

Cáncer renal papilar tipo 2, asociado a piloleiomiomatosis y tumor testicular bilateral de células de Leydig

Renal carcinoma papilar type 2, associated with piloleiomyomatosis and bilateral Leydig cell testicular tumors

Yeniseik D. Cortés-Vázquez^{1*}, Arantxa R. Cortés-Vázquez², Marvin A. Sánchez-Coral¹, Alejandro Priego-Niño¹, Reyna Z. Mercado-Vargas³ y Carlos O. Castillo-Canto⁴

¹Servicio de Urología, Unidad Médica de Alta Especialidad Manuel Ávila Camacho, Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), Puebla; ²Servicio de Cirugía General, Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS, Ciudad de México; ³Servicio de Radiología e Imagen, IMSS, Unidad Médica de Alta Especialidad Manuel Ávila Camacho, Puebla; ⁴Departamento de Patología, Unidad Médica de Alta Especialidad Manuel Ávila Camacho, IMSS, Puebla. México

Resumen

El 10-15 % de los tumores renales son tipo papilar, su asociación a síndromes hereditarios es poco frecuente y son muy agresivos. Se presenta el caso de un paciente con piloleiomiomatosis con tumor dependiente del riñón derecho y la glándula suprarrenal izquierda, y nefrectomía radical derecha con carcinoma renal papilar tipo 2. Recurrencia retroperitoneal, hepática y lesión testicular bilateral. Orquiectomía radical izquierda con tumor de células de Leydig, metastasectomía hepática y retroperitoneal con carcinoma papilar tipo 2, último estudio de seguimiento sin datos de actividad tumoral. Conclusión: el seguimiento oncológico con estudios no invasivos y los avances terapéuticos pueden mejorar las tasas de supervivencia.

Palabras clave: Cáncer renal papilar. Leiomiomatosis. Piloleiomiomatosis. Tumor de células de Leydig.

Abstract

10-15% of cases of renal tumors correspond to papillary type, the association to hereditary syndromes is rare, and aggressive. Clinical case: male with a history of piloleiomyomatosis and right kidney and left adrenal tumor, right radical nephrectomy with papillary renal carcinoma type 2. Development retroperitoneal, hepatic and bilateral testicular tumor. Left radical orchiectomy with Leydig cell tumor, hepatic and retroperitoneal metastasectomy with papillary carcinoma metastasis type 2, latest follow-up study without tumor activity. Conclusion: Oncological follow-up with non-invasive studies and therapeutic advances could improve survival rates.

Key words: Papillary renal cancer. Leiomyomatosis. Pyeloleiomyomatosis. Leydig cell tumor.

Introducción

El cáncer renal ocupa el duodécimo lugar en frecuencia en el mundo¹, con un incremento anual de

hasta el 2% en las últimas décadas². Presenta una mayor incidencia en países desarrollados, como los Estados Unidos y los países de Europa, con predisposición por el sexo masculino (1.5:1)^{1,2} y entre los 60

Correspondencia:

*Yeniseik D. Cortés-Vázquez

Norte, 2004

Col. Centro

C.P. 72000, Puebla, Pue., México

E-mail: delhicortes@gmail.com

0009-7411/© 2020 Academia Mexicana de Cirugía. Publicado por Permayer. Este es un artículo *open access* bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Fecha de recepción: 09-08-2020

Fecha de aceptación: 02-04-2020

DOI: 10.24875/CIRU.20001487

Cir Cir. 2020;88(S2):94-98

Contents available at PubMed

www.cirugiaycirujanos.com

y 70 años de edad. En el 80-90% de los casos corresponden a una histología de células claras, un 10-15% son papilares (el 70% de tipo 1) y solo un 4-5% son cromófbos. Dentro de la histología papilar existen dos tipos diferentes según las características histopatológicas descritas por Delahunt y Eble³. El carcinoma papilar de tipo 2 es poco frecuente y se considera que presenta una evolución con peor pronóstico, a diferencia del tipo 1, alcanzando una sobrevida a 5 años del 45%⁴.

Se conocen numerosos factores de riesgo implicados en el desarrollo del carcinoma renal, pero no se han determinado factores independientes para el subtipo histológico, siendo cada vez más relevantes los aspectos hereditarios y ambientales.

El síndrome asociado a leiomiomatosis hereditaria, así como al cáncer de células renales, es un trastorno genético muy raro, el cual condiciona y predispone a los pacientes a presentar múltiples leiomiomas cutáneos, carcinomas de células renales y, en mujeres, leiomiomas uterinos. Está causado por una mutación heterocigótica de la línea germinal del gen supresor de tumores fumarato hidratasa^{5,6}.

En la histología papilar se conocen alteraciones genéticas específicas de cada subtipo; sin embargo, no está disponible en toda la población la realización de un mapeo genético que ayude a demostrar su etiología y la relación con síndromes hereditarios.

Caso clínico

Varón de 32 años, con obesidad de grado II, antecedente de piloleiomiomatosis y de hipertensión arterial sistémica, tabaquismo positivo. Presentó hematuria total no formadora de coágulos sin condicionar retención aguda de orina, con remisión espontánea. La tomografía computarizada contrastada reveló un tumor dependiente del riñón derecho, heterogéneo, lobulado, irregular, de 179 × 147 × 165 mm, con realce hasta 120 UH; glándula suprarrenal izquierda de 57 × 43 × 20 mm, con realce hasta 80 UH (Fig. 1); tórax sin lesiones. Se realizaron nefrectomía radical derecha y adrenalectomía izquierda, con reporte histopatológico en el producto de la nefrectomía de carcinoma renal papilar de tipo II (Fig. 1), y en el producto de la adrenalectomía de adenoma suprarrenal. La tomografía computarizada de control posquirúrgico a los 2 meses no mostró datos de actividad tumoral. Al sexto mes de seguimiento se realizó una tomografía por emisión de positrones (PET) (Fig. 2) que evidenció una lesión en el segmento hepático VI con SUV

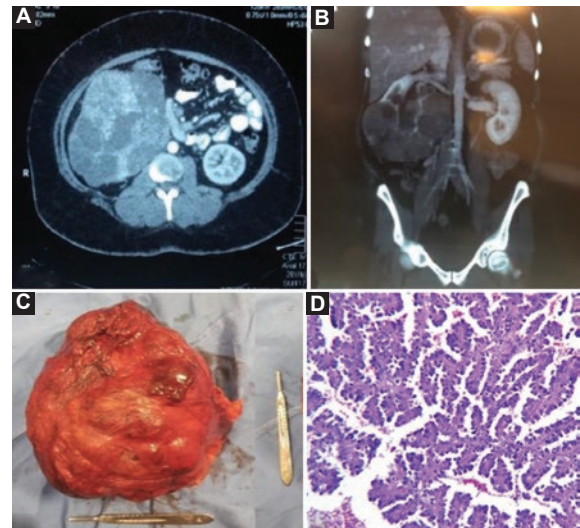


Figura 1. A: tomografía computarizada preoperatoria, corte axial. B: tomografía computarizada preoperatoria, corte coronal. C: pieza quirúrgica. D: tinción con hematoxilina-eosina; se observa una lesión con patrón de crecimiento papilar, con tallos fibrovasculares finos.

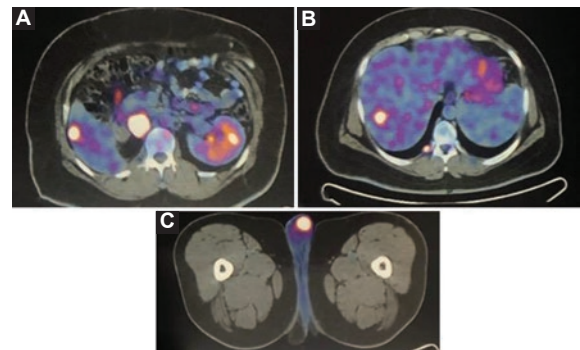


Figura 2. Tomografía por emisión de positrones con 2-fluoro-2-desoxi-D-glucosa. A: lesión hepática en el segmento VI, de 18 × 13 mm, con incremento del metabolismo, con SUV máximo de 7.8, lesión paracaval con SUV máximo de 14.0. B: lesión hepática. C: testículo izquierdo con lesión de 15 × 13 mm, con SUV máximo de 8.6.

(standardized uptake value) máximo de 7.8, con dimensiones de 18 × 13 mm, adenomegalias retrocavas, paracavas e interaortocavas, lobuladas, con SUV máximo de 14, de hasta 9 mm. Testículos con lesiones con incremento de metabolismo, predominio izquierdo con lesión de 15 × 13 mm, con SUV máximo de 8.6. El ultrasonido testicular (Fig. 3) evidenció lesiones hipoecoicas bilaterales, la mayor en el lado izquierdo, con ligero aumento del flujo a la aplicación de Doppler. Los marcadores tumorales fueron: alfa-fetoproteína 7.84, gonadotropina coriónica humana fracción beta < 1.20, lactato deshidrogenasa 155. Se realizó orquiectomía radical izquierda con reporte

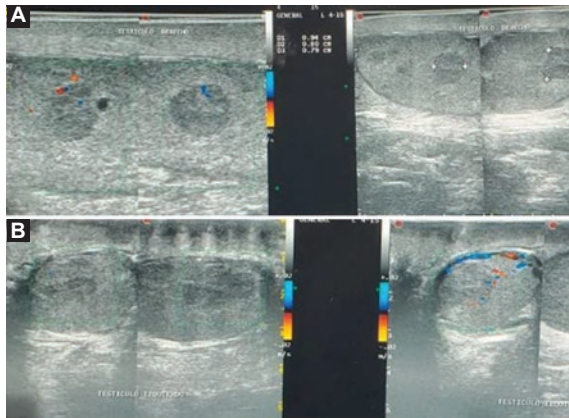


Figura 3. Ultrasonografía testicular. **A:** testículo derecho con imágenes hipoeoicas con respecto al perénquima, la mayor de $0.94 \times 0.80 \times 0.79$ cm, sin aumento importante del flujo en la aplicación del Doppler. Se observan otras lesiones pequeñas, de 0.53 cm aproximadamente. **B:** testículo izquierdo con ecos heterogéneos, lesión hipoeoica de $1.83 \times 1.21 \times 1.61$ cm, aumento de la vascularidad al Doppler.

histopatológico de tumor de células de Leydig (Fig. 4) de 2 cm, con inhibina (+), calretinina (+), vimentina (+) y sinaptofisina (-), sin invasión linfocelular, y biopsia de lesión en muslo izquierdo con reporte de leiomioma (Fig. 5). La tomografía computarizada de tórax mostró múltiples lesiones de 2-5 mm de diámetro con realce al medio de contraste. En el abdomen se observan dos imágenes sólidas que presentan realce anular y necrosis central, de 60×50 mm, en segmento VII hepático, y de 45×30 mm en el segmento VI. El lecho quirúrgico derecho muestra imágenes hipodensas, redondeadas, de aspecto nodular, de 15 mm. La biopsia de la lesión hepática reporta necrosis, y la biopsia retroperitoneal presencia de células neoplásicas, sin poder establecer el tipo histológico. Se realizó tumorrectomía y metastasectomía hepática, con reporte histopatológico de lesión hepática y retroperitoneal con metástasis por carcinoma papilar de tipo 2. Inmuno-histoquímica con CD 10 positivo y CK 7 negativo (Fig. 6). En el último estudio de seguimiento no hay datos de actividad tumoral y actualmente se encuentra en vigilancia oncológica y manejo con sunitinib.

Discusión

Existen muchos factores de riesgo asociados a los tumores renales, como causas genéticas, antecedentes familiares, tabaquismo, obesidad e hipertensión; actualmente se considera que los factores ambientales y de estilo de vida son tan importantes que podrían representar hasta el 20% de los casos de cáncer

renal¹. El cáncer renal es una enfermedad progresiva, de manera que hasta el 30% de los pacientes que al momento de diagnóstico están localizados presentarán metástasis a algún sitio en los primeros 5 años de seguimiento posquirúrgico⁴.

El carcinoma renal papilar corresponde al 10-15%² de los pacientes con tumores renales, y de estos solo el 5% corresponden al tipo 2. La clasificación de Delahunt y Eble³ se implementó en 1997, describiendo características histológicas para cada tipo. Así, los de tipo 1 presentan papilas y estructuras tubulares, están cubiertos con pequeñas células que contienen citoplasma basófilo y a menudo tienen núcleos de bajo grado, mientras que los de tipo 2 son más heterogéneos, contienen papilas cubiertas por células grandes con citoplasma eosinófilo y muestran grandes núcleos de alto grado. Ambos tipos se han relacionado con alteraciones genéticas: en el tipo 1, con alteraciones en el oncogén MET (familiar), trisomías e incluso delección Y, y en el tipo 2 con mutaciones del gen de la fumarato hidratasa (FH).

La leiomiomatosis hereditaria asociada a tumores renales es un síndrome resultante de la mutación del gen FH en el cromosoma 1q42.3-43^{5,6}. Se han identificado 11 mutaciones en el gen FH en el 76-93% de las familias con características clínicas compatibles con leiomiomatosis hereditaria y tumor renal⁶; es una enfermedad autosómica dominante. Los carcinomas de células renales asociados a leiomiomatosis familiar son agresivos, con el 70% de los pacientes muertos por enfermedad metastásica dentro de los 5 años posteriores al diagnóstico; además, se puede asociar al desarrollo de otros tumores poco comunes, los cuales están asociados con mutaciones en el gen FH, como son carcinomas de vejiga y próstata, cáncer de mama, tumores del estroma gastrointestinal, feocromocitomas, tumores de células de Leydig testiculares, adenomas suprarrenales y cistoadenomas ováricos⁷⁻⁹. La piloleiomiomatosis es un tumor benigno de músculo liso que se origina en los músculos erectores del folículo piloso, generalmente asintomático, que se asocia a dolor hasta en un 26% de los casos, y con afectación múltiple solo en el 4%¹⁰.

Ren, et al.⁴ demostraron que el tipo histológico y el estadio tumoral pueden considerarse factores de riesgo independientes para el pronóstico del carcinoma renal papilar, por lo que los pacientes con carcinoma papilar renal de tipo 2 que se encuentran en etapa pT3 o pT4 suelen tener una supervivencia general más corta en comparación con los que se encuentran en etapa pT1 o pT2.

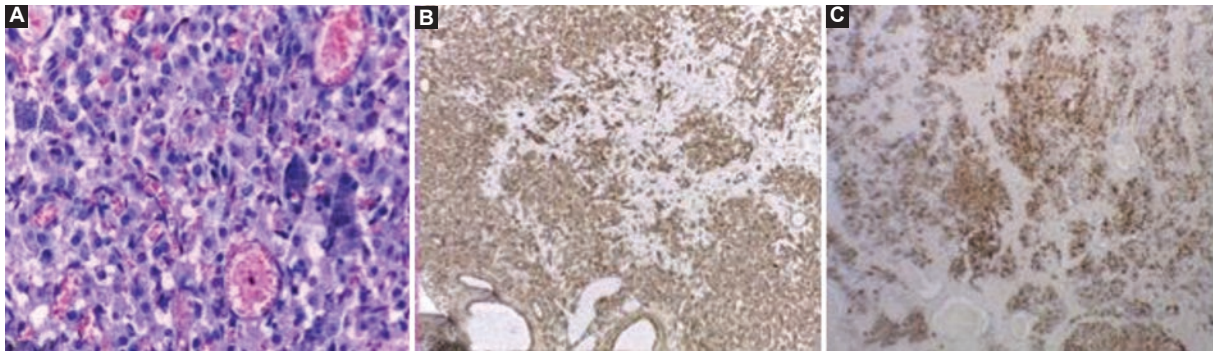


Figura 4. Producto de orquiectomía izquierda. **A:** corte con tinción de hematoxilina-eosina que muestra células poligonales de citoplasma amplio, eosinófilo, de límites imprecisos, con núcleo redondo central y nucleolo poco prominente. **B:** inmunohistoquímica, vimentina (+). **C:** inmunohistoquímica, inhibina (+).

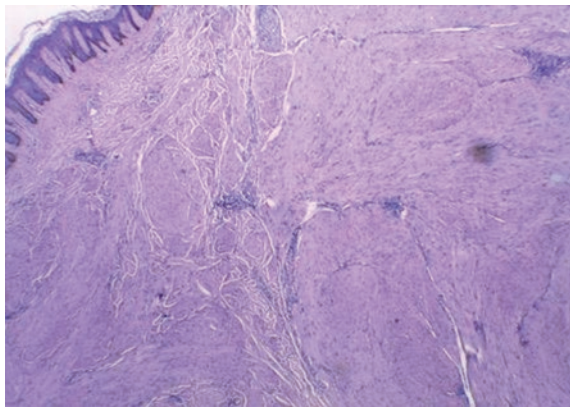


Figura 5. Producto de biopsia de lesión en el muslo, corte con tinción de hematoxilina-eosina que muestra células fusiformes, alargadas, de músculo liso, profundas.

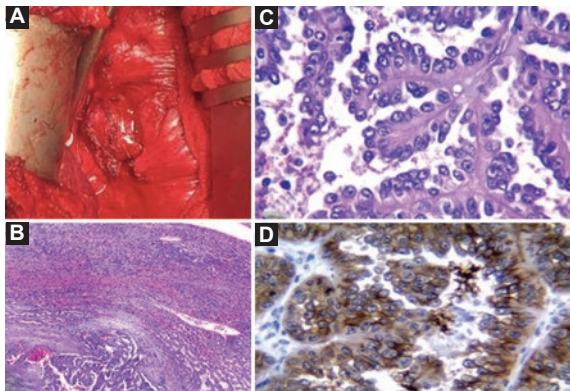


Figura 6. **A:** tumor paracaval de $7 \times 5 \times 3$ cm, adherido firmemente a la cava en su porción medial. **B:** en la parte inferior se observa la lesión neoplásica que infiltra la pseudocápsula, y en la parte superior el parénquima hepático. **C:** papilas recubiertas por células neoplásicas grandes, con citoplasma eosinófilo, con núcleos hiper cromáticos polarizados hacia el polo apical. **D:** inmunohistoquímica, CD10 (+).

En el seguimiento oncológico, el uso de la PET resulta limitado. Existen diversos marcadores que

pueden utilizarse en el cáncer renal. Nakanishi, et al.¹¹ realizaron un estudio en el que compararon el uso de PET con 2-fluoro-2-desoxi-D-glucosa (FDG) y 11C-colina para el seguimiento de pacientes con cáncer renal papilar, con una sensibilidad del 76% y del 88%, respectivamente, para establecer recurrencia, por lo que el empleo de la PET puede ser útil como procedimiento no invasivo para evaluar metástasis en todo el cuerpo y poder establecer la conducta terapéutica.

El tratamiento sistémico en los pacientes con enfermedad metastásica e histología de no células claras aún no está muy bien definido¹². Se han evaluado diferentes fármacos angiogénicos, inhibidores de la tirosina cinasa y anticuerpos monoclonales, entre otros, que podrían mejorar la sobrevida global.

El estudio RAPTOR¹³ evaluó el everolimus como tratamiento de primera línea en pacientes con cáncer de células renales metastásico de tipo papilar y obtuvo una mediana de enfermedad libre de progresión de 7.9 meses para el tipo 1 y de 5.1 meses para el tipo 2, con una sobrevida global de hasta 17.8 meses para el tipo 1 y 20.5 meses para el tipo 2. Las medianas de tiempo libre de progresión y de sobrevida global fueron más altas en los pacientes con tipo 1 que en aquellos con tipo 2.

Un estudio de fase III se evaluó el temsirolimus frente al interferón y obtuvo un periodo libre de enfermedad de 4 vs. 1.7 meses, respectivamente, y una sobrevida global de 11.6 vs. 4.3 meses, respectivamente¹⁴.

En el metaanálisis de Fernández Pello, et al¹²; demostró una tendencia favoreciendo al sunitinib frente al everolimus, con una sobrevida libre de enfermedad promedio de 7.2 vs 4.9 meses y con una sobrevida global media de 31.6 meses con sunitinib y 10.5 meses con everolimus.

En un análisis multicéntrico realizado en Corea se evaluó bevacizumab + erlotinib en pacientes con leiomiomatosis hereditaria y carcinoma renal¹⁵. La mediana libre de progresión y la sobrevida global fueron de 13.3 y 14.1 meses, respectivamente, por lo que parece ser un tratamiento prometedor en pacientes con síndromes hereditarios.

Sin embargo, todos estos estudios no muestran diferencias significativas en la sobrevida libre de progresión entre los diferentes agentes empleados en tumores no de células claras. Por lo tanto, es importante continuar con el estudio de nuevos fármacos que mejoren el periodo libre de enfermedad y la sobrevida global.

Conclusiones

El carcinoma renal papilar de tipo 2 es poco frecuente. Su asociación con síndromes hereditarios con leiomiomatosis tiende a ser una enfermedad agresiva. Aún contamos con pocas herramientas terapéuticas que aporten buenos resultados; el sunitinib sigue siendo un fármaco que puede otorgar una respuesta favorable tanto en el carcinoma renal de células claras como en el de células no claras. Todavía falta mucho por avanzar en el tratamiento del cáncer renal, y es importante continuar con el estudio de nuevos fármacos que puedan mejorar la sobrevida de estos pacientes.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

Bibliografía

1. Tahbaz R, Schmid M, Merseburger AS. Prevention of kidney cancer incidence and recurrence: lifestyle, medication and nutrition. *Curr Opin Urol*. 2018;28:62-79.
2. Ljungberg B, Albiges L, Abu-Ghanem Y, Bensalah K, Dabestani S, Fernández-Pello S, et al. European Association of Urology guidelines on renal cell carcinoma: the 2019 update. *Eur Urol*. 2019;75:799-810.
3. Delahunt B, Eble JN. Papillary renal cell carcinoma: a clinicopathologic and immunohistochemical study of 105 tumors. *Mod Pathol*. 1997;10:537-44.
4. Ren W, Gao X, Zhang X, Hu J, Li H, Zu X. Prognostic factors for the survival of patients with papillary renal cell carcinoma after surgical management. *Clin Transl Oncol*. 2020;22:725-33.
5. Carvajal-Carmona LG, Alam NA, Pollard PJ, Jones AM, Barclay E, Wortham N, et al. Adult Leydig cell tumors of the testis caused by germline fumarate hydratase mutations. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91:3071-5.
6. Schmidt L, Linehan W. Hereditary leiomyomatosis and renal cell carcinoma. *Int J Nephrol Renovasc Dis*. 2014;7:253-60.
7. Patel VM, Handler MZ, Schwartz RA, Lambert WC. Hereditary leiomyomatosis and renal cell cancer syndrome: an update and review. *J Am Acad Dermatol*. 2017;77:149-58.
8. Akhtar M, Al-Bozom IA, Al Hussain T. Papillary renal cell carcinoma (PRCC): an update. *Adv Anat Pathol*. 2019;26:124-32.
9. Tomlinson IP, Alam NA, Rowan AJ, Barclay E, Jaeger EE, Kelsell D, et al. Germline mutations in FH predispose to dominantly inherited uterine fibroids, skin leiomyomata and papillary renal cell cancer. *Nat Genet*. 2002;30:406-10.
10. Marhx-Gama N, Guevara-Gutiérrez E. Tumores cutáneos de músculo liso: características epidemiológicas y clínicas. *Dermatol Rev Mex* 2011;55:69-72.
11. Nakanishi Y, Kitajima K, Yamada Y, Hashimoto T, Suzuki T, Go S, et al. Diagnostic performance of 11C-choline PET/CT and FDG PET/CT for staging and restaging of renal cell cancer. *Ann Nucl Med*. 2018;32:658-68.
12. Fernández-Pello S, Hofmann F, Tahbaz R, Marconi L, Lam TB, Albiges L, et al. A systematic review and meta-analysis comparing the effectiveness and adverse effects of different systemic treatments for non-clear cell renal cell carcinoma. *Eur Urol*. 2017;71:426-36.
13. Escudier B, Molin V, Bracarda S, Maroto P, Szczylik C, Nathan P, et al. Open-label phase 2 trial of first-line everolimus monotherapy in patients with papillary metastatic renal cell carcinoma: RAPTOR final analysis. *Eur J Cancer*. 2016;69:226-35.
14. Dutcher JP, De Souza P, McDermott D, Figlin RA, Berkenblit A, Thiele A, et al. Effect of temsirolimus versus interferon- α on outcome of patients with advanced renal cell carcinoma of different tumor histologies. *Med Oncol*. 2009;26:202-9.
15. Choi Y, Keam B, Kim M, Yoon S, Kim D, Choi JG, et al. Bevacizumab plus erlotinib combination therapy for advanced hereditary leiomyomatosis and renal cell carcinoma-associated renal cell carcinoma: a multicenter retrospective analysis in Korean patients. *Cancer Res Treat*. 2019;51:1549-56.