



2.6.4. FUMARAT HİDRATAZ EKSİKLİĞİ GÖSTEREN RENAL HÜCRELİ KARSİNOM (FH RCC)

Nazif Alperen YILDIRIM ¹

Mahmut AKGÜL ²

2.6.4.1. Tanım

- ▶ 2001 yılında uterin ve kutanöz leiomyomların renal hücreli karsinomla birlikte görüldüğü kalıtsal bir sendrom tanımlanmıştır (1). Kısa süre sonra FH (fumarat hidrataz) genindeki germline mutasyonların bu sendroma neden olduğu gösterilmiştir. FH mutasyonuna sahip bireylerin yaklaşık %15'inde renal hücreli karsinom geliştiği düşünülmektedir (1).
- ▶ FH RCC, genetik danışmanlık gerektiren kalıtsal olgularla ilişkilidir; ancak sporadik olgular da tanımlanmıştır.
- ▶ Ortalama tanı yaşı 40'lı yaşların başlarıdır. Erkek/kadın oranı yaklaşık 2:1'dir.
- ▶ Metastaz oranı çok yüksektir (~%80) (2).
- ▶ Çocukluk çağı sınıflandırılmayan RCC' olgularının %10'undan fazlası bu tümör olabilir (2).

2.6.4.2. Köken

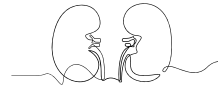
- ▶ FH geni kromozom 1q42.3-43 üzerinde yer alır (1).
- ▶ Bu genin ürünü Krebs döngüsünde görev alan fumarat hidrataz enzimidir.

2.6.4.3. Patogenez

- ▶ FH geninin biallelik inaktivasyonu Krebs döngüsünü bozar ve Warburg etkisine neden olur (3).
- ▶ Bu durum oksidatif fosforilasyondan glikolize geçişle birlikte hipoksi ile indüklenen faktör-1 artışı ve onkojenik metabolit üretimi gibi mekanizmalarla tümör oluşumunu tetikler.

¹ Dr., Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi Patoloji AD., nalperenyldrm@gmail.com
ORCID iD: 0009-0007-8803-5468

² Yar. Doç. Dr., Tıbbi Patoloji, Harvard Üniversitesi, Brigham and Women's Hospital, Boston, Amerika Birleşik Devletleri ve Tıbbi Patoloji, Atlas Üniversitesi Tıp Fakültesi, İstanbul, Türkiye,
ORCID iD: 0000-0003-0929-0940



KAYNAKLAR

1. Launonen V, Vierimaa O, Kiuru M, et al. Inherited susceptibility to uterine leiomyomas and renal cell cancer. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2001;98(6):3387-3392. doi:10.1073/pnas.051633798
2. Moch H, Amin MB, Berney DM, et al. The 2022 World Health Organization Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs-Part A: Renal, Penile, and Testicular Tumours. *Eur Urol*. 2022;82(5):458-468. doi:10.1016/j.eururo.2022.06.016
3. Linehan WM, Rouault TA. Molecular pathways: Fumarate hydratase-deficient kidney cancer--targeting the Warburg effect in cancer. *Clin Cancer Res*. 2013;19(13):3345-3352. doi:10.1158/1078-0432.CCR-13-0304
4. Lau HD, Chan E, Fan AC, et al. A Clinicopathologic and Molecular Analysis of Fumarate Hydratase-deficient Renal Cell Carcinoma in 32 Patients. *Am J Surg Pathol*. 2020;44(1):98-110. doi:10.1097/PAS.0000000000001372
5. Hamza A, Sirohi D, Smith SC, Amin MB. Low-grade Oncocytic Fumarate Hydratase-deficient Renal Cell Carcinoma: An Update on Biologic Potential, Morphologic Spectrum, and Differential Diagnosis With Other Low-grade Oncocytic Tumors. *Adv Anat Pathol*. 2021;28(6):396-407. doi:10.1097/PAP.0000000000000321
6. Yang X, Liu Y, Wang H, et al. Fumarate Hydratase-Deficient Renal Cell Carcinoma With Predominant Tubulocystic Features Mimics Tubulocystic Renal Cell Carcinoma. *Arch Pathol Lab Med*. 2024;148(12):1358-1364. doi:10.5858/arpa.2023-0330-OA
7. Baniak N, Flood TA, Buchanan M, Dal Cin P, Hirsch MS. Carbonic anhydrase IX (CA9) expression in multiple renal epithelial tumour subtypes. *Histopathology*. 2020;77(4):659-666. doi:10.1111/his.14204
8. Pacheco RR, Pacheco R, Cooley C, Kaufman R, Akgul M. Diffuse Carbonic Anhydrase 9 and GATA3 Expression in Fumarate Hydratase Deficient Renal Cell Carcinoma - A Case Report and Immunoprofile Review. *Int J Surg Pathol*. 2024;32(1):145-149. doi:10.1177/10668969231167486
9. Liu Y, Dong Y, Gu Y, et al. GATA3 aids in distinguishing fumarate hydratase-deficient renal cell carcinoma from papillary renal cell carcinoma. *Ann Diagn Pathol*. 2022;60:152007. doi:10.1016/j.anndiagpath.2022.152007
10. Buelow B, Cohen J, Nagymanyoki Z, et al. Immunohistochemistry for 2-Succinocysteine (2SC) and Fumarate Hydratase (FH) in Cutaneous Leiomyomas May Aid in Identification of Patients With HLRCC (Hereditary Leiomyomatosis and Renal Cell Carcinoma Syndrome). *Am J Surg Pathol*. 2016;40(7):982-988. doi:10.1097/PAS.0000000000000626