

# Leiomioma deficiente en fumarato hidratasa: un marcador silente de riesgo

DOI: 10.5281/zenodo.15174069

Tacury-Ceballos, D.A. Mutiz-España, M.E.

*"Leiomioma deficiente en Fumarato Hidratasa: un marcador silente de riesgo"*

SANUM 2025, 9(2) 36-39

## Autores

**Darwin Arley Tacury Ceballos** M.D- Universidad de Antioquia, Medellín Colombia. <https://orcid.org/0009-0003-9016-7444>

**Eliana Marley Mutiz España** M.D- Universidad de Caldas, Departamento de Medicina Interna, Manizales, Colombia. <https://orcid.org/0009-0007-0351-3855>

**Autor de correspondencia:**  
Darwin Arley Tacury Ceballos  
 [darwintacury@hotmail.com](mailto:darwintacury@hotmail.com)

**Tipo de artículo:**  
Caso clínico.

**Sección:**  
Ginecología y Oncología.

**F. recepción:** 03-03-2025

**F. aceptación:** 06-04-2025.

DOI: 10.5281/zenodo.15174069

## Resumen

Los leiomiomas uterinos son los tumores benignos más frecuentes en el tracto reproductivo femenino, originados en el músculo liso. Aunque el 90% de estos tumores son leiomiomas convencionales, existen subtipos con características morfológicas y moleculares especiales, como los leiomiomas FH-deficientes. Estos últimos están vinculados a una mutación en el gen de la fumarato hidrogenasa (FH), lo que genera una proliferación celular y un mayor riesgo de recurrencia. La prevalencia es particularmente alta en mujeres afroamericanas, quienes suelen presentar síntomas como hemorragias anormales y dolor pélvico. En un caso clínico, una paciente de 34 años que padecía hemorragias y dolor pélvico fue diagnosticada con un leiomioma FH-deficiente luego de una histerectomía. Este subtipo está asociado con el síndrome de leiomiomatosis hereditaria y carcinoma renal, lo que llevó a realizar estudios genéticos y a establecer una vigilancia renal anual. Este caso subraya la importancia de un diagnóstico temprano y un seguimiento adecuado, ya que, aunque estos tumores son benignos, pueden ser indicativos de riesgos adicionales. El tratamiento depende de los síntomas, con opciones quirúrgicas y médicas, y un monitoreo constante es esencial para detectar recurrencias y posibles complicaciones.

## Palabras clave:

Leiomioma;  
Fumaratos;  
Hidrogenasas;  
Técnicas de Diagnóstico Molecular;  
Tratamiento.

# ***Fumarate hydratase deficient leiomyoma: a silent marker of risk***

## ***Abstract***

*Uterine leiomyomas are the most common benign tumors of the female reproductive tract, originating from smooth muscle. Although 90% of these tumors are conventional leiomyomas, there are subtypes with unique morphological and molecular characteristics, such as FH-deficient leiomyomas. These are associated with mutations in the fumarate hydratase (FH) gene, leading to cellular proliferation and an increased risk of recurrence. The prevalence is particularly high among African American women, who often present with symptoms such as abnormal bleeding and pelvic pain. In a clinical case, a 34-year-old patient suffering from bleeding and pelvic pain was diagnosed with an FH-deficient leiomyoma following a hysterectomy. This subtype is linked to hereditary leiomyomatosis and renal cell carcinoma syndrome, prompting genetic testing and annual renal surveillance. This case highlights the importance of early diagnosis and proper follow-up, as these tumors, although benign, can serve as indicators of additional risks. Treatment is based on symptomatology, with both surgical and medical options available, and continuous monitoring is essential to detect recurrences and potential complications.*

### **Key words:**

Leiomyoma;  
Fumarates;  
Hydrogenase;  
Molecular Diagnostic  
Techniques;  
Treatment.

## Introducción

Los leiomiomas uterinos son los tumores más comunes del tracto reproductivo femenino, clasificados como neoplasias mesenquimatosas benignas derivadas del músculo liso. Se presentan, por lo general, como formaciones bien circunscritas de células fusiformes con bordes poco definidos, dispuestas en fascículos intersectados, y con mitosis poco frecuentes (<5/10 campos de alta potencia). Aproximadamente el 90% de los leiomiomas corresponden al tipo convencional, aunque existen otros subtipos, como los leiomiomas celulares, aquellos que contienen núcleos atípicos, y los leiomiomas con deficiencia en fumarato hidrogenasa (FH-deficientes) (1,2). Este último subtipo ha generado especial interés debido a su asociación con mutaciones en el gen FH, lo que provoca acumulación de fumarato y activación de HIF-1, impulsando la proliferación celular (2,3,4). Los leiomiomas FH-deficientes son más frecuentes en mujeres jóvenes, particularmente en afroamericanas, y se asocian con el síndrome de leiomiomatosis hereditaria y carcinoma renal (HLRCC), lo que enfatiza la importancia de un diagnóstico temprano y el seguimiento genético (1,2,3).

Epidemiológicamente, estos tumores son comunes en mujeres de la quinta década, con una incidencia particularmente alta en afroamericanas. Aunque la mayoría se detectan incidentalmente, los síntomas más frecuentes incluyen menorragia y dolor pélvico, este último especialmente cuando los tumores son grandes. Los leiomiomas pueden localizarse en distintas regiones uterinas, siendo más habituales en el cuerpo, pero también pueden encontrarse en la vulva u ovarios (2,3,4). La clasificación y el diagnóstico diferencial son fundamentales para distinguirlos de lesiones malignas, como el leiomiomasarcoma o el tumor de músculo liso de potencial maligno incierto (STUMP), lo cual es clave para definir el tratamiento y predecir el pronóstico (3,4,5).

## Presentación de caso

Bajo una tenue iluminación en consulta, se atendió a una paciente de 34 años, G4P4V4, quien presentó una larga historia de hemorragia uterina anómala. La paciente, que mostraba signos de anemia crónica y fatiga, manifestaba un dolor pélvico profundo y opresivo, característico de una contienda silenciosa en su útero. La exploración clínica reveló una masa pélvica de límites poco definidos y consistencia firme, hallazgo confirmado por el tacto bimanual, que evidenció un útero agrandado y de superficie rugosa (2,3,4,5).

Debido al empeoramiento de los síntomas, se realizó una tomografía computarizada de abdomen

y pelvis, la cual mostró un útero hipertrofiado (17,1 cm en su eje mayor) con múltiples lesiones hipervasculares, de bordes bien definidos y realce heterogéneo, sugerentes de leiomiomas. La paciente fue sometida a una histerectomía abdominal total con salpingectomía bilateral (2,3,4,5). El estudio histopatológico del espécimen reveló características inesperadas: macronúcleos prominentes con halos perinucleares, glóbulos citoplasmáticos eosinofílicos y un patrón alveolar del edema, indicativos de un leiomioma FH-deficiente (2,3,4).

La inmunohistoquímica confirmó la ausencia de expresión de FH, estableciendo el diagnóstico (2,3,5). Ante la asociación de esta alteración con el HLRCC, se solicitó un estudio genético, que identificó una variante de significado clínico incierto en el gen FH, recomendándose vigilancia mediante ecografías renales anuales debido al riesgo de tumores renales agresivos. Este caso subraya la necesidad de una aproximación integral en las patologías ginecológicas y la importancia de la morfología tumoral como herramienta diagnóstica (2,3,4,5).

## Discusión

Aunque los leiomiomas uterinos son generalmente benignos, exhiben una notable variabilidad clínica y morfológica. La identificación de subtipos, en especial los FH-deficientes, ha permitido comprender mejor su patogenia y los mecanismos moleculares implicados (3,4,5). Estos tumores, con características distintivas como vasos en "asta de ciervo" y macronúcleos prominentes, están asociados con un mayor riesgo de recurrencia, lo que justifica la evaluación genética y el seguimiento a largo plazo, fundamental en el contexto de síndromes hereditarios como el HLRCC (3,4,5).

El diagnóstico se basa en una combinación de hallazgos clínicos, imágenes (ultrasonido y resonancia magnética) y confirmación histológica con técnicas inmunohistoquímicas, esenciales para diferenciar los leiomiomas de otros tumores malignos. La presencia de necrosis, atipia y mitosis frecuentes son criterios decisivos en el diagnóstico diferencial (3,4,5).

El tratamiento varía según la sintomatología; los casos asintomáticos pueden no requerir intervención, mientras que los sintomáticos se manejan mediante miomectomía, histerectomía, terapias hormonales o, en ocasiones, embolización de la arteria uterina (1,2,4,5). La recurrencia, particularmente en los FH-deficientes, subraya la necesidad de un seguimiento prolongado y asesoramiento genético para anticipar complicaciones futuras, como la rara metástasis pulmonar benigna (3,4,5).

## Discussion

*Although uterine leiomyomas are generally benign, they exhibit considerable clinical and morphological variability. The identification of subtypes, particularly FH-deficient leiomyomas, has enhanced our understanding of their pathogenesis and the molecular mechanisms involved (3,4,5). These tumors, with distinctive features such as “deer-horn” vascular patterns and prominent macro nuclei, are associated with a higher risk of recurrence, thereby justifying genetic evaluation and long-term follow-up—especially in the context of hereditary syndromes like HLRCC (3,4,5).*

*Diagnosis relies on a combination of clinical findings, imaging techniques (ultrasound and magnetic resonance imaging), and histological confirmation using immunohistochemical methods, which are essential for differentiating leiomyomas from malignant tumors. The presence of necrosis, cellular atypia, and frequent mitoses are critical criteria for differential diagnosis (3,4,5).*

*Treatment is primarily dictated by symptomatology. Asymptomatic leiomyomas may not require intervention; however, symptomatic cases are managed surgically—via myomectomy or hysterectomy—or medically with hormonal therapies or uterine artery embolization (1,2,4,5). Recurrence, particularly in FH-deficient leiomyomas, emphasizes the need for prolonged follow-up and genetic counseling to anticipate future complications, such as the rare benign pulmonary metastasis (3,4,5).*

## Conclusión

Los leiomiomas uterinos, pese a ser benignos, representan un reto significativo debido a su diversidad morfológica y comportamiento clínico. La detección temprana y la evaluación precisa, combinadas con el análisis molecular, son fundamentales para optimizar el manejo y pronóstico, especialmente en pacientes con riesgo de HLRCC (1,2,3,4,5).

## Conclusion

*Despite their benign nature, uterine leiomyomas pose a significant clinical challenge due to their morphological diversity and variable behavior. Early detection and accurate evaluation, combined with molecular analysis, are critical to optimize management and prognosis, especially in patients at risk for HLRCC (1,2,3,4,5).*

## Intereses en competencia

Los autores declaran no tener ningún interés en conflicto relacionado con el contenido de este trabajo.

## Financiación

Sin financiación.

## Contribuciones

Los autores participaron activamente en la redacción del manuscrito y en el diseño de la estructura del tema. La investigación no contó con financiación externa. Todos los autores revisaron y aprobaron el contenido final del manuscrito.

## Publicación

El presente no ha sido presentado como comunicación oral-escrita en ningún congreso o evento científico.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Rabban JT, Chan E, Mak J, Zaloudek C, Garg K. Prospective Detection of Germline Mutation of Fumarate Hydratase in Women With Uterine Smooth Muscle Tumors Using Pathology-based Screening to Trigger Genetic Counseling for Hereditary Leiomyomatosis Renal Cell Carcinoma Syndrome: A 5-Year Single Institutional Experience. *Am J Surg Pathol*. 2019 May;43(5):639-655. doi: 10.1097/PAS.0000000000001222. PMID: 30741757.
2. Yang Y, Valera V, Sourbier C, Vocke CD, Wei M, Pike L, Huang Y, Merino MA, Bratslavsky G, Wu M, Ricketts CJ, Linehan WM. A novel fumarate hydratase-deficient HLRCC kidney cancer cell line, UOK268: a model of the Warburg effect in cancer. *Cancer Genet*. 2012 Jul-Aug;205(7-8):377-90. doi: 10.1016/j.cancergen.2012.05.001. PMID: 22867999; PMCID: PMC3415708.
3. Alran L, Rychlik A, Croce S. Leiomyoma-general. PathologyOutlines.com website. <https://www.pathologyoutlines.com/topic/uterusleiomyoma.html>. Accessed February 17th, 2025.
4. Miettinen M, Felisiak-Golabek A, Wasag B, Chmara M, Wang Z, Butzow R, Lasota J. Fumarase-deficient Uterine Leiomyomas: An Immunohistochemical, Molecular Genetic, and Clinicopathologic Study of 86 Cases. *Am J Surg Pathol*. 2016 Dec;40(12):1661-1669. doi: 10.1097/PAS.0000000000000703. PMID: 27454940; PMCID: PMC5106328.
5. Reyes C, Karamurzin Y, Frizzell N, Garg K, Nonaka D, Chen YB, Soslow RA. Uterine smooth muscle tumors with features suggesting fumarate hydratase aberration: detailed morphologic analysis and correlation with S-(2-succino)-cysteine immunohistochemistry. *Mod Pathol*. 2014 Jul;27(7):1020-7. doi: 10.1038/modpathol.2013.215. Epub 2013 Dec 6. PMID: 24309325; PMCID: PMC4048336.