

Enfermedad de von Hippel Lindau, tratamiento del Cáncer renal y complicaciones en diálisis crónica. Mecanismos moleculares de producción del tumor

*J. de Arteaga**, *R. Colla***, *S. Metrebian***, *M. Ruggieri*, **** T. Alvarellos ****N. Rossi***** C. Chiurchiu*, ** P. Massari**, *W. Douthat**, *J de la Fuente*, y *L. LLudgar******

Servicio de Nefrología, ** Urología, *Cirugía de cabeza y cuello****Lab. de Biología Molecular y***** Lab de Genética del Hospital Privado*

**Postgrado en Nefrología. Universidad Católica de Córdoba.*

**Fundación Nefrológica de Córdoba*

******Centro Nefrológico Noroeste, Santiago del Estero*

Resumen

Se presenta el caso de tumores renales en una paciente de una familia con síndrome de von Hippel Lindau. Se trata de carcinomas renales a células claras (CCC) de localización bilateral. Mecanismos moleculares de reciente conocimiento, sirven para entender mejor, como se desarrolla el CCC en este síndrome. De la misma manera, a través del conocimiento de estos mecanismos, se trata de encontrar una respuesta terapéutica que si bien actualmente no permite la erradicación de los tumores, puede lograr una estabilización de su crecimiento, y, así una mayor sobrevida del paciente.

En la paciente citada, dada la falta de antecedentes de manejo de anticuerpos monoclonales en pacientes en diálisis crónica. Se inició terapia con una droga antiproliferativa, antiangiogénica como es la rapamicina. Esta medicación ha sido bien tolerada y a casi 2 años de seguimiento, se obtuvo al menos una respuesta parcial. Es aún temprano para determinar sus efectos definitivos. La clave, en la enfermedad VHL es el diagnóstico precoz y la observación periódica, ya que esta enfermedad puede tratarse hoy con mayores posibilidades que años atrás.

Palabras clave: carcinoma renal, VHL (Enfermedad de von Hippel Lindau), Terapia antiangiogénica.

Abstract

We have presented a case of an angiogenic renal tumor in a patient from a family with von Hippel Lindau' syndrome (VHL). The patient has bilateral clear cell carcinoma (CCC). Molecular mechanisms recently discovered are described in order to require a better understanding of the development of this disease. The knowledge of these mechanisms, may allow to achieve better therapeutic approaches to neutralize the tumors of VHL disease.

In this patient, an antiproliferative, antiangiogenic therapy was preferred. Rapamycin was chosen due to the lack of information regarding the use of antitumoral monoclonal antibodies in dialysis patients. VHL disease needs to be early detected, because many of its effects can be readily treated assuring a better survival for these patients. Antiangiogenic therapy can be used for CCC in this disease with promising results.

Key Words: carcinoma, VHL, antiangiogenic therapy.

Correspondencia:

Dr. Javier de Arteaga

Dirección: Naciones Unidas 346

CP: 5016

Tel: 4688223

Mail: javierdearteaga@gmail.com

Caso clínico

Una paciente mujer de 46 años, docente con 3 hijos fue operada en Santiago del Estero por un tumor sólido renal de 3.5 cm que asentaba, sobre múltiples quistes bilaterales. El diagnóstico anatomopatológico fue de carcinoma a células claras (CCC), estadio I.

Seis meses después consulta en nuestro servicio para otra opinión. Como antecedente familiares destaca: la madre y un sobrino con hemangioma de retina y un hermano menor con quistes en riñón y páncreas, fallecido por carcinoma de riñón y páncreas. Se realiza RMN de abdomen: lesiones quísticas y nodulares en ambos riñones. Se instala el diagnóstico de enfermedad de von HIPPEL- LINDAU, como causa más probable. Se procede a consulta genética, toma del árbol genealógico. (Ver Fig 1.) y envío de ADN* para diagnóstico molecular.** Durante el resto del año se realizan 3 cirugías de nefrectomía parcial (tratando de preservar masa renal funcional), de ambos riñones con extracción de nódulos de CCC. En los estudios de estadificación (TAC tóracoabdominal, ecografías), no se detectan implantes secundarios.

Cinco meses después se realizó nefrectomía total bilateral, como resultado de la aparición de nuevas lesiones compatibles con CCC en ambos riñones. Inicio de diálisis crónica, al comienzo diálisis peritoneal, y luego, por falla de ultrafiltración, pase a hemodiálisis crónica en S. del Estero. La paciente reaparece para control (luego de 2 años de ausencia) con implante

metastásico de 6 cm a nivel de mediastino (TAC de control), confirmado por biopsia laparoscópica: CCC. Tamaño y localización impiden su resección quirúrgica. Manifiesta haber hecho cambio del centro de diálisis. Se decide terapia con Rapamicina, (Sirolimus) como antiangiogénico, 2 mg/día y control periódico con imágenes cada 3 meses.

Un año después consulta por dolores óseos, déficit muscular proximal y anemia en aumento. Niveles de paratormona superior a 1200 y una ecografía de cuello mostró 3 glándulas paratiroides hiperplásicas. Se realizó paratiroidectomía subtotal con buena evolución postoperatoria. La PTH post cirugía fue de 94 y presentó mejoría franca del dolor óseo y corrección de la anemia (Hcto 33 %).

Actualmente, a 2 años del inicio de la terapia antiangiogénica la paciente se mantiene en hemodiálisis crónica en otra provincia, sigue bajo sirolimus 2 mg/día con buena tolerancia. La lesión en mediastino se mantiene aunque algo de menor tamaño. (5 cm) y no hay evidencias de nuevos implantes en los estudios de imagen.

**Enviado material para secuenciación genómica de variante del VHL aún en proceso. (Lab. Genética Molecular, Hospital E. Herriot, Lyon, Francia)*

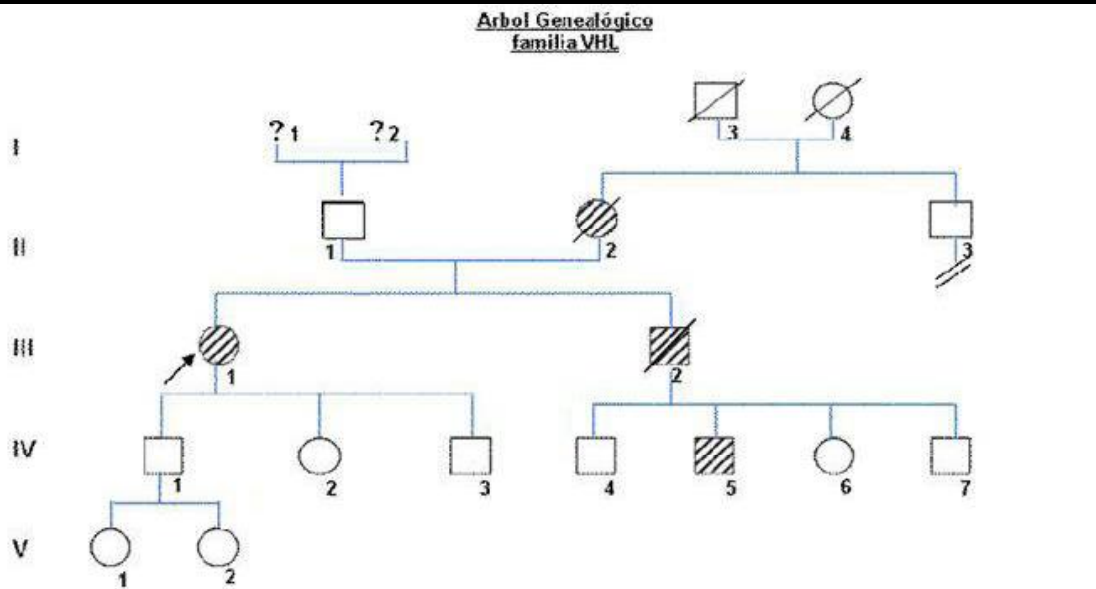


Figura 1: Arbol Genealógico familia VHL

- I 1) y I 2) Se desconocen datos
I 3) Fallecido a los 80 años. EPOC.
I 4) Fallecida a los 102 años. Senil.
II 2) Hemangioblastoma de retina diagnosticado a los 35 años.
III 1) Propósito: carcinoma de células claras diagnosticado a los 38 años
III 2) Carcinoma a células claras diagnosticado a los 43 años, quistes de riñón y páncreas.*
IV 5) Hemangioblastoma de retina diagnosticado a los 18 años

El Cáncer renal: Mecanismos proangiogénicos para el desarrollo tumoral

Introducción

El carcinoma renal (CCC o tumor a células claras), representa entre un 2 a 3 % de tumores en el mundo (1). Es una enfermedad que se encuentra actualmente en incidencia aumentada de acuerdo a datos en población norteamericana y europea (2,3) Quizás esto sea fruto de un aumento en la longevidad de la población, aunque también se reconoce como causa al aumento de la detección precoz de la lesión por una mayor realización de estudios de imágenes. Un 25 % de los pacientes se presentan con enfermedad avanzada ya sea localmente o con metástasis a distancia. (1) Se trata de una enfermedad predominante en hombres (2 a 1) a partir de la cuarta y quinta 5ta década de la vida. Sin embargo, puede aparecer también precozmente, después de los 20 años. La triada clásica de dolor lumbar, hematuria y fiebre, no siempre está presente, y la mayoría de las veces el diagnóstico es incidental por estudios de imagen hechos para otro propósito.

Del punto de vista molecular, además de la forma familiar, más del 80 % de los tumores renales esporádicos tienen relación con anomalías (ausencia, mutaciones, etc) del gen de von HIPPEL- LINDAU (VHL) (5) y su producto, la proteína de VHL (PVHL). Este defecto, lleva a una expresión aumentada de factores angiogénicos: VEGF, PDGF y otros.(7),(8),(9)

La enfermedad de VHL es un síndrome de tipo autosómico dominante raro (1 de cada 36.000 nacimientos) caracterizado por: incremento al riesgo de padecer tumores: (ver tabla 1**). Lo que ocurre es que individuos con enfermedad VHL, tienen un gen VHL supresor defectuoso, en el cromosoma 3p25, a partir de la célula germinal.

El gen VHL contiene 3 exones, dirigiendo la síntesis de alrededor de 4.5 -Kb de mRNA y se expresa con alta ubicuidad. Mayores precisiones respecto a aspectos genómicos del VHL escapan a este manuscrito. El proceso patológico aparece cuando el alelo remanente (wild- type), se pierde o muta en la célula susceptible. La inactivación del VHL, juega un rol fundamental también en el cáncer renal no hereditario o esporádico que es la forma más común de presentación del cáncer renal.

Existen fuertes correlaciones genotipo-fenotipo en la enfermedad VHL. Las familias con el VHL tipo 1 tienen bajo riesgo para feocromocitoma y las del tipo 2, alto. Las familias con el tipo 2 a su vez se subdividen: 2A (bajo riesgo de cáncer renal) y 2 B (alto riesgo). El tipo 2 C tiene relación con feocromocitoma solamente.

Función de la proteína VHL: la más conocida se encuentra en relación a la estabilización del factor inducible por hipoxia (HIF). HIF es un factor de transcripción heterodimérico que presenta una subunidad alfa inestable y otra estable, beta. El genoma humano contiene 3 HIF alfa: HIF 1 alfa, HIF 2 alfa, HIF 3 alfa. En presencia de oxígeno (normoxia) HIF alfa es hidroxilado en 1 o ambos de sus residuos prolyl, creando así un sitio de anclaje para PVHL. Esta última es el sustrato que reconoce al complejo ubiquitin quinasa, el que también contiene elongina B, elongina C, cul 2 y Rbx1. La estructura tridimensional de PVHL muestra 2 sitios posibles para mutaciones llamados dominios alfa y beta. La asociación entre PVHL y HIF lleva a la poliubiquitinación y degradación por proteasoma del HIF. Cuando esto no ocurre (hipoxia, mutación/delección VHL), se "estabiliza" el HIF y a través de su traslocación nuclear dispara mecanismos de activación (upregulación) de una serie de factores que tienden a la adaptación isquémica, angiogénicos: VEGF, PDGF, y EPO (Eritropoyetina) entre otros. A través de la inhibición de la proteína quinasa C atípica y así a Jun B, PVHL afecta la supervivencia neuronal así como la de otros productos génicos: NF1,RET,SDHB y SDHD, ligados al feocromocitoma familiar y paraganglioma (11)

Los riñones de pacientes con enfermedad VHL, usualmente tienen quistes que degeneran en tumores renales. Estos están formados por células epiteliales VHL -/-(9) In vivo, modelo murino nude, la restauración de la función VHL, impide la degeneración tumoral del quiste. Esto indicaría que la inactivación de la función VHL, es un fenómeno temprano en la génesis del cáncer renal. También indica que células VHL -/-, pueden ser aún sensibles al VHL. Existen líneas de estudio que señalan que la disregulación de HIF, sobre todo HIF 2alfa, contribuye al desarrollo de cáncer renal

VHL +/- . Además, células VHL +/- de cáncer renal producen HIF 1 y HIF 2 alfa y su habilidad para formar tumor puede ser bloqueada por eliminación selectiva del HIF 2 alfa. Puede ser que HIF 1 alfa tenga un 2do mecanismo de ubiquitinación lo que lo hace más INESTABLE que HIF 2 alfa. (9)(11). Ver fig. 1***

Otros estudios ligan a HIF con el cáncer familiar de la esclerosis tuberosa y el carcinoma papilar de riñón. Quizás existe una "conversación cruzada" (crosstalk) entre los caminos oncogénicos para estos tipos de cáncer. En soporte de esto, está el hecho de que la pérdida de VHL/activación de HIF, lleva a una activación de C-MET, el cual liga con el carcinoma papilar.

No está claro, sin embargo el mecanismo por el que las mutaciones VHL se ligan más con al cáncer renal y menos con otras neoplasias epiteliales. Se pueden observar, sin embargo, algunos puntos: Es en el epitelio renal y no en otro epitelio, que la inactivación de PVHL, conlleva a una acumulación de CICLINA D1. Esto aparece debido, al menos en parte a una vía autócrina entre TGF Y EGFR. El epitelio renal es muy sensible a la acción mitogénica de TGF alfa.

La pérdida de PVHL en epitelio tubular lleva a pérdida de las cilias, estructuras envueltas en la transducción de señales como flujo, mitogénesis, etc.

Por último, es importante señalar que la ausencia de PVHL, es un factor de inhibición (downregulador) de E-cadherina, molécula de adhesión donde su pérdida, favorece el fenómeno de EMT tipo 3 (transición epitelio-mesénquima), en donde esta EMT adquiere un rol fundamental en la diseminación sanguínea (metástasis) de los tumores.

Tabla 1: Tumores asociados al VHL**

Hemangioblastoma de retina
Hemangioblastoma de cerebelo
Hemangioblastoma de la médula espinal
Carcinoma renal a células claras
Feocromocitoma
Tumor del saco endolinfático
Tumor de células de islote de páncreas
Cistoadenoma del epidídimo
Cistoadenoma del ligamento ancho

** Extraído de (11)

Terapéutica molecular antiangiogénica del cáncer renal

Antecedentes de esta terapia en Diálisis

De acuerdo a lo expuesto en los aspectos moleculares que llevan a la angiogénesis en el cáncer renal, se plantea el interés de la inhibición del HIF y/ o de sus productos derivados, en la terapia de este tumor. Desafortunadamente, los factores de transcripción que se unen a DNA (HIF), con excepción de algunos receptores hormonales, han sido difíciles de bloquear. (9). Existen drogas que pueden, indirectamente, inhibir la regulación de HIF o del gen HIF dependiente para la génesis tumoral. Por ejemplo los MTORS (inhibidores de blanco de rapamicina), como Temsirolimus o Everolimus, ya se están usando en clínica y se encuentran aprobados por FDA para el cáncer renal metastásico.(12,13) Otros agentes , inhibidores de productos derivados de la estabilización del HIF, como anti VEGF (Bevacizumab), su receptor (KDR) o del PDGF (Sorafenib, Sunitinib), también se encuentran en uso actual. Su resultado es levemente alentador hasta el momento. (12)(13)

Aún se sigue utilizando en algunos centros, la terapia con Interferon o anti interleukina-1 como tratamiento inicial del cáncer renal. Sus resultados son poco alentadores pero existen casos en donde se encontró respuesta a esta terapia, en algunos, asociada a drogas contra productos derivados de HIF (VEGF, PDGF).

Antecedentes del uso de monoclonales en diálisis crónica:

La presencia de trabajos que avalen el uso de la terapia molecular en el cáncer renal en diálisis es casi inexistente en la literatura

Por otra parte, el uso amplio de inhibidores MTOR con buena tolerancia en pacientes sometidos a un trasplante y que pueden ocasionalmente estar en diálisis, los torna como candidatos alternativos para esta situación. (15) Por este motivo, en esta paciente se utilizó rapamicina en dosis de 2 mg por día con buena tolerancia a la misma.

Referencias

- 1)Cohen, HT and Mc Govern, F. *NEJM*. 2005; 353: 23.
- 2)*Cancer facts and figures, American Cancer Society, 2007.*
- 3)Ferlay,j, Autier, P,Bonniol,M et al *ANN. ONC.* 2006; 18, (3).

- 4) Motzer, RJ, Bander, NH, Nanus, DM: *NEJM*. 1996; 335 (12) 865-75.
- 5) Latif F, Tory K, Gnarra J et al. *Science*. 1993; 260: 1317-20.
- 6) Kaelin, WG, Jr: *Clin. Can. Research*. 2004, Vol 10, 6290-95.
- 7) Brugarolas, J: *NEJM*. 2007; 356(2).
- 8) George, D and Kaelin, WG, Jr: *NEJM* 2003; 349(5).
- 9) Kaelin WG, Jr. *Medicina (Buenos Aires)*. 2007 ;(Supl II).
- 10) Kwiatkowski DJ, *Canc. Biol. Ther*. 2003; 2: 471-6.
- 11) Kaelin, W. Jr. *Annual. Rev. Path Mech. Dis*. 2007; (2)145-173.
- 12) Kalluri R. *J. Clin. Invest*. 2009; 119, 1417-19.
- 13) Motzer, RJ, Escudier B, Oudard S, Hutson T et al. *The Lancet*. 2008; vol 372 Agosto 9.
- 14) Escudier B, Plusanska, A, Koralewski, PRavaud A et al. *The Lancet*. 2007; vol 370.
- 15) F. Henriquez, R Gallego, E. Oliva, D. Silva and N. Vega: *Conversion to rapamycin in a renal transplant patient with von Hippel Lindau disease: Transpl. Proceed*. 2008; 40, 3115-16.