

**VILNIAUS UNIVERSITETAS
MEDICINOS FAKULTETAS**

Baigiamasis darbas

Lejomioma su fumarat-hidratazės praradimu: atvejo analizė ir literatūros apžvalga

Fumarate Hydratase Deficient Leiomyoma: Case Report and Literature Review

Dominyka Grinciūtė VI kursas, 4 grupė

Akušerijos ir ginekologijos klinika

Klinikinės medicinos institutas

Darbo vadovas

Asist. dr. Diana Bužinskienė

Klinikos vadovė

Prof. dr. Diana Ramašauskaitė

2024-04-10

dominyka.grinciute@mf.stud.vu.lt

TURINYS	
SANTRUMPOS	3
SANTRAUKA	4
Raktažodžiai.....	4
ABSTRACT	4
Keywords	5
ĮVADAS.....	6
ATVEJO APRAŠYMAS	6
ATVEJO APTARIMAS IR LITERATŪROS APŽVALGA	10
<i>Lejomimos – etiopatogenezė, diagnostika ir gydymas</i>	10
<i>Fumarat-hidratazės svarba</i>	12
<i>Paveldima lejomimotozė ir inkstų ląstelių karcinoma</i>	13
IŠVADOS IR REKOMENDACIJOS	22
LITERATŪROS SĄRAŠAS	23
PRIEDAI (LEIDIMAS ATLIKTI ATVEJO ANALIZĘ).....	26

SANTRUMPOS

FH – fumarat-hidratazė

AML – angiomiolipoma

KT – kompiuterinė tomografija

MRT – magnetinio rezonanso tomografija

UG – ultragarsas

HLRCC – paveldima lejomiomatozė ir inkstų ląstelių karcinoma (angl. hereditary leiomyomatosis and renal cell carcinoma)

IUS-LNG – intrauterinė sistema išskirianti levonogestrelį

NVNU – nesteroidiniai vaistai nuo uždegimo

ATP – adenzino trifosfatas

SANTRAUKA

Paveldima lejomiomatozė ir inkstų ląstelių karcinoma - tai autosominis dominantinis sindromas kylantis dėl germinacinės mutacijos fumarat-hidratazės gene, sąlygojantis fumarat-hidratazės fermento trūkumą. Sindromas pasireiškia simptomų triada – odos ir gimdos lejomiomatoze bei inkstų ląstelių karcinoma. Skirtingai nuo su sindromu nesusijusių lejomiomų, šiuo atveju lejomiomos dažniausiai būna didelės, daugybinės ir simptominės. Tikslus sindromo paplitimas nėra žinomas, tačiau remiantis naujaisiais duomenimis galimai 1 iš 1000 individų turi pakitusį geną. Nustačius fumarat-hidratazės netekimą, būtinas skubus tolesnis paciento ištyrimas, nes rizika susirgti inkstų ląstelių karcinoma iki 85 metų siekia 21%. Taip pat sindrominė inkstų ląstelių karcinoma pasižymi dideliu agresyvumu ir ankstyva pradžia.

Šiame darbe pateiktas 29 metų amžiaus pacientės, kuri buvo nukreipta gydytojo ginekologo konsultacijai dėl didelių matmenų gimdos lejomimos, klinikinio atvejo aprašymas. Anamnezėje pacientei buvo diagnozuotos dauginės inkstų angiomiolipomos. Dėl didelių matmenų gimdos lejomimos pacientei atlikta laparotominė miomektomija. Po pašalinto gimdos darinio histologinio tyrimo rezultato nustatyta lejomiona su fumarat-hidratazės netekimu. Įtariant paveldimos lejomiomatozės ir inkstų ląstelių karcinomos sindromą, rekomenduota gydytojo onkogenetiko konsultacija ir atlikti onkogenetiniai tyrimai – naudojant naujos kartos sekoskaitą. Patologinių mutacijų fumarat-hidratazės gene nenustatyta.

Raktažodžiai

Lejomiona su fumarat hidratazės pradimu, paveldimos lejomiomatozė ir inkstų ląstelių karcinomos sindromas, paveldimi inkstų vėžio sindromai, inkstų angiomiolipomos, tuberozinė sklerozė

ABSTRACT

Hereditary leiomyomatosis and renal cell carcinoma is an autosomal dominant syndrome caused by a germline mutation in the fumarate hydratase gene, resulting in fumarate hydratase enzyme deficiency. The syndrome manifests as a triad of symptoms – cutaneous and uterine leiomyomatosis, and renal cell carcinoma. Leiomyomas associated with the syndrome are typically large, multiple, and symptomatic. The exact prevalence of the syndrome is unknown, but according to recent data, approximately 1 in 1000 individuals may have a mutated gene. Upon detecting the loss of fumarate hydratase, urgent further examination of the patient is necessary, as the risk of developing renal cell

carcinoma until the age of 85 reaches 21%. Additionally, syndromic renal cell carcinoma is characterized by high aggressiveness and an early onset.

This study discusses a 29-year-old patient who came for a gynecological consultation due to a large uterine leiomyoma. According to the patient's medical history, she has multiple kidney angiomyolipomas. A laparotomic myomectomy was performed to remove uterine leiomyoma. Based on histological examination of the tumor, leiomyomatoma with fumarate hydratase deficiency was identified. Suspecting the syndrome of hereditary leiomyomatosis and renal cell carcinoma, an oncogeneticist's consultation was recommended, and oncogenetic tests were conducted utilizing next-generation sequencing. No pathogenic mutations in the fumarate-hydratase gene were identified.

Keywords

Fumarate-hydratase deficient leiomyoma, hereditary leiomyomatosis and renal cell carcinoma syndrome, familial renal cancer syndromes, kidney angiomyolipoma, tuberous sclerosis complex

ĮVADAS

Paveldimas lejomiomatozės ir inkstų ląstelių karcinomos sindromas – tai reta autosominė dominantinė liga sąlygota mutacijų fumarat-hidratazės (FH) gene. Sergantiems pacientams būdinga simptomų tirada: odos lejomiomatozė, gimdos lejomiomos ir II tipo inkstų ląstelių karcinoma (1). Vidutinis sindromines lejomiomos turinčių pacienčių amžius – 30 metų. Lejomiomos dažniausiai būna didelės, daugybinės, o pacientės skundžiasi gausiomis, nereguliariomis ir skausmingomis menstruacijomis. Nors tiek odos, tiek gimdos lejomiomos yra gerybinės, tačiau II tipo inkstų ląstelių karcinoma pasižymi dideliu agresyvumu, dėl ko labai svarbu histologiškai nustčius lejomiomos su fumarat-hidratazės netekimu, tolesnis paciento ištyrimas (2). Šiame darbe pristatome 29 metų amžiaus pacientės, kuriai buvo diagnozuota lejomiona su fumarat-hidratazės netekimu, klinikinį atvejį ir literatūros apžvalgą. Darbo tikslas – pristatyti mūsų pacientės klinikinį atvejį bei aptarti pacienčių, kurioms diagnozuotas paveldimos lejomiomatozės ir inkstų ląstelių karcinomos sindromas ištyrimo, gydymo ir tolesnio stebėjimo taktiką ir aptarti šios patologijos diferencinę diagnostiką.

ATVEJO APRAŠYMAS

2022 metais 29 metų pacientė atvyko planinei gydytojo ginekologo konsultacijai dėl gimdos miomos.

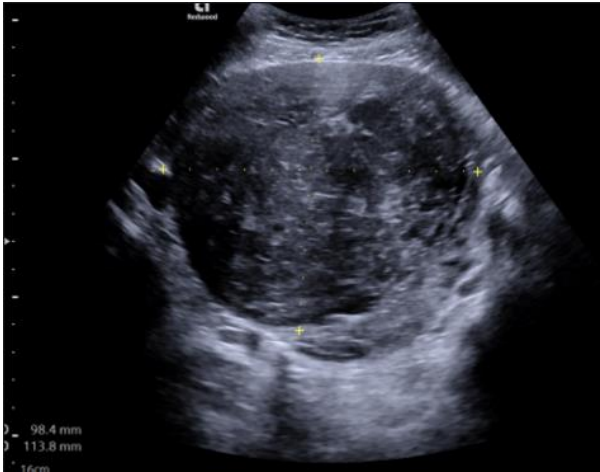
Ligos anamnezė: pirmą kartą gimdos darinys nustatytas prieš aštuonerius metus (2014 m.) atlikus pilvo ir dubens organų kompiuterinę tomografiją (KT) dėl dešiniojo inksto angiomioliopomos (AML). Tuo metu darinys buvo 3 cm dydžio.

Ginekologinė anamnezė: mėnesinės reguliarios (ciklo trukmė 27 dienos, kraujavimo trukmė 6 d.), vidutinio gausumo, kartais skausmingos. Lytinių santykių neturėjusi. Ginekologinėmis ligomis nesirgo, ginekologinių operacijų neturėjo.

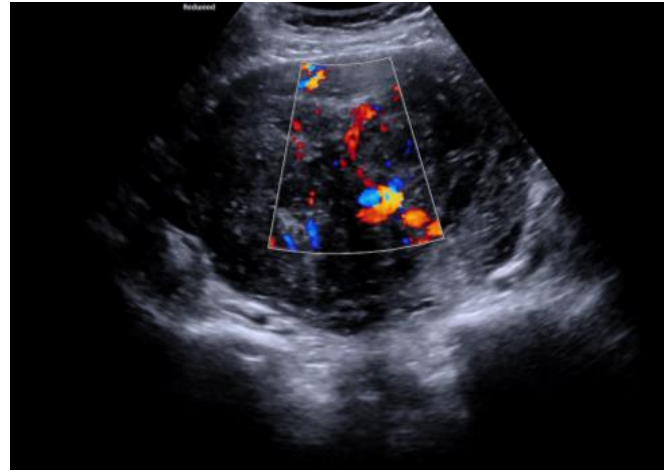
Gyvenimo anamnezė: prieš aštuonerius metus (2014 m.) atlikta dešiniojo inksto rezekcija šalinant angiomiolipomą ir maitinančių arterijų embolizacija. Inkstuose nustatytos daugybinės angiomiolipomos.

Klinikinio ištyrimo metu per makštį netirta. Palpuojant pilvas minkštas, neskausmingas, dubens srityje apčiuoptas didelių matmenų darinys žemiau bambos. Atlikta transabdominalinė ir transrektalinė sonoskopija: dubens srityje stebimas didelių matmenų darinys 9,84 x 11,38 cm dydžio, mišrios echostruktūros su aktyvia kraujotaka (tikėtina gimdos mioma arba sarkoma) (*1 pav.*). Kiaušidės nevizualizuotos dėl darinio dydžio. Laisvo skysčio ir papildomų darinių dubenyje nestebėta.

1 pav. Transabdominalinis ultragarsas



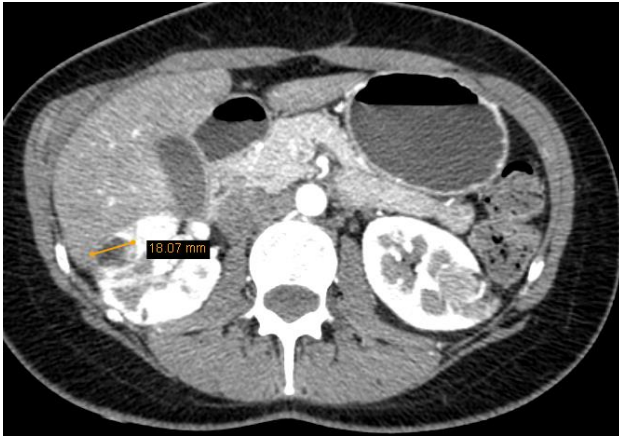
Transabdominalinis UG, kuriame stebimas 9,84 x 11,38 cm mišrios echostruktūros gimdos darinys



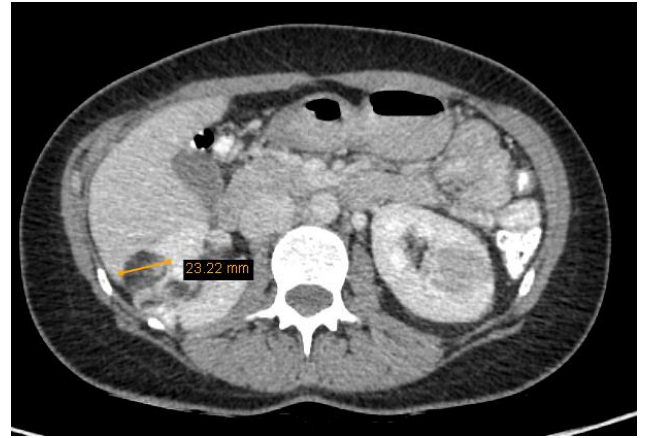
Transabdominalinis UG – stebima aktyvi darinio kraujotaka

Rekomenduota viso kūno kompiuterinė tomografija diagnozės patikslinimui ir galimam navikinio proceso išplitimui įvertinti. Kaklo, krūtinės ląstos, pilvo ir dubens organų kompiuterinė tomografija atlikta taikant intraveninę ir peroralinę kontrastavimą. Vaizdai buvo palyginti su 2017 m. atlikta pilvo organų KT, vertinant vaizdą po inksto rezekcijos. Inkstai įprastinėje padėtyje, kolektorika neišplėsta. Dešiniojo inksto viršutinis trečdalis rezekuotas, matomi dauginiai hipodensiniai kortikaliniai defektai (tikėtina randiniai pakitimai). Abiejų inkstų parenchimoje stebimos daugybinės angiomiolipomos. Dinamikoje (lyginant su 2017 m.) didėjančios – didžiausia kontrolinė dešiniojo inksto angiomiolipoma lokalizuota viduriniame trečdalyje priekiniame paviršiuje padidėjo nuo 1,8 cm iki 2,3 cm. Hemoragijų angioliomose nematyti. Inkstai kontrastą skiria laiku, jis laisvai nuteka į šlapimo pūslę (2 pav.).

2 pav. Angiomiolipomos inkstuose KT vaizdas



A. Dešinio inksto kontrolinės angiomiolipomos vaizdas 2017 m. – 1,8 cm



B. Dešinio inksto kontrolinės angiomiolipomos vaizdas 2022 m. – 2,3 cm

Gimda anteverzijoje, dislokuota į kairę iš gimdos kūno augančio riboto, kontrastą kaupiančio darinio su žemesnio tankio intarpais. Darinys gimdoje 10,0 x 11,5 x 12,2 cm, glaudžiai kontaktuoja su aplinkinėmis struktūromis: jas lengvai dislokuoja, tačiau neperauga. Abipus matomos išplėtos kiaušidžių venos, kiaušidės dislokuotos. Dešinėje kiaušidėje stebimos geltonkūnio ir kelios funkcinės cistos iki 1,7 cm (3 pav.). Laisvo skysčio dubenyje nėra. Pagal aprašiusio gydytojo radiologo išvadą, aiškių KT piktybiškumo požymių gimdos navike nestebėta, labiausiai tikėtina gigantinė gimdos leiomioma. Pacientei rekomenduotas operacinis gydymas – laparotominė miomektomija.

3 pav. Gimdos leiomioma KT vaizdas

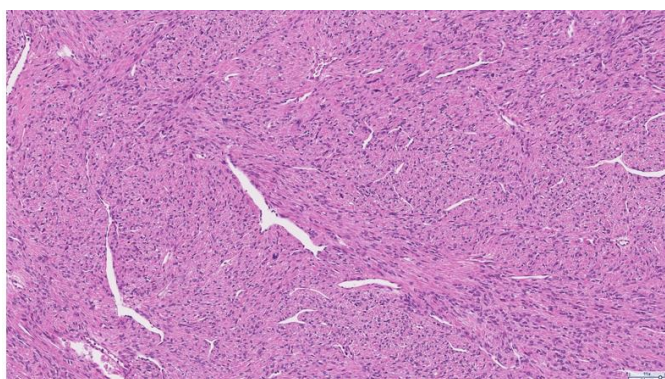


2022 m. KT vaizdai. Stebimas 10,0 x 11,5 x 12,2 cm darinys gimdoje, kuris lengvai dislokuoja aplinkines struktūras, tačiau jų neperauga

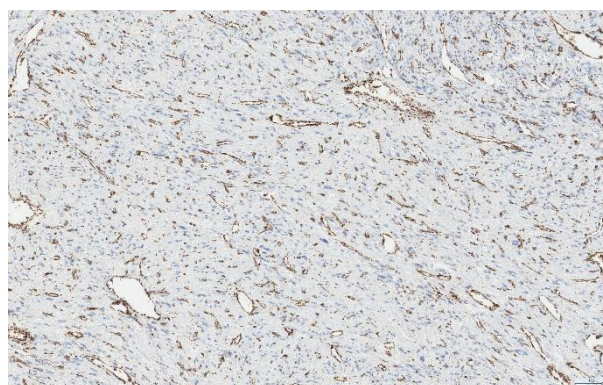
Dėl didelių matmenų gimdos naviko pacientei atlikta laparotominė miomektomija. Operacijos metu enukleuotas miomos mazgas, jo vientisumas nepažeistas. Operacijos metu pacientė neteko 1700 ml kraujo, todėl buvo pradėta hemotransfuzija ir šviežiai šaldytos plazmos transfuzija, skirti gimdą sutraukiantys vaistai – 10 veikimo vienetų Oksitocino į veną ir 10 veikimo vienetų į lašinę infuziją. Įvertinus klinikinius simptomus, objektyvius apžiūros ir tyrimų rezultatus bei operacijos radinius, nustatyta klinikinė diagnozė: gimdos intramuralinė lejomioma.

Operacijos metu pašalintas gimdos navikas buvo išsiųstas histologiniam ištyrimui. Mikroskopinis aprašymas: navikas suformuotas netvarkingais pluoštais besidėstančių šėvinių ląstelių su fokaliai vidutiniškai polimorfiškais, ovaliai pailgiais branduoliais su vietomis ryškiais, stambiais „eozinofiliškais“ branduolėliais su fokaliu prašviesėjimu („halo“) bei epitelioidinių ląstelių su pleomorfiškais, netolygiais kontūro, hiperchromiškais branduoliais, yra keliabranduolių ląstelių. Naviko ląstelių citoplazmoje gausios eozinofilinės globulės. Navike daugybines šakotos, netaisyklingos kraujagyslės. Imunohistochemiškai stebimas fumarat-hidratazės (FH) netekimas (4 pav.). Taigi galutinė patologijos diagnozė – lejomioma su fumarat-hidratazės netekimu.

4 pav. Histologinis vaizdas



A. Stebimas vaizdas būdingas lejomiomai su fumarat-hidratazės netekimu.



B. Imunohistochemiškai stebimas fumarat-hidratazės netekimas

Lejomioma su fumarat-hidratazės netekimu gali būti asocijuota su paveldimu lejomiomatozės ir inkstų ląstelių karcinomos sindromu (HLRCC). Esant šiam sindromui didesnė rizika sirgti odos bei gimdos lejomiomatoze ir inkstų ląstelių karcinoma (II tipo papilinė karcinoma), todėl tikslinga gydytojo

ginekologo ambulatorinė priežiūra (kas 6 – 12 mėn.) ir onkogenetiko konsultacija. Pacientei buvo atlikti onkogenetiniai tyrimai – naudojant naujos kartos sekoskaitą FH, TSC1, TSC2 genų smulkių/taškinių patologinių mutacijų nenustatyta.

Kadangi pacientei buvo diagnozuota gigantinė gimdos mioma su fumarat-hidratazės netekimu, stebimos didėjančios inkstų angiomiolipomos, nuspręsta tolesnę pacientės ištyrimo ir gydymo taktiką aptarti multidisciplininiu konsiliumu. Konsiliume dalyvavo gydytojai: urologas, radiologas, onkologas chemoterapeutas ir onkologas radioterapeutas. Nuspręsta, kad nestebint indikacijų chirurginiam gydymui, rekomenduota tęsti pacientės stebėjimą.

ATVEJO APTARIMAS IR LITERATŪROS APŽVALGA

Šios pacientės atveju pašalintas gimdos navikas buvo histologiniu tyrimu patvirtinta lejomroma su fumarat-hidratazės netekimu, taip pat nustatyti pakitimai inkstuose. Taigi svarbu aptarti, kas yra lejomromos, jų gydymą bei kodėl šios pacientės atveju buvo pasirinkta operacinė taktika. Kitas svarbus aspektas – fumarat-hidratazės vaidmuo bei jos netekimo poveikis organizmui. Galiausiai būtina įsigilinti į paveldimą lejomromatozės ir inkstų ląstelių karcinomos sindromą bei jo riziką pacientei, nors ir nebuvo nustatyti genetiniai pakitimai. Literatūros apžvalga atlikta naudojantis PubMed ir Google Scholar duomenų bazėmis. Naudoti raktažodžiai „fumarate hydratase“, „fumarate hydratase deficient leiomyoma“, „uterine leiomyoma“ „hereditary leiomyomatosis and renal cell carcinoma“, „familial kidney cancer syndromes“, „kidney angiomyolipoma“.

Lejomromos – etiopatogenezė, diagnostika ir gydymas

Gimdos lejomroma – tai solidinis navikas, sudarytas iš gimdos lygiųjų raumenų ir fibroblastų, būdingas vaisingo amžiaus moterims. Tai dažniausias gerybinis navikas moterų tarpe. Epidemiologinių tyrimų duomenimis, lejomromos diagnozuojamos apie 70% moterų iki menopauzės, tačiau tikrasis skaičius nėra žinomas, nes dažniausiai jos būna asimptomės (3). Pagrindinis miomos rizikos veiksnys – rasė: rizika sirgti afroamerikietėms ženkliai didesnė lyginant su baltaodėmis. Amžius taip pat svarbus, 41 – 60 metų pacienčių gimdos miomos rizika dešimt kartų didesnė, nei 21 – 30 metų amžiaus grupėje esančioms moterims. Didžiausia rizika yra premenopauziniu periodu, o laikotarpiu po menopauzės (60 metų ir daugiau) būdinga miomų regresija ir labai maža naujų miomų atsiradimo rizika. Rizika didėja apie tris kartus esant teigiamai šeiminei anamnezei. Svarbūs reprodukciniai veiksniai: nėštumų ir gimdymų skaičius ir laikotarpis nuo paskutinio gimdymo. Negimdžiusių ar gimdžiusių prieš 5 ir daugiau metų gimdos miomų rizika didesnė. Gretutinės ligos ar būklės didinančios lejomromų riziką, tai

nutukimas ir arterinė hipertenzija. Išskiriami taip pat ir apsauginiai veiksniai. Vienas iš jų – rūkymas. Nikotinas mažina cirkuliuojančio estrogeno koncentraciją, o lejomios yra priklausomos nuo šio hormono, tad rūkančių ar seniau rūkusių moterų gimdos miomos rizika yra mažesnė lyginant su niekada nerūkusių. Sudėtinių kontraceptinių tablečių vartojimas taip pat yra gimdos miomų riziką mažinantis veiksnys (3,4). Mūsų pacientės atveju nebuvo nei vieno iš rizikos veiksnių, taip pat gigantinė lejomiosa diagnozuota neįprastai ankstyvame amžiuje, kas yra būdinga būtent lejomiomoms su fumarat-hidratazės netekimu (bus aptarta vėliau).

Gimdos lejomios apie 30% atvejų būna asimptomės, tačiau galima ir išreikšta simptomatika, kuomet reikės gydymo. Galimi tokie klinikiniai simptomai kaip nenormalus kraujavimas iš gimdos – ilgai trunkančios menstruacijos ar kraujavimai tarp jų. Taip pat galima anemija, pilvo skausmas, tuštinimosi ir šlapinimosi sutrikimas bei nevaisingumas (5). Gimdos lejomiomų diagnostika pradama nuo anamnezės ir ginekologinės apžiūros. Vaizdinių tyrimų tikslumas varijuoja priklausomai nuo miomos tipo pagal FIGO klasifikaciją. Pirmo pasirinkimo vaizdinis tyrimas diagnozuojant gimdos miomas – ultragarsas (UG). Kiti diagnostiniai tyrimai, kurie gali būti naudojami submukozinių miomų diagnozei nustatyti: sonohisterografija, histeroskopija. Esant neaiškios kilmės gimdos navikui, diagnozei patikslinti atliekami radiologiniai vaizdiniai tyrimai – MRT arba KT tyrimas (3). Pagrindinės ligos, su kuriomis reikia diferencijuoti lejomioas, tai endometriozė ir adenomiozė, kiaušidžių navikai, gimdos polipai ir nėštumas, šiuo atveju UG taip pat yra pirmo pasirinkimo tyrimas (6). Lejomiosarkoma yra piktybinis gimdos navikas, su kuriuo reikia diferencijuoti miomas. Skirtingai nei lejomiosa, šis navikas piktybinis ir blogos prognozės, todėl turi būti kuo skubiau diagnozuojamas ir gydomas. Šiuo atveju pacientei UG stebėtas didesnis nei 11 cm darinys su mišria echostruktūra ir intensyvia kraujotaka, kas, pagal nurodytus kriterijus, labiau primintų lejomiosarkomą. Tiksliausiu metodu šių patologijų diferencinei diagnostikai yra MRT. Pacientės atveju buvo atlikta viso kūno KT, įtariant lejomiosarkomą ir norint įvertinti galimą tolimą naviko išplitimą bei norint įvertinti inkstų angiomiolipomas dinamikoje. Pagal 2018 metų Europos urogenitalinės radiologijos draugijos gaires šiuo atveju detalesniam naviko įvertinimui rekomenduojamas MRT, kuris yra tiksliausias vaizdinis metodas diferencijuojant miomas nuo lejomiosarkomų ir yra pirmo pasirinkimo metodas planuojant operacinį gydymą, nes tiksliausiai leidžia įvertinti miomų lokalizaciją, dydį ir santykį su aplinkiniais audiniais (7,8).

Galimas medikamentinis ir chirurginis gimdos lejomiomų gydymas. Medikamentinis gydymas dažniausiai pasirenkamas esant nedidelių matmenų miomai, kai pacientės nori išvengti operacijos ir išsaugoti vaisingumą. Pagrindinis jo tikslas koreguoti intensyvių ar nereguliarių menstruacinį kraujavimą. Vis dėlto svarbu tai, kad nutraukus medikamentinį gydymą, tikėtinas miomos mazgo augimas ir gausių

mėnesinių ar kraujavimo iš gimdos atsinaujinimas. Konservatyvus gydymas apima hormoninį ir nehormoninį gydymą bei jų derinius. Hormoninis gydymas – selektyvūs progesterono receptorių modulatoriai, gonadotropinių hormonų išskyrimą skatinančio faktoriaus agonistai arba antagonistai, intrauterinė sistema išskirianti levonogestrelį (IUS-LNG), gestagenai ir sudėtinės kontraceptinės tabletės. Nehormoninis gydymas – traneksaminė rūgštis ir nesteroidiniai vaistai nuo uždegimo (NVNU) (3,5,9). Operaciniam gimdos miomų gydymui taikoma miomektomija ir / ar histerektomija. Miomektomija rekomenduojama, kai yra didelės simptominės miomos, pacientė yra reprodukcinio amžiaus ir nori išsaugoti gimdą. Priklausomai nuo miomos tipo galimi keli operacijos variantai: histeroskopija, laparoskopija ir laparotomija. Histerektomija miomų atveju atliekama pacientėms, kurios yra baigusios šeimos planavimą ir nenori išsaugoti gimdos. Histerektomija gali būti atliekama per makštį, laparoskopijos ir laparotomijos būdu (3). Kadangi aprašyta pacientė vaisingo amžiaus ir buvo diagnozuota didelių matmenų leiomioma, buvo pasirinkta gimdą tausojanti laparotominė miomektomija.

Fumarat-hidratazės svarba

Fumarat-hidratazė (FH) koduojantis genas yra pirmos chromosomos ilgajame petyje (1q42.3-q43) ir sudarytas iš 10 egzonų. Šis genas koduoja mitochondrinį ir citozolinį fermento variantus. Mitochondrinis izomeras dalyvauja Krebso cikle ir verčia fumaratą į L-malatą, o citozolinis gali patekti į branduolį ir dalyvauti DNR pažaidų taisyme, taip pat yra svarbus šlapalo apykaitoje. Galimos homozigotinės arba heterozigotinės gemalinės geno mutacijos, abiem atvejais sutrinka fumarato virtimas L-malatu ir fumaratas pradeda kauptis tiek citozolyje, tiek mitochondrijose (10,11). Homozigotinės gemalinės mutacijos yra labai retos ir lemia autosominę recesyvinę ligą – fumarato aciduriją. Jos atveju pasireiškia smegenų pakitimai, sulėtėja vystymasis ir stebimas fumarato kaupimasis šlapime. Tokie pacientai retai išgyvena iki paauglystės. Heterozigotinės gemalinės mutacijos, lemiančios FH netekimą, predisponuoja paveldimos leiomiomatozės ir inkstų ląstelių karcinomos sindromą paveldimą autosominiu dominantiniu būdu. Šiuo atveju sutrikdomas ląstelių metabolizmas ir tai yra viena iš vėžio kilmės priežasčių (10). Heterozigotinių gemalinių mutacijų atveju prarandama FH funkcija ir ląstelėse pradeda kauptis fumaratas, kurio perteklius inicijuoja onkogeninę kaskadą. Dėl fumarato kaupimosi organizme stebimi kompensaciniai pokyčiai, tokie, kaip oksidacinio fosforilinimo mitochondrijose slopinimas pereinant į anaerobinę glikolizę. Pradedama gliukozės-6-fosfato apykaita per pentozų fosfato kelią, mažėja bendras adenosino trifosfato (ATP) kiekis. Šie pokyčiai būdingi *Varburgo efektui*, kuris apibūdinamas kaip procesas, kai padidėja gliukozės sunaudojimas ir laktato gamyba, nes ląstelės gamina energiją anaerobiniu būdu nepriklausomai nuo pakankamo deguonies kiekio. Toks metabolizmas yra

vienas iš vėžinių ląstelių skiriamųjų ženklų (11,12). Kitas besikaupiančio fumarato poveikis, kad jo perteklius stabilizuoja hipoksiją indukuojantį veiksni, kuris normos atveju yra nuolat hidroksilinamas veikiant prolil-hidroksilazei, kad nesusidarytų jo perteklius ir nebūtų skatinama hipoksija. Stabilizavus hipoksiją indukuojantį faktorių atsiranda deguonies trūkumas ir pradeda už angiogenezę ir ląstelių proliferaciją atsakingų genų transkripcija. Su FH netekimu susijęs ir laisvųjų radikalų padaugėjimas, kas papildomai slopina prolil-hidroksilazę ir gilina hipoksiją. Esant FH netekimui sutrikdomas ir DNR pažaidų taisymas, už kurį atsakinga citozolinė FH. Galiausiai perteklinis fumarato kaupimasis lemia padidėjusią baltymų sukcinaciją (baltymo modifikacija įvykstanti, kai fumaratas reaguoja su cisteino grupe), kuri gali būti stebima imunohistochemiškai ir yra vienas iš žymenų navikams su FH netekimu nustatyti (11).

Galimas ir sporadinis FH netekimas, kuris buvo pastebėtas tokiuose navikuose, kaip feochromocitoma, paraganglioma, adrenokortikalinė karcinoma, neuroblastoma, glioma, endimoma, osteosarkoma ir Juingo (Ewingo) sarkoma. Taigi fumarat-hidratazė yra vienas iš fermentų, užtikrinančių normalų Krebso ciklą ir jo trūkumas lemia metabolizmo pokyčius, kurie būdingi vėžiniams susirgimams (10).

Paveldima lejomiomatozė ir inkstų ląstelių karcinoma

Paveldimos lejomiomatozės ir inkstų ląstelių karcinomos sindromas – tai autosominis dominantinis sindromas, sąlygotas heterozigotinės germinacinės mutacijos FH gene, sukeliančios fumarat-hidratazės trūkumą. Tipiniai sindromo požymiai – odos ir gimdos lejomiomatozė ir inkstų ląstelių karcinoma. Pirmą kartą aiški sąsaja tarp šių trijų patologijų pastebėta 2001 metais aprašant dvi suomių šeimas, kuriose nustatyta ši požymių tirada. Sindromo atveju galimos visos trys būdingos patologijos, galimos kelios arba tik viena, taip pat gali būti skirtingos variacijos net tarp tos pačios šeimos narių. Tai lemia, kad tikslus ligos paplitimas nežinomas. Ankstesnių tyrimų duomenimis, sindromas būdingas 1 iš 200 000, naujesnių tyrimų duomenimis, galimai 1 iš 1000 individų turi pakitusį geną, tačiau dauguma atveju asimptominiai ar simptomai labai minimalūs, todėl pacientai nesikreipia į gydymo įstaigas (2,13). Nors sindromas dažniau diagnozuojamas moterims dėl gimdos miomų, bet paplitimas tarp abiejų lyčių vienodas (14). Dažniausiai su šiuo sindromu siejamos missense, nonsense (stop) ir rėmelio poslinkio mutacijos bei viso geno ar jo dalies mutacija. Kadangi pakitusio geno nešiotojai įprastai būdinga bent viena iš trijų patologijų, tai rodo stiprų penetrantiškumą (2).

Odos lejomiomatozė skirtingų mokslinių šaltinių duomenimis, būdinga 48 – 70% pacientų, kuriems nustatytas HLRCC sindromas (2,13,15). Šiuo atveju stebimos odos spalvos, rusvos ar rusvai

rudos kietos papulės ar mazgeliai, kurie kyla iš plaukus pakeliančių raumenų, ir dažniausiai atsiranda liemens srityje ir galūnėse, rečiau veide. Dariniai reaguoja į lengvą prisilietimą ar šaltį, kartais gali būti skausmingi (2,11). Vidutinis pacientų amžius 25 metai (tarp 10 ir 47 metų). Patologijos klinikinė simptomatika varijuoja, vieniems pacientams gali būti stebimos daugybinės lejomios, jos net gali priminti bėrimą, kitiems – vienintelis darinukas odoje ar odos pakitimų gali visai nebūti. Vis dėlto pastebėta, kad su amžiumi lejomiomų skaičius ir dydis auga (2,14). Odos lejomios neturi patognominių bruožų, tad gali būti painiojamos su įvairiomis dermatologinėmis patologijomis, todėl galutinei diagnozei būtina biopsija su histologiniu ištyrimu. Vis dėlto histologiškai negalima atskirti paprastų odos lejomiomų nuo lejomiomų su fumarat-hidratazės netekimu, tad nustačius daugiau nei vieną odos lejomioją, rekomenduojamas genetinis ištyrimas dėl FH geno mutacijų ir galimo HLRCC sindromo (11,14). Nors pati patologija gerybinė, tačiau dariniai kartais gali būti skausmingi ar sukeliantys diskomfortą, tokiu atveju galima ekscizija, taip pat kriobliacija ar lazerio terapija. Mokslinių tyrimų duomenimis, tokie vaistai, kaip kalcio kanalų blokatoriai, alfa-adrenoblokatoriai, nitroglicerinas, antidepresantai ir antiepileptiniai vaistai gali sumažinti lejomiomų sukeltą skausmą, bet klinikinėje praktikoje paprastai nėra naudojami. Nepriklausomai nuo to, kad pati patologija yra gerybinė, pacientams nustačius daugiau nei vieną lejomioją, indikuotinas tolesnis išsamus pacientų ištyrimas, kad būtų galima anksti diagnozuoti daug grėsmingesnę sindromo patologiją – inkstų ląstelių karcinomą (2).

Gimdos lejomiomatozės su FH netekimu klinikinė simptomatika HLRCC sindromą turinčioms pacientėms svyruoja nuo 31% iki 83% priklausomai nuo atliktų tyrimų (13,15). Skirtingai nuo klasikinių lejomiomų, šiuo atveju būdingas ankstyvas sergančiųjų amžius – vidutiniškai apie 30 metų (nesindrominės lejomios dažniausiai diagnozuojamos nuo 35 metų ir vėliau). Tokios lejomios dažniausiai būna didelės ir daugybinės su ryškia simptomatika – pilvo skausmu, skausmingomis menstruacijomis ar nereguliariu kraujavimu iš gimdos, todėl daugeliui moterų rekomenduojamas operacinis gydymas iki 30 metų. Svarbu paminėti, kad lejomios su FH netekimu, skirtingai nei inkstų ląstelių karcinoma, gali būti nustatomos nesant gemalinės FH geno mutacijos, todėl jos gali būti ir nesindrominės. Tiriant UG ar kitais vaizdiniais metodais negalima diferencijuoti tarp klasikinės miomos ir lejomios su FH netekimu (2). Histologiškai lejomiomoms su FH netekimu būdinga branduolių atipija, perinuklearinis prašviesėjimas („halo“), alveolinio tipo stromos edema, hemangiopericitomą primenančios kraujagyslės ir dideli eozinofiliški branduolėliai (11). Patologijos gydymas nesiskiria nuo klasikinių lejomiomų, tačiau dėl dydžio ir išreikštos simptomatikos dažniausiai taikomas operacinis gydymas. Labai svarbu histologinis ištyrimas ir tolesnis pacienčių tyrimas dėl HLRCC sindromo, jei nustatyta mioma su FH netekimu. Nustačius HLRCC sindromą, rekomenduojama gydytojo ginekologo

konsultacija vieną kartą per metus naviko dinamikos stebėjimui, jei šis nebuvo operuotas, ir galimų naujai atsiradusių lejomiomų diagnostikai. Iki šiol atliktuose tyrimuose nebuvo pastebėta padidėjusios lejomiosarkomos išsivystymo rizikos pacientėms, turinčioms šį sindromą (2). Aprašytos pacientės atveju klinikiniai simptomai tipiški lejomiomai su FH netekimu – ankstyva ir simptominė ligos pradžia, didelių matmenų navikas. Vis dėlto pacientei genetiniais molekuliniais tyrimais nebuvo nustatyta FH geno mutacija, kas tikėtina rodo somatinę mutaciją ir gimdos lejomiomatozę nesusijusią su HLRCC sindromu. Kitas galimas variantas, kad pacientė turi mutaciją, kuri šiuo metu dar nėra asocijuota su šiuo sindromu. Antrasis variantas, nors mažiau tikėtinas, bet svarbus, pacientei nustatyti dinamikoje progresuojantys pakitimus inkstuose, t.y. angiomiolipomos, kurias būtina stebėti, nes jos gali maskuoti vėžinį susirgimą.

Inkstų ląstelių karcinomos klinikinė išraiška sindromo atveju stipriai varijuoja. 2019 m. Claire Forde et al. publikavo kohortinį tyrimą, kuriame tirti 185 pacientai, tarp kurių inkstų ląstelių karcinomos buvo nustatytos 12,4% (15). Kitame tyrime, publikuotame 2021 m., tirti 672 pacientai, kuriems buvo diagnozuotas HLRCC sindromas. Šiuo atveju inkstų karcinomos buvo diagnozuotos 34,9% (16). Taigi tikslus šios onkologinės patologijos dažnis nėra žinomas, bet, manoma, kad HLRCC sindromo atveju rizika susirgti inkstų ląstelių karcinoma iki 85 metų yra apie 21% (2). Šiuo atveju inkstų ląstelių karcinoma yra aukšto piktybiškumo, ankstyvos pradžios ir linkęs greitai metastazuoti navikas. Vidutinis ligonių amžius – 37 m., bet yra aprašytų atvejų, kai navikas nustatomas 10 m. amžiaus pacientėms (2). Sindromas paprastai siejamas su II tipo inkstų papiline karcinoma, tačiau pastebėta, kad retesniais atvejais galimi ir kiti vėžio tipai, pavyzdžiui, šviesių ląstelių inkstų karcinoma (15,17). Pasaulio sveikatos organizacija inkstų ląstelių karcinomą HLRCC sindromo atveju išskyrė kaip atskirą inkstų vėžio formą dėl galimos histologinės įvairovės (18). Naviko klinikei eigai būdinga hematurija, juosmens skausmu ar čiuopiamu dariniu inkstų projekcijoje, tačiau dažniausiai jis yra asimptominis. Minėti nusiskundimai būdingi III-IV naviko stadijomis, kuomet pacientų išgyvenamumas nedidelis (2,15). Dėl agresyvios ligos eigos ir jauno pacientų amžiaus labai svarbi ankstyva diagnostika. Visoms pacientėms, kurioms nustatytas HLRCC sindromas, rekomenduojama vieną kartą per metus atlikti pilvo organų KT su kontrastu arba MRT su gadoliniu. UG tyrimas šiuo atveju nėra tinkamas, nes negali patikimai diferencijuoti tarp gerybinių ir piktybinių pakitimų (19). Stebėjimo pradžia turi būti aptariama su gydytoju ir paciento šeima, bet rekomenduojama kasmetinius apsilankymus pradėti nuo 10 / 11 metų, kadangi aprašyta atvejų, kai karcinoma nustatyta 10 metų pacientėms (2). Pirmo pasirinkimo metodas turėtų būti MRT dėl didesnio tikslumo ir apšvitos nebuvimo. Rekomenduojama skenavimą atlikti 1 – 3 mm storio pjūviais (15). Navikai paprastai būna solidiniai ar cistiniai su noduliniu komponentu, pasižymi didesniu heterogeniškumu nei I tipo inkstų papilinė karcinoma. Net mažiems dariniams būdingas

invazinis plitimas į limfmazgius ir kraujagysles, kas rodo naviko polinkį greitai metastazuoti (20). Nustačius didelių matmenų naviką, rekomenduojama viso kūno KT galimoms metastazėms įvertinti (19). Histologiškai karcinomai būdinga papilinė struktūra ir dideli eozinofiliški branduolėliai (11). Nefrektomija ar dalinė inksto rezekcija – pirmo pasirinkimo metodas gydant neišplitusią inkstų karcinomą (2). Operacija turėtų būti atliekama iš karto nustačius naviką, stebėjimas šiuo metu nėra galimas dėl didelės ankstyvojo metastazavimo rizikos. Operacijos metu taip pat privaloma limfmazgių biopsija ar rezekcija stadijavimui (2,18). Iki šiol nėra aiškiai standartizuoto gydymo metastatinei ligai, gali būti naudojami endotelio augimo faktoriaus inhibitoriai ar mTOR inhibitoriai (vaistų klasė veikianti žinduolių rapamicino taikinį – angl. mammalian target of rapamycin), tačiau prognozė bloga – išgyvenamumas mažesnis nei 15 mėnesių (13,15). Tiriama nauji galimi patogenetiniai gydymo būdai. Kadangi fumarato perteklius stabilizuoja hipoksiją indukuojantį faktorių, kas sukelia pseudohipoksiją, medikamentinio gydymo taikiniu galėtų būti pats hipoksiją indukuojantis faktorius ir jo destabilizavimas. Aerobinio kvėpavimo palaikymas nepriklausomai nuo fumarato pertekliaus yra kita potenciali gydymo taktikos galimybė (2).

HLRCC sindromas paveldimas autosominiu dominantiniu būdu, todėl, jei vienas iš tėvų yra nešiotojas, palikuonims rizika paveldėti pakitusį geną yra 50%. Kaip jau minėta, sindromui būdingi įvairaus intensyvumo klinikiniai simptomai, gyvenimo eigoje gali būti nustatoma tik viena iš trijų patologijų arba dvi, arba visos trys. Dėl šių priežasčių diagnostikai labai svarbu detali šeiminė anamnezė. Gali būti, kad vienam iš tėvų klinikiniai simptomai labai lengvi ir jis niekada nesikreipė į gydymo įstaigą. Taip pat, jei vienas iš tėvų miręs, būtina reikėtų tiksliai nustatyti mirties priežastį. Mūsų pacientei, anamnezės duomenimis, nebuvo nustatyta jokios galimos genetinės patologijos. Tolesnis kliniškas ištyrimas priklauso nuo pacientės pirminių nusiskundimų. Jei pacientė kreipėsi į gydytoją dėl odos darinių, reikalinga gydytojo dermatologo konsultacija. Jei nusiskundimai ginekologiniai, tuomet būtina gydytojo ginekologo konsultacija ir UG ištyrimas kaip atrankinis metodas. Jei atsitiktinai aptiktas inkstų darinys, būtina skubi gydytojo radiologo konsultacija ir pilvo KT ar MRT tyrimas (2). Iki šiol nėra patvirtintų HLRCC diagnostikos kriterijų, bet ekspertų rekomenduojami tokie: klinikinei diagnozei – odos lejomiomatozė su bent viena histologiškai patvirtinta lejomiona ar viena lejomiona ir teigiama šeiminė HLRCC sindromo anamnezė. Naujesni patikslinti kriterijai apima minėtus dermatologinius kriterijus ir / arba bent du iš šių kriterijų: chirurginis gimdos lejomiomos gydymas iki 40 metų amžiaus ar papilinė II tipo inkstų ląstelių karcinoma iki 40 metų amžiaus, ar pirmos eilės giminaitis, kuris atitinka vieną iš šių kriterijų (2,14,21). Vienintelis galutinei sindromo diagnozei tinkamas tyrimas, tai – molekulinis genetinis tyrimas, kurio metu nustatoma mutacija FH gene (2,14). Nustačius genetinius

pakitimus, rekomenduojamas pirmos eilės giminaičių genetinis ištyrimas. Visoms pacientėms, kurioms nustatytas patologinis FH mutacijos variantas, rekomenduojamas reguliari gydytojo dermatologo patikra (ekspertai nesutaria dėl vizitų dažnumo), kasmetinis vizitas pas gydytoją ginekologą ir kasmetinė pilvo organų KT ar MRT su kontrastu nuo 10 – 11 metų amžiaus. Prognozė priklauso nuo sindromo klinikinių simptomų: gimdos ar odos lejomiomatozės prognozė gera, nes patologijos gerybinės. Inkstų ląstelių karcinomos prognozė bloga, todėl labai svarbus pacientų stebėjimas ir naviko diagnozės nustatymas ankstyvose stadijose (2).

HLRCC sindromas priklauso prie paveldimų inkstų vėžio sindromų, todėl labai svarbu jų diferencinė diagnostika. Šiame darbe trumpai aptarsiu septynis paveldimo inkstų vėžio sindromus, su kuriais svarbu diferencijuoti (*1 lentelė*). Visi šie sindromai, kaip ir HLRCC, paveldimi autosominiu dominantiniu būdu. Von Hippel-Lindau sindromas, būdingas 1 iš 36000 pacientų ir yra sąlygotas mutacijos VHL gene. Dėl didelio penetrantiškumo (90% pacientų sindromas nustatomas iki 60 m.) dažniausiai nustatoma teigiama šeiminių anamnezė, vis dėlto apie 20% sindromas gali atsirasti dėl sporadinių mutacijų. Tipiniam ekstrarenaliniam atvejui būdinga pankreatiniai neuroendokrininiai navikai, kasos cistos, centrinės nervų sistemos (CNS) hemangioblastomos, endolimfinio maišo navikai, tinklainės angiomos, feochromocitomos, ependidiminės papildinės cistadenomos ir gimdos plačiojo raiščio cistadenomos. Inkstų vėžys nustatomas 25 – 45% pacientų, turinčių sindromą, histologiškai būdinga šviesių ląstelių inkstų karcinoma (18,20). Birt-Hogg-Dube sindromas atsiranda dėl mutacijos folikulino (FLCN) gene (20). Manoma, kad jis atsiranda 1 iš 200000 pacientų, tačiau tikslus paplitimas nėra žinomas (22). Sindromo penetrantiškumas mažas, bet inkstų vėžio rizika padidėja apie septynis kartus. Ekstrarenaliniam atvejui būdinga plaučių cistos, pneumotoraksas, odos fibrofolikulomos. Histologiniai inkstų vėžio tipai gali būti skirtingi – dažniausia chromofobinė inkstų ląstelių karcinoma, galima onkocitoma ar skaidrių ląstelių karcinoma (18,20). Didiesiems diagnostiniams kriterijams priskiriama >5 fibrofolikulomos arba patvirtinta mutacija FLCN gene. Mažieji kriterijai: teigiama šeiminių anamnezė, ankstyvos pradžios ar multifokalinė inkstų karcinoma, plaučių cistos. Diagnozei reikia vieno didžiojo arba dviejų mažųjų kriterijų (20). Tuberozinę sklerozę lemia mutacijos TSC1 ar TSC2 genuose, kurie atitinkamai koduoja hamartiną ir tuberiną. Esant mutacijoms TSC2 gene būdinga sunkesnė klinikinė raiška. Bendrai sindromas nustatomas 1 iš 10000. 70% šio sindromo atvejų sąlygoja sporadinės mutacijos, todėl šeiminių anamnezė dažniausiai bus neigiama (20). Sindromui būdinga odos hamartomos ir angiomiofibromos, CNS pakitimai, tokie, kaip žievinė displazija, subependiminė gigantinių ląstelių astrocitoma. Taip pat galima limfangiolejomiomatozė ir tinklainės hamartomos. Dėl žievinės displazijos galimi traukuliai ir autizmo spektro sutrikimai (18,20). Inkstų vėžio rizika šiuo atveju

sudaro 1 – 4% gyvenimo eigoje, tačiau 70 – 90% pacientų nustatomos viena ar daugiau gerybinėmis angiomiolipomomis (AML) (20).

Aprašytos pacientės atveju labai svarbu diferenciacija tuberozinės sklerozės sindromu, kadangi jai jauname amžiuje stebimos dinamiškoje didėjančios daugybinės AML (su tuberozine skleroze susijusių AML specifika dar bus aptarta vėliau). Iš pacientės istorijos nieko nežinome apie odos darinius, todėl gydytojo dermatologo konsultacija būtų naudinga tiek tolesniam stebėjimui dėl HLRCC, tiek dėl tuberozinės sklerozės. Taip pat galėtų būti naudingas neuropsichiatrinis ištyrimas. Jei šių konsultacijų metu būtų nustatyti pakitimai, dėl kurių galima būtų įtarti tuberozinę sklerozę, būtų reikalinga gydytojo genetiko konsultacija ir genetinis ištyrimas dėl šio sindromo (18).

Paveldimą papilinį inkstų vėžį sąlygoja mutacija MET protoonkogene. Sindromas nustatomas maždaug 1 iš 10 milijonų. Skirtingai nuo kitų paveldimų vėžio sindromų, šiam sindromui nėra būdinga ekstrarenalinė išraiška. Vienintelė sindromo išraiška – I tipo papilinė inkstų karcinoma, kuri būdinga 60% pacientų iki 60 metų ir 90% - iki 80 metų (20). Hiperparatiroidizmo – žandikaulio naviko sindromas nustatomas esant mutacijoms CDC73 gene (18). Paplitimas nėra tiksliai žinomas, literatūroje aprašyta apie 200 atvejų (23,24). Būdinga pirminis hiperparatizoidizmas dėl prieskydinių liaukų adenomos, apie 15% pacientų stebima prieskydinių liaukų karcinoma. Taip pat iki 75% pacienčių galimi gerybiniai gimdos navikai. Galimi pakitimai inkstuose – hamartomos, policistiniai inkstai, Vilmsio navikas, adenomos (18,20). Cowdeno sindromas pasižymi fosfato ir tenzino homologo netekimu, kurį sąlygoja mutacija PTEN gene. Paplitimas 1 iš 200000. Galimi inkstų pakitimai – papilinė, chromofobinė ar skaidrių ląstelių inkstų karcinoma. Ekstrarenalinei klinikinei eigai būdinga krūtis, endometriumo ir skyd liaukės vėžys (18,20). Paskutinis sindromas, kurį reiktų aptarti, sąlygojamas mutacijos su mikroftalmija asocijuoto transkripcijos faktoriaus (MiFT) gene. Esant mutacijai šiame gene, būdinga melanoma ir inkstų ląstelių karcinoma (18,20). Nustatomas rečiau nei 1 iš milijono žmonių (25).

1 lentelė. Paveldimi inkstų vėžio sindromai

SINDROMAS	MUTAVĖS GENAS	DAŽNIS	EKSTRARENALINIAI SIMPTOMAI	RENALINIAI SIMPTOMAI
VON HIPPEL-LINDAU (18,20)	VHL	1: 36 000	Pankreatiniai neuroendokrininiai navikai; Kasos cistos;	Skaidrių ląstelių inkstų karcinoma

			CNS hemangioblastomos; Endolimfinio maišo navikai; Tinklainės angiomos; Feochromacitomos; Ependidiminės papilinės cistadenomos; Gimdos plačiojo raiščio cistadenomos	
BIRT-HODD-DUBE (18,20,22)	FLCN	1: 200 000	Plaučių cistos; Pneumotoraksas; Odos fibrofolikulomos	Chromofobinė inkstų ląstelių karcinoma; Onkocitoma; Skaidrių ląstelių inkstų karcinoma
TUBEROZINĖ SKLEROZĖ (18,20)	TSC1, TSC2	1: 10 000	Odos angiomiofibromos ar hamartomos; Žievinė displazija (epilepsija, autizmo spekro sutrikimai); Subependimine gigantinių ląstelių astrocitoma; Limfangiolejomio zė; Tinklainės hamartomos	Angiomiolipomos; Šviesių ląstelių inkstų karcinoma; Onkocitoma
PAVELDIMAS PAPILINIS INKSTŲ VĖŽYS (20)	MET	1: 10 mln.	-	I tipo papilinė inkstų karcinoma
HIPERPARATIROIDI ZMO- ŽANDIKAULIO	CDC73	< 1: 1 mln. (apie 200	Prieskydinių liaukų adenoma (pirminis hiperparatiroidizmas);	Policistiniai inkstai; Inkstų hamartomos; Vilms navikas

NAVIKO SINDROMAS (18,20,23,24)		atvejų literatūroje)	Prieskydinių liaukų karcinoma; Gimdos navikai	
COWDENO SINDROMAS (18,20)	PTEN	1: 200 000	Krūties vėžys; Endometriumo vėžys; Skydliaukės vėžys	Chromofobinė inkstų ląstelių karcinoma; Papilinė inkstų ląstelių karcinoma; Skaidrių ląstelių inkstų karcinoma
MIFT ASOCIJUOTAS VĖŽIO SINDROMAS (18,20,25)	MiTF	< 1: 1 mln.	Melanoma	Inkstų ląstelių karcinoma: nenustatytas būdingas tipas
HLRCC	FH	1: 200 000	Odos lejomiomatozė Gimdos lejomiomatozė	II tipo papilinė inkstų ląstelių karcinoma (dažniausia); Šviesių ląstelių inkstų karcinoma

Aprašyti paveldimą inkstų vėžio sindromai pagal mutavusį geną, dažnį, renalinčius ir ekstrarenalinius simptomus.

Dar viena patologija, su kuria svarbu diferencijuoti inkstų ląstelių karcinomą, tai angiomiolipomos, dėl kurių, mūsų pristatytu atveju, tarpdisciplininio konsiliumo sprendimu metu nuspręsta stebėti pacientę. AML – tai gerybinis navikas, sudarytas iš riebalinio bei raumeninio audinio ir kraujagyslių. Tai dažniausias iš gerybinių inkstų navikų, nustatomas apie 30 pacientų iš 100000, dažniau moterims (26,27). Klinikinė eiga nesiskiria nuo inkstų karcinomos – dažniausiai AML būna asimptomės, jei atsiranda simptomatika, tai būdinga simptomų triada: juosmens skausmas, hematurija ir palpuojami dariniai inkstų projekcijoje. Retai gali būti nustatomi gyvybei pavojingi simptomai – kraujavimas (<15%) ir šokas (<10%). Diagnostikai būtinas pilvo KT su kontrastavimu, kuris pasižymi dideliu jautrumu ir specifiskumu bei aukšta neigiama prognostine verte, arba MRT. UG šiuo atveju bus stebimas hipoechogeninis darinys su akustiniu šešėliu, bet nebus galima AML diferencijuoti nuo kitų inkstų navikų. Vienintelis tyrimas patvirtinantis AML diagnozę, tai inksto naviko biopsija ir histologinis ištyrimas, tačiau ji dėl didelės kraujavimo rizikos retai atliekama (27). Nors histologiškai skiriami trys

AML tipai: daug riebalinio audinio turinti, mažai riebalinio audinio turinti ir epitelioidinė, bet šiuo atveju dėl retai taikomos biopsijos aktualesnis radiologinė klasifikacija, kuomet būdingi tokie AML tipai: daug riebalinio audinio turinti, mažai riebalinio audinio turinti ir AML su nestebimu riebaliniu audiniu. Pagrindinis skiriamasis angiomiolipomos žymuo, tai riebalinis audinys, kuris gali būti stebimas KT ar MRT, todėl daug riebalinio audinio turinčios AML lengvai atpažįstamos ir gali būti saugiai stebimos kartojant vaizdinius tyrimus kas 6 – 12 mėnesių. Problema atsiranda tuomet, kai randamos mažai riebalinio audinio turinčios ar visai jo neturinčios AML, tokiu atveju vaizdinių tyrimų nebepakanka diferenciacijai nuo inkstų ląstelių karcinomos. Rekomenduojama tokių AML biopsija ir audinio histologinis tyrimas, tam, kad ekskliuduoti inkstų vėžį. Taip pat, jei stebimas inkstų darinys su riebaliniais intarpais ir kalcifikatais, daug labiau tikėtina inkstų ląstelių karcinomos diagnozė, nes kalcifikatai nebūdingi AML (26). Paprastai AML užtenka stebėjimo, tačiau, jei navikas išauga > 4 – 6 cm, yra simptominis, stebimas vaisingo amžiaus moteriai ar yra susijęs su tuberozine skleroze, reikalingas gydymas. Pirmo pasirinkimo gydymas su tuberozine skleroze asocijuotoms AML didesnėms nei 3 cm – mTOR inhibitoriai (vaistų klasė veikianti žinduolių rapamicino taikinį – angl. mammalian target of rapamycin), kurie inhibuoja kraujagyslinio epitelio proliferaciją ir sumažina naviko dydį bei tausuoja inkstų audinį. Kraujagyslių embolizacija turėtų būti atliekama, jei yra didelė kraujavimo rizika ar atsiranda ūmus kraujavimas. Visiška ar dalinė nefrektomija dažniausiai taikoma didelių matmenų navikams (> 7 cm), kas ir buvo pasirinkta šios pacientės atveju prieš devynerius metus gydant gigantinę AML. Stebint dabartines pacientės AML, dvi viršijo 4 cm ribą, todėl būtų galima svarstyti chirurginį gydymą, vis dėlto pagal naujausią literatūrą ir inkstų tausojimo svarbą dėl anksčiau atliktos rezekcijos, pasirinktas stebėjimas kas 6 mėnesius yra racionaliausias sprendimas šiuo atveju. 80% AML yra sporadinės, tačiau apie 20% turi ryšį su tuberozine skleroze (27). Sporadinėms AML būdingas vidutinis ligonių amžius > 40 metų, vidutinis darinių dydis 1 – 4 cm ir darinių augimas apie 0,19 cm augimas per metus. Su tuberozine skleroze asocijuotos angiomiolipomos pasižymi ankstesne pradžia (20 – 30 metų), 3,5 – 19,3 cm vidutiniu dydžiu ir maždaug 1,25 cm augimu per metus (28). Taigi pacientės atveju AML labiau primena su tuberozine skleroze asocijuotas. Vien tipingos AML vis dėlto nėra pakankamos tuberozinės sklerozės sindromo įtarimui, tačiau dėl dermatologinės ir neuropsichiatrinės anamnezės trūkumo, būtų galimas tolesnis pacientės ištyrimas šitomis kryptimis.

IŠVADOS IR REKOMENDACIJOS

1. Paveldimos lejomiomatozės ir inkstų ląstelių karcinomos sindromui būdinga simptomų triada – odos ir gimdos lejomiomatozė bei inkstų ląstelių karcinoma. Kadangi inkstų ląstelių karcinoma yra agresyvus vėžinis susirgimas, būtinas tolesnis pacientės ištyrimas, esant sindromo įtarimui.
2. Ištyrimas priklauso nuo pradinio simptomo:
 - Jei pacientė skundžiasi odos dariniais, reikalinga gydytojo dermatologo konsultacija: kadangi odos lejomiomatozė neturi patognominių požymių, rekomenduojama darinio ekscizija ar biopsija ir histologinis ištyrimas;
 - Esant ginekologinių nusiskundimų, reikalinga gydytojo ginekologo konsultacija;
 - Atsitiktinai aptikus inkstų darinį, turi būti atlikta pilvo organų kompiuterinė tomografija ar magnetinio rezonanso tomografija;
 - Galutinei sindromo diagnozei nustatyti reikalinga gydytojo onkogenetiko konsultacija ir molekulinis genetinis tyrimas, kurio metu nustatoma mutacija fumarat-hidratazės gene.
3. Visoms pacientėms, kurioms nustatyta patologinė fumarat-hidratazės geno mutacija, rekomenduojama reguliari gydytojo dermatologo patikra, kasmetinis vizitas pas gydytoją ginekologą ir kasmetinė pilvo organų kompiuterinė tomografija ar magnetinio rezonanso tomografija su kontrastu, pradedant nuo 10 – 11 metų amžiaus.

Pristatytos pacientės atveju pirmasis klinikinis simptomas buvo gimdos lejomiota. Vadovaujantis naujausiomis gairėmis, pacientę gydę specialistai teisingai pasirinko gydymo taktiką – buvo atlikta laparotominė miomektomija. Gavus histologinį atsakymą, pacientei buvo paskirta gydytojo onkogenetiko konsultacija, tačiau pataloginių pakitimų fumarat-hidratazės gene nenustatyta. Labiausiai tikėtina diagnozė – lejomiota su fumarat-hidratazės netekimu nesusijusi su paveldimos lejomiomatozės ir inkstų ląstelių karcinomos sindromu. Vis dėlto svarbu diferencinė diagnostika su kitais paveldimais inkstų vėžio sindromais, ypač tuberozine skleroze. Kadangi pacientės dauginės inkstų angiomiolipomos pagal savo pasireiškimo amžių ir dinamiką labiau primena su tuberozine skleroze asocijuotas, rekomenduotinas tolesnis gydytojo dermatovenerologo ištyrimas ir neuropsichinis įvertinimas. Įvertinus tai, kad pacientė gali turėti lejomiomatozės ir inkstų ląstelių karcinomos sindromą, tačiau geno mutacija dar nėra nustatyta, svarbu ir angiomiolipomų diferenciacija nuo inkstų vėžio. Daug riebalinio audinio turinčios angiomiolipomos lengvai atpažįstamos atliekant kompiuterinę tomografiją ar magnetinio rezonanso tomografiją ir gali būti saugiai stebimos kas 6 – 12 mėn. Jei dalis angiomiolipomų turi mažai riebalinio audinio ar visai jo neturi, rekomenduojama tokių AML biopsija ir audinio histologinis tyrimas, tam, kad ekskliuduoti inkstų vėžį.

LITERATŪROS SĄRAŠAS

1. Tomlinson IPM, Alam NA, Rowan AJ, Barclay E, Jaeger EEM, Kelsell D, et al. Germline mutations in FH predispose to dominantly inherited uterine fibroids, skin leiomyomata and papillary renal cell cancer. *Nat Genet.* 2002 Apr;30(4):406–10.
2. PDQ Cancer Genetics Editorial Board. Hereditary Leiomyomatosis and Renal Cell Cancer (PDQ®): Health Professional Version. In: PDQ Cancer Information Summaries [Internet]. Bethesda (MD): National Cancer Institute (US); 2002 [cited 2023 Sep 28]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK568499/>
3. Management of Symptomatic Uterine Leiomyomas: ACOG Practice Bulletin, Number 228. *Obstetrics & Gynecology.* 2021 Jun;137(6):e100.
4. Stewart E, Cookson C, Gandolfo R, Schulze-Rath R. Epidemiology of uterine fibroids: a systematic review. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology.* 2017;124(10):1501–12.
5. Giuliani E, As-Sanie S, Marsh EE. Epidemiology and management of uterine fibroids. *International Journal of Gynecology & Obstetrics.* 2020;149(1):3–9.
6. Woźniak A, Woźniak S. Ultrasonography of uterine leiomyomas. *Prz Menopauzalny.* 2017 Dec;16(4):113–7.
7. Bura V, Pintican RM, David RE, Addley HC, Smith J, Jimenez-Linan M, et al. MRI findings in-between leiomyoma and leiomyosarcoma: a Rad-Path correlation of degenerated leiomyomas and variants. *The British Journal of Radiology* [Internet]. 2021 Sep 9 [cited 2023 Sep 27];94(1125). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9327769/>
8. Kubik-Huch RA, Weston M, Nougaret S, Leonhardt H, Thomassin-Naggara I, Horta M, et al. European Society of Urogenital Radiology (ESUR) Guidelines: MR Imaging of Leiomyomas. *Eur Radiol.* 2018 Aug 1;28(8):3125–37.
9. Systematic review of oral pharmacotherapeutic options for the management of uterine fibroids - ClinicalKey [Internet]. [cited 2023 Oct 3]. Available from: <https://www.clinicalkey.com/#!/content/playContent/1-s2.0-S1544319122000577?returnurl=https:%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS1544319122000577%3Fshowall%3Dtrue&referrer=https:%2F%2Fpubmed.ncbi.nlm.nih.gov%2F>
10. Schmidt C, Sciacovelli M, Frezza C. Fumarate hydratase in cancer: A multifaceted tumour suppressor. *Semin Cell Dev Biol.* 2020 Feb;98:15–25.
11. Zyla RE, Hodgson A. Gene of the month: FH. *J Clin Pathol.* 2021 Oct;74(10):615–9.

12. Liberti MV, Locasale JW. The Warburg Effect: How Does it Benefit Cancer Cells? *Trends Biochem Sci.* 2016 Mar;41(3):211–8.
13. Zhang C, Li L, Zhang Y, Zeng C. Hereditary Leiomyomatosis and Renal Cell Cancer: Recent Insights Into Mechanisms and Systemic Treatment. *Front Oncol.* 2021 May 25;11:686556.
14. Hereditary Leiomyomatosis and Renal Cell Carcinoma - Symptoms, Causes, Treatment | NORD [Internet]. [cited 2023 Sep 28]. Available from: <https://rarediseases.org/rare-diseases/hereditary-leiomyomatosis-and-renal-cell-carcinoma/>
15. 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 Dec 1;3(6):764–72.
16. Chayed Z, Kristensen LK, Ousager LB, Rønlund K, Bygum A. Hereditary leiomyomatosis and renal cell carcinoma: a case series and literature review. *Orphanet J Rare Dis.* 2021 Jan 18;16:34.
17. Merino MJ, Torres-Cabala C, Pinto P, Marston Linehan W. The Morphologic Spectrum of Kidney Tumors in Hereditary Leiomyomatosis and Renal Cell Carcinoma (HLRCC) Syndrome. *The American Journal of Surgical Pathology.* 2007 Oct;31(10):1578.
18. Carlo MI, Hakimi AA, Stewart GD, Bratslavsky G, Brugarolas J, Chen YB, et al. Familial Kidney Cancer: Implications of New Syndromes and Molecular Insights. *Eur Urol.* 2019 Dec;76(6):754–64.
19. Bahadoram S, Davoodi M, Hassanzadeh S, Barahman M, Mafakher L. Renal cell carcinoma: an overview of the epidemiology, diagnosis, and treatment. *G Ital Nefrol.* 2022;3.
20. Update on Hereditary Renal Cancer and Imaging Implications - ClinicalKey [Internet]. [cited 2023 Sep 29]. Available from: <https://www.clinicalkey.com/#!/content/playContent/1-s2.0-S0033838920300385?scrollTo=%23h10000395>
21. Menko FH, Maher E, Schmidt LS, Middleton LA, Aittomäki K, Tomlinson I, et al. Hereditary leiomyomatosis and renal cell cancer (HLRCC). Renal cancer risk, surveillance and treatment. *Fam Cancer.* 2014 Dec;13(4):637–44.
22. Maher ER. Hereditary renal cell carcinoma syndromes: diagnosis, surveillance and management. *World J Urol.* 2018 Dec 1;36(12):1891–8.
23. Orphanet: Hyperparathyroidism jaw tumor syndrome [Internet]. [cited 2023 Oct 2]. Available from: [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=EN&data_id=14453&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=Hyperparathyroidism-jaw-tumor-syndrome&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Disease\(s\)/group%20of%20diseases=Hype](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=EN&data_id=14453&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=Hyperparathyroidism-jaw-tumor-syndrome&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Disease(s)/group%20of%20diseases=Hype)

rparathyroidism-jaw-tumor-syndrome&title=Hyperparathyroidism-jaw%20tumor%20syndrome&search=Disease_Search_Simple

24. Hyperparathyroidism-jaw tumor syndrome: MedlinePlus Genetics [Internet]. [cited 2023 Oct 2]. Available from: <https://medlineplus.gov/genetics/condition/hyperparathyroidism-jaw-tumor-syndrome/>
25. RESERVED IUAR. Orphanet: MITF related melanoma and renal cell carcinoma predisposition syndrome [Internet]. [cited 2023 Oct 2]. Available from: https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=GB&Expert=293822
26. Park BK. Renal Angiomyolipoma: Radiologic Classification and Imaging Features According to the Amount of Fat. *American Journal of Roentgenology*. 2017 Oct;209(4):826–35.
27. Çalışkan S, Gümrükçü G, Özsoy E, Topaktas R, Öztürk Mİ. Renal angiomyolipoma. *Rev Assoc Med Bras*. 2019 Aug 5;65:977–81.
28. Flum AS, Hamoui N, Said MA, Yang XJ, Casalino DD, McGuire BB, et al. Update on the Diagnosis and Management of Renal Angiomyolipoma. *The Journal of Urology* [Internet]. 2016 Apr [cited 2023 Oct 2]; Available from: <https://www.auajournals.org/doi/10.1016/j.juro.2015.07.126>

PRIEDAI (LEIDIMAS ATLIKTI ATVEJO ANALIZĘ)



VIEŠOJI ĮSTAIGA
VILNIAUS UNIVERSITETO LIGONINĖ
SANTAROS KLINIKOS

Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto
Dekanui prof. A. Utkui
mf@mf.vu.lt

2022-08-10 Nr.SR- 4434
| 2022-07-29 Nr. GR-6562

dominyka.grinciute@mf.stud.vu.lt

DĖL MOKSLINIO TYRIMO

VšĮ Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikos sutinka, kad Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto IV kurso studentė **Dominyka Grinciūtė** rengdama mokslinį darbą „Lejomioma su fumarat-hidratazės praradimu: atvejo analizė ir literatūros apžvalga“ būtų naudojami nuasmeninti prašyme pateikto paciento duomenys. Už studentei teikiamų duomenų apimtį ir konfidencialumo užtikrinimą atsakinga darbo vadovė D. Bužinskienė.

Konfidencialios informacijos naudojimas turi būti užtikrintas.

Direktoriaus valdymui pavaduotoja
farmacijai ir visuomenės sveikatai

Edita Kazėnaitė

G. Burneikaitė greta.burneikaite@santa.lt