localizan en los dominios de unión de pVHL para HIF- α y elongina C.^{3,4,17,22,30-32,35} El diagnóstico de este síndrome debe sospecharse en pacientes con hemangioblastomas de la retina o del SNC y/o feocromocitomas de aparición precoz, y en pacientes con familiares de primer grado con afectación conocida. Los mismos deberán someterse a estudios genéticos del gen VHL y a aquellas pruebas que permitan el diagnóstico de las manifestaciones sistémicas de la enfermedad: determinación sérica o urinaria de catecolaminas, examen oftalmoscópico, resonancia magnética con contraste de las áreas más comúnmente afectadas del SNC, y RMN y TAC abdominal pre y post-contraste. En pacientes con VHL estas pruebas deben repetirse desde cada 3 meses hasta cada 3 años en dependencia de la agresividad de su fenotipo individual.¹⁷

Las manifestaciones benignas de la enfermedad como hemangioblastomas y tumores del saco endolinfático, deben tratarse quirúrgicamente antes de que causen destrucción local en tejidos importantes. Los tumores renales y neuroendocrinos pancreáticos, que son potencialmente malignos, deben resecarse antes de la aparición de metástasis. Para las lesiones renales (quísticas o sólidas) la cirugía conservadora se reserva para aquellas que tienen diámetro cercano a los 3 cm o mayor. Esto evita que los pacientes sean sometidos a cirugía renal radical con mucha frecuencia, lo que afectaría de forma innecesaria su calidad de vida. Durante la cirugía se recomienda se apliquen técnicas que permitan preservar las neuronas. El seguimiento medio de estos pacientes es de 5 años.^{17,36} Mientras que el seguimiento de pacientes que tengan una enfermedad genética que predisponga al cáncer debe ser de por vida.¹⁷

En la actualidad no existe un tratamiento sistémico aceptado para este síndrome o sus manifestaciones. No obstante, debe tenerse en cuenta que el diagnóstico prenatal del mismo es posible, y que el pronóstico de los pacientes afectados puede ser mejorado tras un diagnóstico precoz y el empleo de los protocolos de actuación, que nos permiten monitorear regularmente a estos pacientes, predecir sus complicaciones e intervenir tempranamente.^{17,20}

CCR papilar hereditario.

Sinonimia: Carcinoma papilar de células renales hereditario (CPRH).

El CPRH es una enfermedad autosómica dominante caracterizada por el desarrollo de múltiples y bilaterales tumores renales papilares de tipo 1*.^{3,10,17,31} Estos tumores tienden a ser hipovasculares, cursar de forma asintomática y detectarse de manera incidental en estudios imagenológicos de rutina. Puede haber de 1 a 40 tumores en un solo riñón con tamaños entre 0,6 y 11cm de diámetro. Hasta el momento no se han asociado con manifestaciones extrarrenales¹⁷. Los individuos que padecen esta enfermedad desarrollan el fenotipo tumoral de forma tardía, siendo diagnosticados alrededor de los 70 años.^{4,17,37} Aunque la edad media del diagnóstico puede ser inferior cuando estudiamos grupos familiares de alto riesgo (45 años).¹⁷ Muestran en general una penetrancia reducida. Las metástasis en estos pacientes son poco frecuentes.^{4,17,24}

El síndrome es causado por mutaciones en el proto-oncogen MET**. Dicho gen está localizado en el cromosoma 7 (7q34) y codifica el receptor tirosín-kinasa del factor de crecimiento del hepatocito (HGF de sus siglas en inglés).^{17,37} Han sido identificadas 15 mutaciones distintas de MET asociadas tanto a carcinoma papilar renal esporádico como hereditario. Las mutaciones se localizan dentro de los exones 16 al 19 del dominio tirosin-kinasa del gen.¹⁷

El proto-oncogen *MET* mediante su producto c-MET o receptor tirosín-kinasa de HGF, es capaz de controlar programas genéticos que conducen al crecimiento celular, morfogénesis ramificada, diferenciación y regulación de la migración celular en muchos tejidos normales. Es también importante en la embriogénesis, formación de órganos, cicatrización de las heridas y regeneración tisular. Una mutación en dicho proto-oncogen se traduce en una activación anómala del dominio tirosín kinasa del receptor HGF, quedando éste activado intrínsecamente independientemente de la unión o no de su ligando (HGF). Esto conlleva a que la célula adquiera un potencial

transformador y crezca de manera invasiva, dicho en otras palabras, que la célula pierda su control sobre la proliferación.^{3,4,16,24}

A pesar de que estudios sugieren que las mutaciones de MET disminuyen el umbral para la activación de c-MET (la fosforilación de sólo una de las dos tirosinas críticas en el dominio quinasa de c-MET mutante es suficiente para activarla, mientras que se necesita la fosforilación de ambas tirosinas para la activación del c-MET original), se sabe que es necesario un segundo impacto para que se desencadene todo el potencial oncogénico de c-MET mutante. En tumores papilares renales la duplicación no aleatoria del cromosoma 7 que alberga el alelo MET mutante, ha sido propuesta como el evento secundario que se precisa para el desarrollo de estos tumores.¹⁷

El diagnóstico de CPRH debe sospecharse en un individuo que presente tumores renales múltiples, bilaterales, con una histología papilar de tipo 1 e historia familiar de cáncer renal. Dada la naturaleza hipovasular de estos tumores, la TAC o RMN con y sin contraste intravascular, son el método de elección para detectar los individuos afectados y miembros asintomáticos de familias de riesgo. Las pruebas genéticas para MET permiten confirmar el diagnóstico de CPRH. Debe prestarse especial atención a los exones que mutan con mayor frecuencia (16-19) y de no encontrarse ninguna mutación en ellos, proceder a un análisis secuencial de MET más exhaustivo.^{3,16,17}

Los pacientes con tumores renales deben ser seguidos mediante estudios imagenológicos hasta que uno de los tumores alcance los 3cm de diámetro. En este momento es recomendable la enucleación o resección de todos los tumores presentes en ese riñón. Debido a que los pacientes con CPRH mantienen toda su vida un alto riesgo de neoplasia renal, siempre que sea posible deberían utilizarse abordajes que permitan salvaguardar las nefronas.

Para el caso de familias en las que se detecte una mutación de MET en la línea germinal y estén ausentes los tumores renales, se aconseja que cada portador de la mutación se someta a la realización anual de una de las pruebas de imagen recomendadas, para la detección de los mismos.

En la actualidad, el CCR papilar metastático sigue siendo muy difícil de tratar mediante terapia sistémica. No obstante, la terapia con direccionamiento molecular puede ser prometedora en el futuro para aquellos pacientes en los que la activación de MET es el iniciador de su neoplasia renal.

Síndrome de Reed

Sinonimia: Síndrome de leiomiomatosis hereditaria y carcinoma de células renales (LHCCR).

LHCCR es una enfermedad autosómica dominante, descrita por vez primera en el 2001 por Virpi Launonen.^{5,37,38} Su incidencia mundial es baja, siendo identificadas alrededor de 126 familias procedentes de Finlandia, Reino Unido, Europa Central y los Estados Unidos. Se caracteriza por la aparición de leiomiomas cutáneos y uterinos (fibromas) y CCR.^{5,17,37,38}

Los leiomiomas cutáneos son tumores benignos que se cree provienen de los músculos *erector pilorum* del folículo piloso. Aparecen desde la adolescencia hasta la cuarta década de la vida (edad promedio de 25 años). Las localizaciones más frecuentes son en el tronco y en las extremidades, suelen tener un diámetro entre 0,2-2,5cm y los de mayor tamaño pueden ser dolorosos cuando se someten a presión, calor o frío. La transformación maligna de estos tumores es rara, aunque se han reportado dos casos de leiomiosarcoma en pacientes con LHCCR.^{5,37,38} La penetrancia de los leiomiomas cutáneos es alta; aparecen en el 85 % de los miembros afectados de familias LHCCR.¹⁷

Los fibromas uterinos aparecen en el 25-77 % de las mujeres con LHCCR y a edades más tempranas (media de 30 años) comparado con la población en general. Por lo general son múltiples y alcanzan tamaños de hasta 10cm de diámetro. Aunque son de naturaleza benigna, pueden afectar la salud de las mujeres al provocar dolor abdominal, sangrado menstrual intenso y comprometer la función reproductiva de quien los padece (constituye la causa más frecuente de histerectomía en mujeres). Entre un 91-98 % de las mujeres con leiomiomas cutáneos desarrollan fibromas uterinos.^{3,5,37,38}

Aproximadamente el 30 % de los pacientes con LHCCR desarrollan un único carcinoma renal de alto grado de malignidad y generador de frecuentes metástasis. Este se desarrolla a edades tempranas, tiene un tamaño comprendido entre 4 y 22 cm, y a menudo provoca la muerte del paciente sobre los 30 años. Aunque en general se caracterizan por tener una histología papilar de tipo 2**.

Tumor renal papilar tipo 2: Las células que recubren los ejes capilares (papilas) son eosinófilas, se han comunicado tres casos de tumor renal de los conductos colectores y dos casos de carcinoma renal de células claras en familias LHCCR, ampliando el espectro histológico de los tumores renales identificados en esta enfermedad.^{5,17}

El gen afectado en este síndrome es un gen supresor tumoral localizado en el cromosoma 1 (1q 42,3-43), que codifica la fumarato hidratasa (FH). La enfermedad se desarrolla en individuos que de inicio heredaron una mutación que inactivó uno de los alelos de este gen y que posteriormente tras una mutación somática quedó inactivado su segundo alelo. En el 82 % de las familias con LHCCR se han identificado mutaciones *germinales* de FH. Hasta el momento están documentadas 57 mutaciones de FH distintas, distribuidas en todos sus exones. Alrededor de dos tercios son mutaciones sustitutivas, el resto son mutaciones del marco de lectura y terminadoras. A pesar de estos hallazgos, aún no se ha descubierto la relación exacta entre el déficit de FH y la génesis de carcinoma renal papilar tipo 2 tan característico.^{4,17,37} Se piensa que la acumulación de glutatión intracelular como consecuencia del defecto en esta enzima, podría estar detrás del inicio del proceso neoplásico. Las mutaciones de FH se detectan con escasa frecuencia en los leiomiomas cutáneos y uterinos o en los tumores renales homólogos esporádicos.¹⁷

Existe variabilidad fenotípica entre individuos afectados de la misma familia LHCCR y entre familias que albergan la misma mutación en el gen FH.

FH es una enzima homotetramérica que convierte el ácido fumárico en ácido málico, como parte del ciclo de Krebs. Estudios de modelado de esta enzima han localizado sus residuos mutados en el centro activo* y alrededor del mismo. Se ha sugerido que el monómero mutante (monómero que tiene la sustitución de aminoácido generada por mutación sustitutiva) podría actuar de manera negativa e interferir con el ensamblaje adecuado de FH, comprometiendo así su función. El bloqueo del paso enzimático ácido fumárico → ácido málico da lugar a la acumulación de fumárico. La acumulación de este ácido en las células está demostrado, actúa como un inhibidor competitivo de HIF-á-prolil hidroxilasa, impidiendo la hidroxilación de HIF-á y por tanto su degradación. Como consecuencia se activan los ya conocidos genes inducidos por hipoxia, promoviéndose el crecimiento tumoral y la angiogénesis (ver Síndrome VHL).^{17,39}

El diagnóstico de LHCCR debe ser considerado en un paciente que presente múltiples leiomiomas cutáneos, o en una mujer con historia de múltiples fibromas uterinos de aparición precoz, especialmente si se asocia a una historia familiar de estas lesiones. También en aquellos con tumores renales de aparición precoz con histología papilar tipo 2 o de conductos colectores, especialmente si son unilaterales, solitarios y de comportamiento agresivo. En todos estos sujetos está justificado el estudio genético de FH.

Estudios del tipo TAC y RMN se recomiendan en miembros de familias LHCCR para la detección y seguimiento de los tumores renales. Al ser estos a menudo hipovasculares e isoecoicos, podrían no detectarse mediante ultrasonidos. Dada la naturaleza maligna de estos tumores renales, se aconseja extirparlos inmediatamente que se detecten. Para los que en el momento de su presentación ya sean metastásicos, la histología dictaminará si se debe utilizar la cirugía y/o qué terapia paliativa.

El seguimiento mediante estudios de imagen de pacientes con historia de cáncer renal y LHCCR debe realizarse al menos cada 6-12 meses y anualmente a pacientes con LHCCR que aún no han sido diagnosticados de tumor renal. Se recomienda un examen transvaginal del útero al año debido a que los leiomiomas son parte del fenotipo LHCCR, y la histerectomía profiláctica para las mujeres de riesgo que hayan completado su familia.¹⁷

Síndrome de Birt-Hogg-Dube (BHDH)

Sinonimia: Oncocitoma renal familiar asociado al síndrome Birt-Hogg-Dube.

El síndrome recibió su nombre en honor a tres médicos canadienses, que fueron los primeros en describir sus características dermatológicas. Tiene un patrón de transmisión autosómico dominante y se caracteriza por una triada de lesiones cutáneas (fibrofolículos, tricodiscosomas y acrocordones), neumotórax espontáneos, quistes pulmonares y tumores renales. Estudios de casos BHD han comunicado también pólipos y/o carcinoma de colon. La incidencia se desconoce, aunque se han identificado unas 100 familias procedentes de Norteamérica, Europa y Asia.³⁻⁵

Los fibrofolículos consisten en múltiples pápulas indoloras de 2-4mm de diámetro, de color blanquecino o amarillento, que aparecen en la cabeza, cuello y parte superior del tronco. Los tricodiscosomas son un conjunto de vasos sanguíneos rodeados por tejido estromal fibroso laxo localizado en la dermis, generalmente con un folículo piloso en la periferia. Ambos tumores cutáneos son benignos, generalmente no aparecen antes de los 25 años y se consideran hamartomas* del folículo piloso. Los acrocordones (marcas cutáneas comunes) asociados pueden variar desde pequeñas pápulas de 1-2mm de diámetro hasta grandes nódulos pedunculados.^{17,40-42}

A diferencia de los síndromes hereditarios de CCR antes descritos, los pacientes con BHD no desarrollan sólo una variante histológica de CCR, sino múltiples. Las variantes observadas con mayor frecuencia son CCR cromóforo, oncocitomas e híbridos (tienen

características del carcinoma renal cromóforo y del oncocitoma renal). También se han encontrado CCR convencional y, más raramente, papilares tipo 2, así como tumores de distintos tipos histológicos en el mismo paciente y en pacientes con BHD de la misma familia. Estos tumores renales son en general, bilaterales y multifocales y lo desarrollan de un 27-29 % de los pacientes con el síndrome. La edad media de diagnóstico de estos es entre 48 y 50 años. Son 2,5 veces más frecuentes en hombres que en mujeres.^{3-5,10,17,37}

La enfermedad se debe a una mutación en el gen *BHD* también llamado (FLCN), localizado en el cromosoma 17 (17p11.2) que codifica la proteína foliculina. Entre las mutaciones identificadas en las familias BHD se destacan las del marco de lectura, terminadoras y mutaciones del lugar de ensamblaje de ARN** inmaduros. Las mismas se distribuyen a lo largo de toda la longitud del gen. No obstante, un tracto del exón 11 (tracto C8, región compuesta de 8 citosinas) está demostrado constituye un «punto caliente» hipermutable para mutaciones en *BHD*. Pacientes portadores de la mutación c.1733delC (delección de una citosina en el punto caliente del exón 11) desarrollan tumores renales con una frecuencia significativamente menor que los portadores de la mutación c.1733insC (inserción de una citosina en el «punto caliente» del exón 11).^{17,42} A diferencia de VHL pero de forma similar a *MET*, las mutaciones de BHD en CCR esporádicos son raras.^{3-5,17,37}

Existe gran variabilidad fenotípica dentro de las familias, entre individuos con la misma mutación del gen *BHD* en la línea germinal y entre las familias que comparten la misma mutación. En un paciente determinado las pápulas cutáneas, quistes pulmonares y tumores renales pueden aparecer de forma aislada, en distintas combinaciones o todos a la vez. La presencia de factores genéticos adicionales (mutaciones del gen VHL) o la exposición a efectos ambientales pueden contribuir a la expresividad* variable del síndrome.¹⁷

La función normal de la foliculina aún se desconoce, aunque al parecer actúa como un supresor de tumores. Mutaciones en el gen BHD probablemente interfieren con la capacidad de dicha proteína de contener el crecimiento y división celular, conduciendo a la formación de tumores benignos y malignos. Estudios recientes sugieren que la foliculina lleva a cabo esta función mediante interacción con la vía mTOR**.

Debe considerarse el diagnóstico de este síndrome en pacientes con tumores renales bilaterales y/o multifocales, especialmente con histología de cromóforo y/o oncocítico

híbrido, y en pacientes con tumor renal e historia familiar de CCR. Las pruebas genéticas de BHD confirmarán el diagnóstico en estos casos.

Los pacientes que presenten anomalías en el gen *BHD* deberán ser bien examinados buscando tumores cutáneos, y se les realizarán estudios de imagen (ultrasonido, TAC o RMN) para descartar quistes o bulas pulmonares y masas renales.

Cualquier tumor resecado previamente del riñón de un paciente con BHD, debería ser reevaluado prestando especial atención a su histología. Estos podrían resultar fatales si se detectan demasiado tarde, de ahí que esté indicado un seguimiento mediante imagenología durante toda la vida del paciente.

Las manifestaciones cutáneas se manejan mediante escisión o ablación local, que generalmente se realiza por razones cosméticas, dado que suelen ser benignas. Los quistes pulmonares requieren una actitud expectante, y los pacientes deberían ser aconsejados contra el tabaco o cualquier otro estímulo que suponga un riesgo de enfisema o enfermedad pulmonar bulosa. Los tumores renales se tratan mediante escisión, en cuanto uno de ellos alcance el tamaño umbral de 3 cm.

Conclusiones

Varios son los síndromes hereditarios que se relacionan con la aparición de CCR. Entre ellos el síndrome von Hippel-Lindau (VHL), el CCR papilar hereditario (CPRH), el síndrome de Reed o de leiomiomatosis uterina (LHCCR) y el síndrome de Birt-Hogg-Dube (BHD), son los mejores caracterizados. Estos muestran variadas manifestaciones sistémicas, entre ellas urológicas, que en ocasiones constituyen la forma de presentación inicial del síndrome. El conocimiento que sobre los citados síndromes tengan los urólogos, les dará la oportunidad de *mejorar el pronóstico de estos pacientes, basado fundamentalmente en el diagnóstico precoz de la enfermedad y la pesquisa de individuos con riesgo.*

Cuadro 1. Síndromes hereditarios asociados con CCR ⁴

Enfermedad	Tipo de CCR con el que se relaciona
1. Síndrome Von Hippel-Lindau (VHL)	Carcinoma renal de células claras bilaterales y múltiples
2. Translocaciones del cromosoma 3	Carcinoma renal de células claras bilaterales y múltiples
3. CCR de células claras familiar	Carcinoma renal de células claras solitarios y unilaterales
4. Paraganglioma hereditario	Carcinoma renal de células claras
5. Tuberculosis esclerosa (TSC)	Carcinoma renal de células claras
6. CCR papilar hereditario (CPRH)	Carcinoma renal papilar tipo 1 bilateral y múltiple
7. Síndrome de Reed o de leiomiomatosis uterina (LHCCR)	Carcinoma renal papilar tipo 2 solitario y unilateral
8. Síndrome hiperparatiroideo	Carcinoma renal papilar, hamartomas renales y tumor de Wilms
9. Cáncer de tiroides familiar papilar	Carcinoma renal papilar y oncocitomas
10. Síndrome de Birt-Hogg-Dube (BHD)	CCR de células claras, oncocitoma, cromóforos

Fuente: Grande Pulido E y col. Biología molecular del carcinoma de células claras renales: Principios para un tratamiento selectivo. *Actas Urol Esp* 2007; 31(3): 233-243.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. MedlinePlus Enciclopedia Médica en español: Carcinoma de células renales. Disponible en: <http://www.urac.org>. Acceso el día 14 de abril de 2008.
2. European Network of Cancer Registries. Eurocim version 4.0 European incidence database V2.3, 730 entity dictionary (2001), Lyon 2001.
3. Kush Sachdeva, Issam Makhoul, Mansoor Javeed and Brendan Curti. Renal cell carcinoma. Disponible en: <http://www.emedicine.com>. Acceso el día 23 de Noviembre de 2009.
4. Grande Pulido E, Martín Centeno A, Maroto Rey P, Solsona Narbón E. Biología molecular del carcinoma de células claras renales: Principios para un tratamiento selectivo. *Actas Urol Esp* 2007;31(3):233-243.
5. Sanz-Ortega J, Olivier C, Pérez Segura P, Galante Romo I, San José Mansó L, Saez M. Cáncer de riñón hereditario. *Actas Urológicas Españolas*. 2009;33(2):127-33.
6. Prasad SR, Humphrey PA, Catena JR, Narra VR, Srigley JR, Cortez AD, et al. Common and Uncommon Histologic Subtypes of Renal Cell Carcinoma: Imaging Spectrum with Pathologic Correlation. *Radiographics*. 2006;26(6):1795-806.
7. American Cancer Society. Disponible en: <http://www.cancer.org>. Acceso el día 25 de Noviembre de 2006.
8. Ares Valdés Y, Fragas Valdés R. Carcinoma de células renales incidental. *Archivos Españoles de Urología* (Ed. impresa). 2005;58(5):417-20.
9. Pickering LM, Pyle L, Larkin MG. Sunitinib is superior to interferon α with respect to quality of life for patients with renal cell carcinoma. *Nature Clinical Practice Oncology* 2009;6(1):140-152.

10. Algaba F, Arce Y, Trias I, Santaularia JM, Antonio Rosales A. Aplicación clínica de las actuales clasificaciones del cáncer renal. *Actas Urol Esp* 2006;30(4):372-385.
11. Rodríguez JI, Soria P, Sola A, López M, Bustos M, Rodríguez A, et al. Regresión espontánea tras nefrectomía de carcinoma renal metastásico: aportación de un caso con confirmación histológica y revisión de la literatura. *Oncología (Barcelona)*. 2006;29(6):39-49.
12. Meneau Peña TX, Núñez García MV. Hipertension, Hipernefroma y Embarazo: Presentación de un caso. *Revista Cubana de Obstetricia y Ginecología*. 2006;32(1):0-0.
13. Gonzáles Bravo M, Pérez Rodríguez M, García Marrero G, Díaz Medina L, Díaz Medina A, De La Paz Pérez Y. Formas de presentación del hipernefroma renal. Disponible en: <http://www.fcmfajardo.sld.cu>. Acceso el día 28 de Abril de 2008.
14. Anglada Curado FJ, Campos Hernández P, Prieto Castro R, Carazo Carazo JL, Regueiro López JC, Vela Jiménez F, et al. Nuevos patrones epidemiológicos y factores de riesgo en cáncer renal. *Actas Urológicas Españolas*. 2009;33(5):459-67.
15. Atkins MB, Ernstoff MS, Figlin RA, Flaherty KT, George DJ, Kaelin WG, et al. Innovations and challenges in renal cell carcinoma: summary statement from the Second Cambridge Conference. *Clinical cancer research*. 2007;13(2):667s-670s.
16. Baldewijns MML, van Vlodrop IJH, Schouten LJ, Soetekouw PMMB, de Bruïne AP, van Engeland M. Genetics and epigenetics of renal cell cancer. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Reviews on Cancer*. 2008;1785(2):133-55.
17. Sánchez MAA, de Oncología Médica SE. Cáncer hereditario [Internet]. SEOM; 2006 [citado 2012 oct 15]. Available a partir de: <http://instituto-roche.es/web/pdf/libro1.pdf>
18. Jorge Luis González Jara, Oliver Martín García, Gustavo Pérez Zavala. Enterorragia masiva en paciente con enfermedad de von Hippel-Lindau. *Acta Médica del Centro* 2008;2(1)101-111.
19. Latif F, Tory K, Gnarr J, Yao M, Duh FM, Orcutt ML, et al. Identification of the von Hippel-Lindau disease tumor suppressor gene. *Science (New York, NY)*. 1993;260(5112):1317.
20. Friedrich CA. Von Hippel-Lindau Syndrome. *Cancer*. 2000;86(S11):2478-82.
21. Hemminki K, Jiang Y, Ma X, Yang K, Egevad L, Lindblad P. Molecular epidemiology of VHL gene mutations in renal cell carcinoma patients: relation to dietary and other factors. *Carcinogenesis*. 2002;23(5):809-15.
22. Gallou C, Chauveau D, Richard S, Joly D, Giraud S, Olschwang S, et al. Genotype-phenotype correlation in von Hippel-Lindau families with renal lesions. *Human mutation*. 2004;24(3):215-24.
23. Abascal Junquera JM, Esquena Fernández S, Martos Calvo R, Ramírez Sevilla C, Serrallach Orejas F, Trilla Herrera E, et al. Enfermedad de Von Hippel-Lindau: una presentación atípica. *Actas Urológicas Españolas*. 2004;28(2):138-40.

24. Jorge Hasbun H, Melchor Lemp M y Julio Nazer H. Enfermedad de von Hippel-Lindau y embarazo. Rev Chil Obstet Ginecol 2005;70(3):180-185.
25. Síndrome von Hippel-Lindau. Disponible en <http://www.wikipedia.org>. Acceso el día 23 de Noviembre de 2009.
26. Pastora MCS, Marcoa JLP, Anastasioa MM, Tataya FC, Cabezasb PG, Castellanosc FM, et al. Feocromocitoma bilateral asociado con enfermedad de Von Hippel-Lindau: estudio genético. Cir Esp. 2002;72(4):244-5.
27. Bayer Shering Pharma. Área de oncología. Carcinoma de células renales. Disponible en <http://www.bsponco.es>. Acceso el día 9 de Diciembre de 2009.
28. González Fernández N, López López J, Bofia Díaz L, Rodríguez Miranda OG, Carvajal Estévez AN, Estrada M et al. Hipernefroma. Presentación de un caso. En <http://www.revistaciencias.com>. Acceso el día 9 de Diciembre de 2009.
29. SenraArmas L, Hernández-Castro JL, Cand-Huerta C, Calderín-Bouza R, Suárez-Navarro E, Hernández-Torres E. Tumor neuroendocrino del páncreas en paciente con enfermedad de von Hippel-Lindau. Rev cubana med 2008;47(2).
30. Sánchez Sánchez E, Castiñeiras Fernández J. Novedades etiopatogénicas en el carcinoma de células renales: carcinogénesis y vías de desarrollo tumoral. Actas Urológicas Españolas. 2009;33(5):468-73.
31. López JI. Carcinomas renales de células claras, papilar e híbridos. Criterios morfológicos, genéticos y dificultades diagnósticas en la práctica diaria. Rev Esp Patol 2007; 40 (3):161-170.
32. Datta K, Sundberg C, Karumanchi SA, Mukhopadhyay D. The 104-123 amino acid sequence of the beta-domain of von Hippel-Lindau gene product is sufficient to inhibit renal tumor growth and invasion. Cancer Research. 2001 mar 1;61(5):1768-75.
33. Lewis MD, Roberts BJ. Role of nuclear and cytoplasmic localization in the tumour-suppressor activity of the von Hippel-Lindau protein. Oncogene. 2003;22(26):3992-7.
34. Sáenz MP. Bases moleculares de la enfermedad de von Hippel-Lindau. Universitas Médica. 2008;49(3):408-12.
35. Rini B, Small SJ. Biology and clinical development of vascular endothelial growth factor-targeted therapy in renal cell carcinoma. J Clin Oncol 2005; 23(5):1028-1043.
36. Sero Andonian, Gûnter Janetschek, Benjamin R Lee. Nefrectomía parcial laparoscópica: actualización. Urol Clin N Am 2008;35(3):385-396.
37. José I. López, Marta Saiz Ruiz de Loizaga, Cristina Magi-Galluzzi. Carcinomas renales con papilas. Rev Esp Patol 2008;41(2): 99-107.
38. Motzer RJ, Bukowski RM. Targeted therapy for metastatic renal cell carcinoma. Journal of clinical oncology. 2006;24(35):5601-8.

39. LA GLUCÓLISIS Y, TUMORALES C. El factor inducido por la hipoxia-(HIF-1). Revista de Educación Bioquímica. 2009;28(2):42-51.
40. López JI, Ugalde A, Zhou M. Carcinomas renales con células claras. Revista Española de Patología. 2008;41(3):169-82.
41. Welsch MJ, Kronic A, Medenica MM. Birt-Hogg-Dubé Syndrome. International journal of dermatology. 2005;44(8):668-73.
42. Godbolt AM, Robertson IM, Weedon D. Birt-Hogg-Dubé syndrome. Australasian journal of dermatology. 2003;44(1):52-6.

Recibido:31-ene-10

Aprobado: 27-mar-10

Correspondencia: *Anay Marquetti Hernández* Instituto de Ciencias Básicas y Preclínicas Victoria de Girón. La Habana, Cuba. **Correo:** anay.marquetti@infomed.sld.cu, anaym@giron.sld.cu