

Kleiner Unterschied mit grosser Bedeutung

Fumarathydratase-defizientes Leiomyom

Dr. med. Catherine Connolly; Dr. med. Barbara Padberg Sgier
Pathologie Institut Enge, Zürich

Leiomyome sind mit einem geschätzten Lebensrisiko von 70% die häufigsten gutartigen Läsionen der Gebärmutter und werden überwiegend bei Frauen in der fünften Lebensdekade beobachtet [1, 2]. Histologisch handelt es sich um von den glatten

Muskelzellen des Uterus ausgehende Tumoren, die einzeln oder multipel im Rahmen eines Uterus myomatosus auftreten können.

Das Fumarathydratase-(FH-)defiziente Leiomyom wird zu einem früheren Zeitpunkt (2./3. Lebensdekade) manifest, kann als gut-

artige Läsion im Rahmen eines erblich autosomal-dominanten Syndroms (hereditäres Leiomyomatose- und Nierenzellkarzinom-Syndrom [HLRCC]) auftreten und typischerweise mit kutanen FH-defizienten Piloleiomyomen und mit einem FH-defizienten Nierenzellkarzinom (NZK) assoziiert sein [3]. Eine Identifizierung derartiger FH-defizienter Leiomyome kann für die Betroffenen von grosser prognostischer Bedeutung sein [4].

Bereits makroskopisch fällt der Pathologin oder dem Pathologen beim Zuschnitt eines FH-defizienten Leiomyoms im Vergleich zum konventionellen Leiomyom eine Schnittfläche auf, die leicht blassgelb, eher homogen und weniger faserig als beim klassischen Leiomyom imponiert (Abb. 1).

Mikroskopisch sind FH-defiziente Leiomyome durch ein mehrheitlich epitheloides Zellbild charakterisiert, das in der Übersicht ein sogenanntes alveoläres Ödem (Abb. 2A) und im Detail typische Kernmerkmale aufweist. Die mehrheitlich runden Kerne weisen prominente, auffallend eosinophile Nukleoli auf, die periläsional eine Halo-artige Aufhellung zeigen (Abb. 2B). Die Kerne selbst liegen vielerorts in kettenförmigen Anordnungen vor (Abb. 2C).



Abbildung 1: Makroskopisches Bild eines Fumarathydratase-defizienten Leiomyoms: leicht blassgelbe, eher homogene und weniger faserige Schnittfläche.

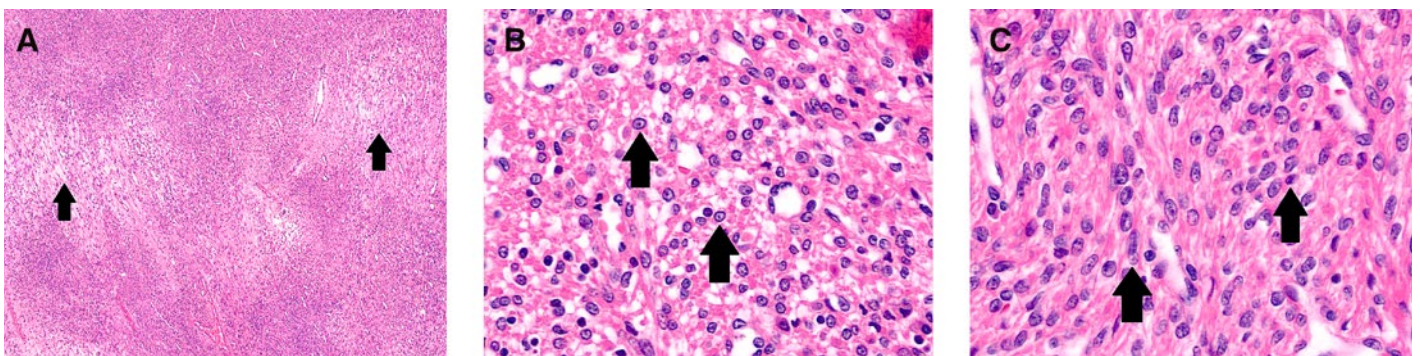


Abbildung 2: Histologie eines Fumarathydratase-defizienten Leiomyoms mit alveolärem Ödem (A), prominenten eosinophilen Nukleoli und Halo-artiger Aufhellung (B) sowie kettenförmiger Anordnung der Kerne (C). Hämatoxylin-Eosin-[HE]-Färbung; Vergrößerung: A) 2,5x, B) 40x und C) 20x.

Diagnostisch beweisend für ein FH-defizientes Leiomyom ist der immunhistologische Expressions- und damit einhergehende Funktionsverlust des FH-Proteins in den Muskelzellen des Leiomyoms, dem eine biallelische Inaktivierung des FH-Gens zugrunde liegt, der eine Akkumulation des Onkometaboliten Fumarat im Citrat-/Krebszyklus zur Folge hat und mit Störungen in der DNA-Prozessierung einhergehen kann [5]. Die assoziierten FH-defizienten NZK zeigen morphologisch eine Überlappung mit papillären NZK vom Typ 2 und ein sehr aggressives biologisches Verhalten mit oftmals primärer Metastasierung bei Diagnosestellung [5].

Die Kenntnis derartiger FH-defizienter Leiomyome und NZK hat nicht zuletzt daher grosse Relevanz für die Patientinnen und Patienten. Die derzeitige Empfehlung für Betroffene umfasst eine jährliche dermatologische Untersuchung und ein radiologisches Screening auf Nierentumoren sowie die Erwägung eines Partnertests vor der Empfängnis aufgrund des potentiellen Risikos einer autosomal-rezessiven Fumarsäureurie [4].

Korrespondenz

Dr. med. Catherine Connolly
Universitätsspital Zürich
Schmelzbergstrasse 12
CH-8091 Zürich
[catherine.connolly\[at\]usz.ch](mailto:catherine.connolly[at]usz.ch)

Conflict of Interest Statement

Die Autorinnen haben deklariert, keine potentiellen Interessenskonflikte zu haben.

Literatur

- 1 Popp B, Erber R, Kraus C, Vasileiou G, Hoyer J, Burghaus S, et al. Targeted sequencing of FH-deficient uterine leiomyomas reveals biallelic inactivating somatic fumarase variants and allows characterization of missense variants. *Mod Pathol.* 2020;33(11):2341–53.
- 2 Pun Ching Ip P, Bennett JA, Yang B et al. Tumours of the uterine corpus. In: WHO Classification of Tumours 5th edition: Female Genital Tumours. Lyon; 2020. pp. 272–6.
- 3 Erber R, Weigelt B, Garg K et al. Genetic tumour syndromes of the female genital tract. In: WHO Classification of Tumours 5th Edition: Female Genital Tumours. Lyon; 2020. pp.561–3.
- 4 Rivera-Cruz G, Boyraz B, Petrozza JC. How a woman's myomectomy saved her father's life: evidence of fumarate hydratase-deficient uterine leiomyoma and early detection of germline variants in fumarate hydratase. *F S Rep.* 2021;3(1):26–31.
- 5 Rupp N, Moch H. Das FH-defiziente Nierenzellkarzinom erweitert das Spektrum der papillären Tumore in der Niere. *Pathologe.* 2021;42(6):560–4.



Dr. med. Catherine Connolly
Pathologie Institut Enge, Zürich