

# Manejo interdisciplinario del tumor renal en la enfermedad de Von Hippel-Lindau

## *Interdisciplinary Management of Renal Cell Carcinoma Associated to Von Hippel-Lindau Disease*

Mauricio Daruich, Patricio García Marchiñena, Alberto Jurado, Guillermo Gueglio

*Servicio de Urología, Hospital Italiano de Buenos Aires. CABA, Argentina.*

**Objetivos:** El objetivo de este trabajo fue describir las características clínicas de los pacientes con enfermedad de Von Hippel-Lindau, evaluados por el “grupo interdisciplinario de manejo de Von Hippel-Lindau” de un hospital latinoamericano, señalando el manejo y el comportamiento del carcinoma renal asociado a dicho síndrome.

**Materiales y métodos:** Se llevó a cabo un estudio observacional retrospectivo de tipo descriptivo. Se incluyó a todos los pacientes con diagnóstico clínico de esta enfermedad evaluados durante el período comprendido entre agosto de 2014 y agosto de 2015.

**Resultados:** La muestra estuvo conformada por 11 pacientes. La edad media de la primera manifestación fue de 30 (17-56) años. Las manifestaciones clínicas iniciales fueron hipertensión arterial (54,5% [n=4]), síntomas neurológicos (18,1% [n=2]), síntomas oftalmológicos (18,1% [n=2]) y otras manifestaciones (27,2% [n=3]). Se detectó algún antecedente familiar en el 81,8% (n=9) de los casos. El 54,5% (n=6) de los pacientes estudiados desarrollaron tumor renal con un promedio de 2,5 (1-5) cirugías por paciente. El 81,8% (n=9) de dichas intervenciones fueron efectuadas por vía convencional. La media de tumores resecados por procedimiento fue de 3 (1-8). Un paciente inició hemodiálisis y otro paciente desarrolló metástasis. La media de seguimiento fue de 7,5 (1-26) años.

**Conclusiones:** El manejo interdisciplinario de los tumores asociados a la enfermedad de Von Hippel-Lindau permitió prevenir y diferir las secuelas asociadas tanto a la pérdida de la función renal, así como también a otros órganos comprometidos por dicha enfermedad, mejorando la calidad de vida de este grupo de pacientes.

**PALABRAS CLAVE:** Enfermedad de Von Hippel-Lindau, carcinoma, cáncer renal, equipo de atención al paciente.

**Objectives:** We aimed to describe the clinical characteristics of patients with Von Hippel-Lindau disease, evaluated by the “Von Hippel-Lindau disease interdisciplinary management group” of a Latin American hospital, noting the management and behavior of renal cell carcinoma associated with this syndrome.

**Materials and methods:** A retrospective observational descriptive study was conducted. We included all patients with clinical diagnosis of this disease evaluated during the period from August 2014 to August 2015.

**Results:** Eleven patients were included. Mean age of first manifestation was 30 (17-56) years. The initial clinical manifestations were hypertension (54.5% [n=4]), neurological symptoms (18.1% [n=2]), eye symptoms (18.1% [n=2]) and others (27.2% [n=3]). A family history was detected in 81.8% (n=9) of cases. The 54.5% (n=6) of the patients developed renal cell carcinoma with an average of 2.5 (1-5) surgeries per patient. The 81.8% (n=9) of these procedures were open procedures. The mean resected tumors per procedure was 3 (1-8). One patient began hemodialysis and another patient developed metastasis. Mean follow-up was 7.5 (1-26) years.

**Conclusions:** The interdisciplinary management of renal cell carcinoma associated with Von Hippel-Lindau disease could prevent and differ the sequelae associated, not only to the loss of kidney function, but also in other organs involved in the disease, improving the quality of life of these patients.

**KEY WORDS:** Von Hippel-Lindau Disease, Carcinoma, Renal Cell, Patient Care Team.

## INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Von Hippel-Lindau (VHL) es un raro síndrome genético causado por la mutación del gen supresor de tumores VHL<sup>1</sup>. Presenta un patrón de transmisión autosómico dominante, con un 20% de mutaciones de novo<sup>2</sup>. Su penetrancia es alta y hasta un 90% de los pacientes desarrollan síntomas antes de la edad de 65 años<sup>2</sup>. Se caracteriza por la aparición de diferentes tipos de tumores benignos y malignos en diferentes órganos, pudiendo generar secuelas y complicaciones potencialmente mortales cuando no se establece un diagnóstico precoz. Las lesiones características de la enfermedad son las siguientes: angiomas retinales, hemangioblastomas en sistema nervioso central (SNC), feocromocitomas, tumores del saco endolinfático, quistes pancreáticos, tumores neuroendocrinos del páncreas, cistoadenomas del epidídimo y del ligamento ancho, quistes renales y carcinoma de células renales<sup>1-3</sup>. La edad de aparición, los órganos afectados, la dinámica y la severidad de afectación es muy variable; por este motivo, cualquier tipo de especialista puede enfrentarse a este desafío diagnóstico, siendo necesario para el urólogo considerarlo cada vez que se enfrenta a un tumor renal<sup>2,4</sup>. De todos los tumores renales alrededor del 1% se asocian a VHL<sup>2,5</sup>. Entre el 25%-60% de los pacientes con VHL desarrollarán tumores renales, que característicamente son múltiples, bilaterales y recurrentes<sup>3-5</sup>.

El objetivo de este trabajo fue describir las características clínicas de los pacientes con VHL evaluados por el "grupo interdisciplinario de manejo de Von Hippel-Lindau" de un hospital latinoamericano, señalando el manejo y el comportamiento del carcinoma renal asociado a dicho síndrome.

## MATERIALES Y MÉTODOS

Se llevó a cabo un estudio observacional retrospectivo de tipo descriptivo. Se incluyó a todos los pacientes con diagnóstico clínico de VHL evaluados durante el período comprendido entre agosto de 2014 y agosto de 2015. Los criterios clínicos<sup>3</sup> de inclusión fueron los siguientes: a) con historia familiar de hemangioblastomas en el SNC o angiomas retinales: un hemangioblastoma u otra manifestación característica; b) sin historia familiar: al menos dos hemangioblastomas en SNC o angiomas retinales, o solo uno y otra lesión característica; y c) diagnóstico genético positivo.

Se obtuvieron los siguientes datos protocolares a través de los registros de la historia clínica electrónica: sexo, edad, edad de la primera manifestación, manifestación clínica inicial, presencia de familiares afectados, confirmación genética, órganos afectados, secuelas, presencia de tumores renales, edad de aparición del tumor renal, número de tumores, estadio, manejo terapéutico, tipo de cirugía, número de cirugías, número de tumores resecados por procedimiento, recidiva local, presencia de metástasis a distancia, necesidad de hemodiálisis, meses de seguimiento, entre otros.

Los estudios de tamizaje, diagnóstico y de seguimiento se efectuaron según lineamientos de la Alianza española de familias de Von Hippel-Lindau<sup>3</sup>.

El "grupo interdisciplinario de manejo de Von Hippel-Lindau" de la institución consta de profesionales especializados en el tratamiento de las diferentes patologías asociadas a dicho síndrome: urología, clínica médica, neurocirugía, oftalmología, endocrinología, hipertensión arterial, otorrinolaringología, pediatría, oncología, neurología, obstetricia, ginecología, diagnóstico por imágenes, psicología, asistencia social, genética y enfermería.

## RESULTADOS

En el lapso estudiado, 11 pacientes con diagnóstico clínico de VHL fueron evaluados (9 de sexo femenino). La edad media a la consulta actual fue de 39 (23-63) años. La edad media de la primera manifestación fue de 30 (17-56) años.

Las manifestaciones clínicas iniciales fueron, en orden de frecuencia, las siguientes: hipertensión arterial (54,5% [n=4]), síntomas neurológicos (18,1% [n=2]), síntomas oftalmológicos (18,1% [n=2]) y otras manifestaciones (27,2% [n=3]). Entre el grupo de otras manifestaciones clínicas menos frecuentes se encontró: lumbalgia inespecífica, dolor abdominal difuso o incidentaloma.

Se detectó algún antecedente familiar con sospecha clínica de VHL en el 81,8% de los casos (n=9). Dos casos fueron confirmados genéticamente a la fecha. A todos los pacientes se les ofreció la confirmación genética y el tamizaje familiar como parte del abordaje multidisciplinario.

En la Tabla 1 se grafican las lesiones de órgano blanco con su respectivo manejo clínico interdisciplinario y porcentaje de secuelas crónicas asociadas. Solo dos pacientes presentaron secuelas permanentes y las mismas tuvieron relación con algún grado de pérdida de agudeza visual.

Lesión	%	n	Cirugía	Vigilancia	Secuelas
AR	72,7	8	3 <sup>a</sup>	3	2
Hb SNC	63,6	7	6 <sup>b</sup>	1	0
QP	54,5	6	0	6	0
Feo	27,2	3	3 <sup>c</sup>	0	0
CAE	18,1	2	0	2	0
CALA	9,0	1	0	1	0

a. Láser o crioterapia; b. Microcirugía; c. Adrenalectomía laparoscópica.

Referencias: AR, angiomas retinales; CAE, cistoadenomas del epidídimo;

CALA, cistoadenomas del ligamento ancho; Feo, feocromocitomas;

Hb, hemangioblastomas; QP, quistes pancreáticos; SNC, sistema nervioso central.

**Tabla 1.** Afectación de órgano blanco, manejo terapéutico y secuelas.

El 54,5% (n=6) de los pacientes estudiados desarrollaron tumor renal, que siempre se presentó de manera incidental. La edad media al diagnóstico fue de 37 (22-61) años. Al diagnóstico, el 83,3% (n=5) de los tumores eran múltiples. Todos los pacientes fueron sometidos a cirugía en alguna oportunidad, con un promedio de 2,5 (1-5) procedimientos por paciente. Se realizó una cirugía renal conservadora en el 81,8 % (n=9) de las cirugías efectuadas en nuestra institución (n=11), siendo la mayoría de dichas intervenciones realizadas por vía convencional (n=9) (Imagen 1).



**Imagen 1.** Abordaje convencional sobre tumor renal múltiple.

La media de tumores resecados por procedimiento fue de 3 (1-8) (Figura 2). Todos los casos presentaron tumores renales de tipo células claras, en un estadio patológico pT1a (n=4), pT1b (n=1) y pT2a (n=1). De los 6 pacientes con tumor renal, uno inició hemodiálisis 13 años después de su última intervención. Dos pacientes presentaron una recidiva local menor a 2 cm en vigilancia activa. Un paciente desarrolló metástasis pulmonares y se encuentra bajo tratamiento con sunitinib hace 18 meses. La media de seguimiento fue de 7,5 (1-26) años.

## DISCUSIÓN

La incidencia anual de esta enfermedad en Europa es de 1 en 36.000<sup>4</sup>. En Argentina existen dos centros reconocidos como Centros de Cuidado Clínico de la VHL Alliance Clinical Advisory Council, siendo los únicos en Latinoamérica. En España actualmente cuentan con la Alianza española de familias de Von Hippel-Lindau como entidad sin fines de lucro para atender esta enfermedad<sup>2</sup>. Llamativamente, los países latinoamericanos no disponen de demasiados centros o grupos interdisciplinarios abocados específicamente al manejo de esta rara enfermedad. El desarrollo de un grupo de trabajo interdisciplinario en nuestra institución nos ha permitido que cada especialidad detecte nuevos casos y rápidamente pueda obtener la evaluación de sus colegas, además de facilitar reuniones mensuales para discusión de abordajes individualizados de casos complejos y la formación continua en nuevos conocimientos sobre el tema. Proponemos el rol activo del urólogo en la conformación de estos equipos multidisciplinarios de trabajo para abordar esta problemática.

Si bien se trata de un estudio retrospectivo y descriptivo, con escaso número de pacientes, nuestros datos son comparables a los de la bibliografía internacional y describen las heterogéneas formas de presentación clínica y la posibilidad de iniciarse en diferentes grupos etarios<sup>1-4</sup>.

En cuanto al tumor renal, el porcentaje de 54,5% es similar al comunicado en otras series<sup>3,4</sup>. Como urólogos, nuestro objetivo es tratar tumores macroscópicos antes que generen secundarismos, mientras que se preserve la función renal y se minimiza el número de cirugías. Nuestra experiencia nos lleva a elegir en la mayoría de los casos un abordaje convencional por vía retroperitoneal que permite palpar el riñón en su totalidad y resecar

gran número de tumores, preservando la unidad renal. La ecografía intraoperatoria puede ser de utilidad en casos de tumores intrarrenales<sup>6</sup>. Siempre se intenta minimizar el tiempo de isquemia y la resección de parénquima sano. Utilizamos hielo para que la isquemia sea fría. Finalmente, se rodea al riñón con la grasa perirrenal, intentando preservar la anatomía, conociendo que las recidivas son frecuentes y la recirugía renal constituye siempre técnicamente un desafío y con mayor riesgo de complicaciones<sup>7,8</sup>. Claro está que los abordajes mínimamente invasivos, laparoscópicos y robóticos también constituyen una alternativa válida en casos seleccionados.

Solo un caso requirió hemodiálisis en nuestra serie, esto en relación a la necesidad de múltiples cirugías que dicho paciente requirió.

Con respecto a las recurrencias locales, las mismas se explican como reflejo de la multifocalidad de estos tumores. La vigilancia activa también es una conducta apropiada ya que permite diferir las reintervenciones. La difundida "regla de los 3 cm" ha sido empleada con seguridad, aumenta el intervalo entre cirugías, preserva la función renal, disminuye el número de cirugías y evita la morbilidad de una intervención prematura<sup>9</sup>.

En nuestra serie un paciente que evolucionó con metástasis presentaba varios factores pronósticos desfavorables que caracterizaban la agresividad celular.

## CONCLUSIONES

El manejo interdisciplinario de los tumores asociados a VHL permitió prevenir y diferir las secuelas asociadas tanto a la pérdida de la función renal, así como también a otros órganos comprometidos por esta enfermedad, mejorando la calidad de vida de este grupo de pacientes.

## AGRADECIMIENTOS

A la Dra. Valeria de Miguel y a todos los integrantes del "Grupo de manejo de Von Hippel-Lindau" del Hospital Italiano de Buenos Aires.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Tootee A, Hasani- Ranjbar S. Von Hippel-Lindau disease: a new approach to an old problem. *Int J Endocrinol Metab.* 2012 Fall; 10 (4): 619-24.
2. Maher ER, Neumann HP, Richard S. Von Hippel-Lindau disease: a clinical and scientific review. *Eur J Hum Genet.* 2011 Jun; 19 (6): 617-23.
3. Villar Gómez de las Heras K. Enfermedad de Von Hippel-Lindau: Guía básica para profesionales de la salud. 1st Ed. Alianza Española de Familias de VHL, 2012.
4. Schmid S, Gillessen S, Binet I, y cols. Management of Von Hippel-Lindau disease: an interdisciplinary review. *Oncol Res Treat.* 2014; 37 (12): 761-71.
5. Costabel J, García Marchiñena P, Uría L, Tirapegui S, Jurado A, Gueglio G. [Current patterns of presentation of renal tumors] [Artículo en español]. *Medicina (B Aires).* 2015; 75 (3): 159-62.
6. Choyke PL, Pavlovich CP, Daryanani KD, Hewitt SM, Linehan WM, Walther MM. Intraoperative ultrasound during renal parenchymal sparing surgery for hereditary renal cancers: a 10-year experience. *J Urol.* 2001 Feb; 165 (2): 397-400.
7. Bratslavsky G, Linehan WM. Long-term management of bilateral, multifocal, recurrent renal carcinoma. *Nat Rev Urol.* 2010 May; 7 (5): 267-75.
8. Johnson A, Sudarshan S, Liu J, Linehan WM, Pinto PA, Bratslavsky G. Feasibility and outcomes of repeat partial nephrectomy. *J Urol.* 2008 Jul; 180 (1): 89-93.
9. Duffey BG, Choyke PL, Glenn G, Grubb RL, Venzon D, Linehan WM, Walther MM. The relationship between renal tumor size and metastases in patients with von Hippel-Lindau disease. *J Urol.* 2004 Jul; 172 (1): 63-5.