

RENÁLNÍ KARCINOM U NEMOCNÝCH S MORBUS VON HIPPEL – LINDAU

T. Ůrge¹, M. Hora¹, P. Toufarová¹, O. Hes², I. Šubrt³, Z. Chudáček⁴, B. Kreuzberg⁵

¹Urologická klinika LF UK a FN, Plzeň

²Šiklův patologicko-anatomický ústav LF UK a FN, Plzeň

³Ústav lékařské genetiky LF UK a FN, Plzeň

⁴Radiodiagnostické oddělení LF UK a FN, Plzeň

⁵Radiologická klinika LF UK a FN, Plzeň

Souhrn

Cíl: Von Hippel Lindauova choroba (VHL) je autosomálně dominantní onemocnění s prevalencí 1/39 000 až 1/50 000. Jejím charakteristickým znakem je tumorózní postižení různých orgánů. Postižení ledvin se vyskytuje u 59–63 % pacientů, z toho u 24–45 % vzniká světlóbněčný renální karcinom (KRK), který se svou morfológií i prognózou odlišuje od sporadického. Prezentujeme 3 kazuistiky, které vystihují klinické aspekty tohoto onemocnění.

Soubor, metodika: V období od ledna 1991 do listopadu 2006 bylo na urologické klinice chirurgicky léčeno 1 240 pacientů pro tumor ledviny, z toho 3 (0,24 %) pacienti s prokázanou VHL.

Výsledky: Třicetisedmiletý muž vyšetřován v roce 1992 pro nestabilitu, závratě, poruchy sluchu. V roce 1994 mu byla provedena cerebelotomie vlevo, exstirpace hemangioblastomu (HGB) vlevo a inguinální orchiektomie vlevo pro papilární cystadenom nadvarlete. V roce 1999 podstoupil transperitoneální nefrektomii vlevo pro světlóbněčný renální karcinom a s odstupem 6ti měsíců jsme pro duplicitu provedli resekci pravé ledviny. V roce 2002 mu byla exstirpována metastáza KRK levého retroperitonea a v roce 2004 jsme provedli reresekci pravé ledviny pro recidivu onemocnění. V říjnu 2006 byla provedena laparoskopicky asistovaná radiofrekvenční ablace tumoru předního rtu solitární ledviny.

U 64letého muže jsme provedli v roce 2005 transperitoneální nefrektomii a kontralaterální resekci pro KRK. S odstupem 12 měsíců se u něj vyskytla recidiva. Byla mu navržena nefrektomie, tu však odmítl.

Třicetismlétá žena podstoupila v roce 1993 cerebelotomii pro cystický HGB. Dále byla reoperována pro jeho recidivu v roce 1997 a 2004. V roce 2005 byla provedena oboustranná salpingektomie a exstirpace cystadenomu levého ovaria. Poté byla provedena bilaterální transperitoneální nefrektomie pro cystický KRK.

U všech nemocných bylo provedeno genetické vyšetření a prokázána VHL a jsou dále dispenzarizováni. Doba dispenzarizace je 17–168 (medián 92 měsíců).

Závěr: VHL je potenciálně maligní autosomálně dominantní choroba vyžadující pečlivý familiární screening. Nejčastější manifestací a život ohrožující léze jsou HGB CNS a KRK, který je multifokální, bilaterální a často recidivuje. Znalost dalších klinických projevů VHL přispěje ke správnému rozpoznání této choroby. Tato komplexní choroba vyžaduje interdisciplinární spolupráci.

Klíčová slova: von Hippel Lindau, hemangioblastom, renální karcinom.

RENAL CARCINOMA IN PATIENTS WITH VON HIPPEL LINDAU DISEASE

Summary

Objective: Von Hippel Lindau disease is autosomal dominant disorder (VHL) with prevalence 1/39 000–1/50 000. Its characteristic sign is tumours infliction of different organs. Kidneys infliction occurs at 59–63 % patients, from which 24–45 % forms are clear cell renal carcinoma (CRCC). Authors present three cases with clinical aspects.

Methods: 1 240 patients were surgically treated in dept. of urology since January 1991 to November 2006, three patients (0.24 %) were affected with VHL disease.

Results: Case 1: Thirty seven-years old man was examined for instability, giddiness, hearing noise in the year 1992. He underwent resection of cerebellum in 1994 on the left side and extirpation of hemangioblastoma (HGB) and inguinal orchiectomy on the left side for duct papillary adenoma of spermatic cord. Within 1999 he underwent transperitoneal nephrectomy on the left side for CRCC and 6 months later we performed resection of right kidney for tumor duplicity. In 2002 was performed metastasis extirpation of CRCC from left retroperitoneal space and in the year 2004 we performed re-operation of right kidney for recurrence of disorder. Finally in October 2006 laparoscopic assisted radiofrequency ablation of tumour in front lip of solitary kidney was performed.

Case 2: At sixty four, years old man we performed in the year 2005 transperitoneal nephrectomy and contralateral resection of CRCC. Recurrence of disorder occurred 12 months later. Nephrectomy was offered to him. He rejected it.

Case 3: Thirty eight years old woman underwent cerebelotomy for cystic HGB in the year 1993. In years 1997 and 2004 she was reoperated for recurrence of this disorder. In 2005 bilaterally salpingectomy and extirpation of left ovary for cystadenoma and bilateral transperitoneal nephrectomy for CRCC was performed. All cases were examined for genetic abnormality. Patients follow-up is 17–168 (median 92 months).

Conclusion: VHL is malignant autosomal dominant illness and requires careful familiar screening. Most frequent demonstrations and a life threatening lesion are HGB CNS and CRCC that is often multifocal, bilateral and recurrent. Other clinical manifestation knowledge of VHL contributes to correction of diagnosis this illness. This complex disease requires cross-disciplinary search cooperation.

Key words: von Hippel Lindau, hemangioblastoma, renal carcinoma.

Česká urologie 2007; 11(2): 93–97

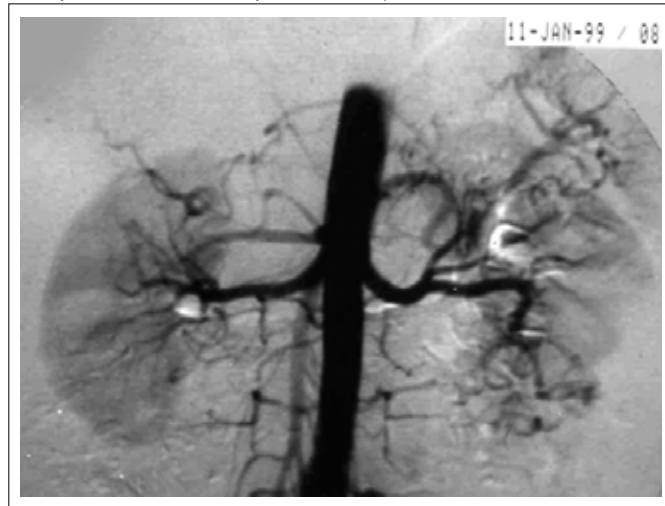
Úvod

Von Hippel Lindauova choroba je autosomálně dominantní onemocnění s prevalencí 1/39 000 až 1/50 000 (1, 2). Charakteristickým znakem je tumorózní postižení různých orgánů jako centrální nervové soustavy a sítnice, endolymfatického vaku, dále cystické a nádorové postižení pankreatu a ledvin, feochromocytomy (3) a papilární cystadenomy epididymis a širokého vazů děložního (1). Postižení ledvin se vyskytuje u 59–63 % pacientů, z toho u 24–45 % vzniká renální karcinom (1, 4). Ten se svou morfologií i prognózou odlišuje od sporadického. Vyskytuje se v mladším věku (kolem 37 let), je mnohčetný a bilaterální, nízkého gradu a později metastázuje. Pokud bychom postižení jednotlivých orgánů srovnali dle věku pacienta do časové osy, HGB sítnice je diagnostikován v průměrném věku 25 let (1–67), postižení CNS ve 30 letech (11–78) a KRK ve věku 37 let (16–67) (1).

Kazuistika

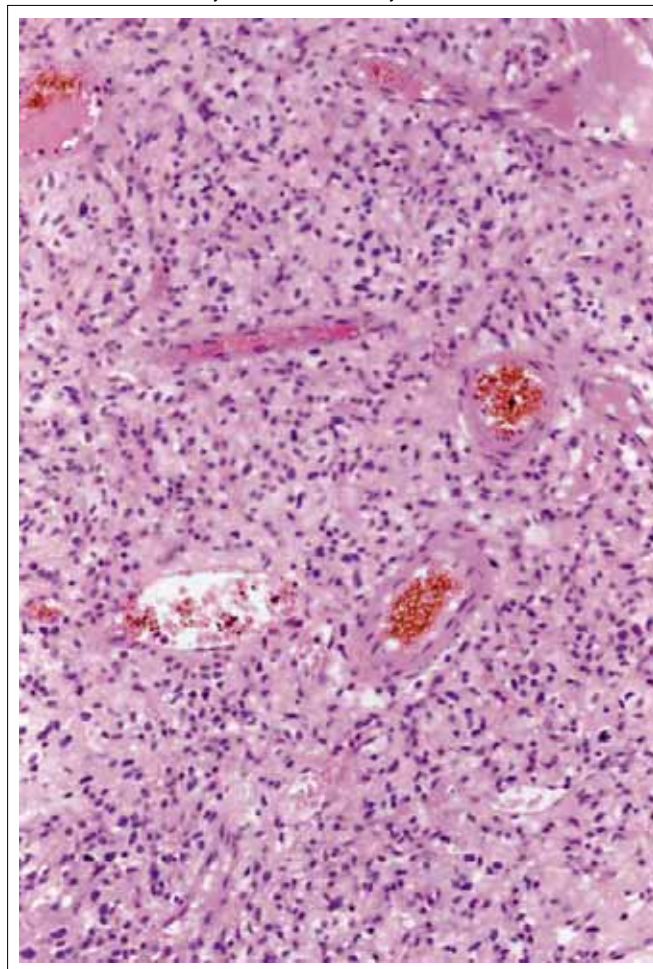
Kazuistika 1. Třicetisedmiletý muž. V roce 1994 provedeno CT mozku pro poruchy sluchu, stability a závratí, které prokázalo oválnou hypertenzní lézi paramediálně při povrchu levé mozečkové hemisféry o průměru 18 mm. Další destruktivně se chovající afekce rozměru 30krát 15 mm byla zobrazena v pravé pyramidě. Nemocný byl v téže době vyšetřen urologem pro 25 mm rezistenci v levém nadvarletu. Sonograficky bylo vysloveno podezření na tumor nadvarlete, který prorůstá do varlete. Nemocnému byla provedena levostranná cerebelotomie a bezprostředně po tomto výkonu levostranná inqinální orchiektomie. Resekát mozečku byl histologicky hodnocen jako HGB. Útvar nalezený v hlavě nadvarlete byl popsán jako papilární cystadenom nadvarlete. Nemocný byl na-

Obrázek 1. Etážová angiografie a cílená RVG vlevo, vpravo normální náález, vlevo uzlovitý, bohatě vaskularizovaný tumor dolního pólu

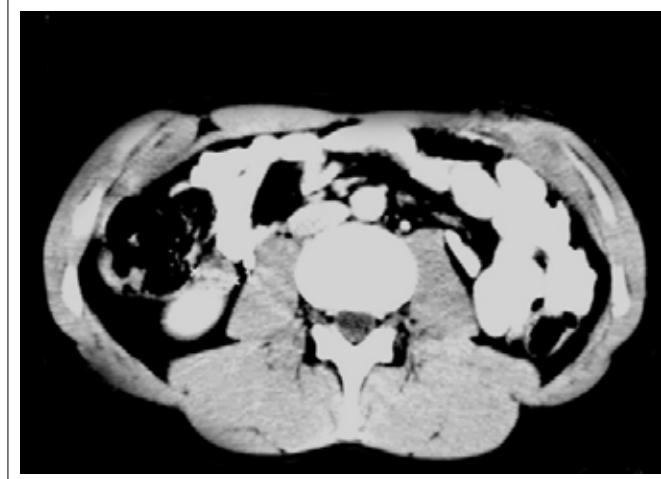


dále v dispenzární péči urologické a neurochirurgické kliniky. V letech 1995–1998 se neprokázaly žádné patologické změny. Při dispenzární kontrole koncem roku 1998 byla zjištěna cystická léze v oblasti dolního pólu levé ledviny vel. 50 mm (obrázek 1). Peroperační náález nedovolil zachovný výkon pro další nádorové léze (celkem 6), které nebyly zobrazovacími metodami prokázány. Byla provedena radikální levostranná transperitoneální nefrektomie. Histologicky šlo o KRK, grade II (obrázek 2). Již první USG kontrola po 3 měsících prokázala suspektní tumor dolního pólu pravé ledviny. Sonografický náález byl podpořen CT vyšetřením (obrázek 3) a pravostrannou RVG (obrázek 4). Nemocnému byla provedena operační revize pravé ledviny s parciální resekci dolního pólu pro KRK, grade I. U nemocného byla indikována imunoterapie, která byla po 2 měsících ukončena pro intoleranci. V roce 2002 indikována operační revize levého retroperitonea a extirpována metastáza KRK. Další 2 roky byl pacient bez známek recidivy onemocnění. V roce 2004 byla pro KRK horního pólu provedena resekce ledviny translumbálně. V říjnu 2006 byla provedena laparoskopicky asistovaná radiofrekvenční ablace tumoru

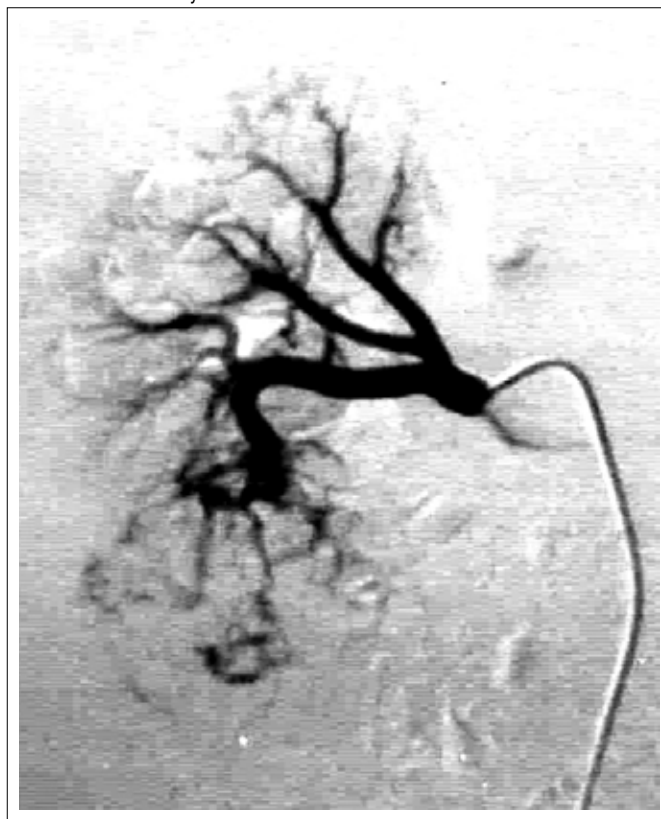
Obrázek 2. Světlobuněčný karcinom levé ledviny, barveno HE, zvětšeno 400krát



Obrázek 3. CT pravé ledviny. Dobře ohraničený 18 mm velký tumor dolního pólu



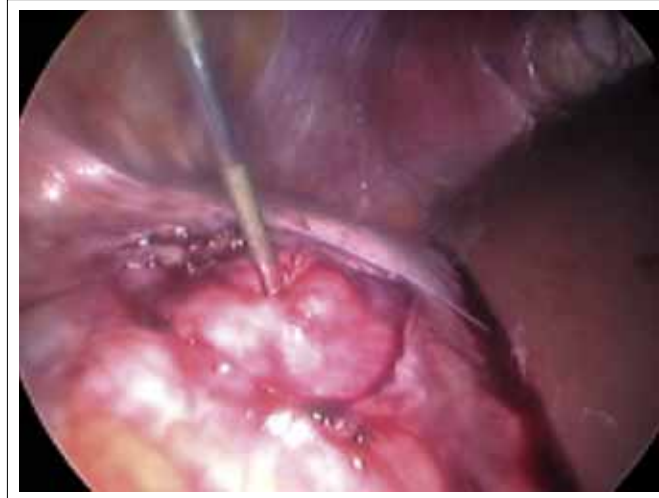
Obrázek 4. RVG vyšetření pravé ledviny. V oblasti dolního pólu ventromediálně středně vaskularizovaný tumor vel. 20 mm



Obrázek 5. CT transversální řez. Tumor předního rtu solitérní ledviny vel. 18 mm



Obrázek 6. Laparoskopicky asistovaná radiofrekvenční ablace tumoru vpravo. Snímek z videozáznamu



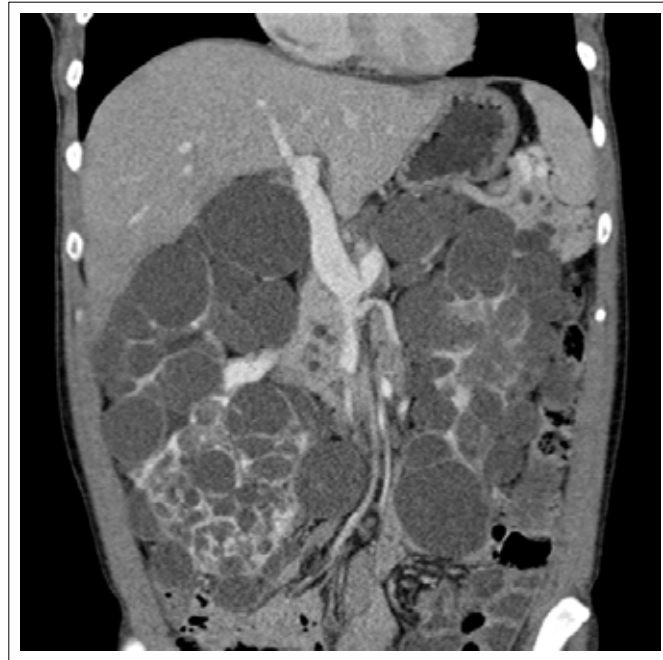
předního rtu solitérní ledviny (obrázek 5, 6). Pacient je nyní v dispenzární péči naší kliniky, s odstupem roku je plánována CT kontrola.

Kazuistika 2. Šedesátitřiletý muž, otec dále prezentované nemocné. V roce 2003 provedena resekce ledviny vpravo a nefrektomie vlevo pro KRK. V květnu 2004 zjištěna recidiva tumoru vpravo, navržena nefrektomie vpravo. Tu pacient odmítl. Dále je sledován na naší ambulanci, toho času bez známek metastáz. Genetické vyšetření prokázalo VHL.

Kazuistika 3. Třicetiosmiletá pacientka s polycystózou ledvin (zjištěna v r. 1989). Podstoupila tři neuro-

chirurgické operace: 1993 exstirpace cystického HGB mozečku. 1997 resekce jeho recidivy a drenáž nádorové cysty do velké cisterny. Od října 2003 postupné zhoršování hybnosti levé poloviny těla až do stádia frustní levostranné hemiparézy vlevo a částečné parézy N. VII, jejíž příčinou byl HGB oblongaty. Provedena jeho exstirpace v dubnu 2004, po které došlo k vymizení neurologického nálezu. Bylo provedeno genetické vyšetření, které prokázalo VHL. Pacientka též sledována na gynekologicko porodnické klinice pro cystu levého ovaria od roku 1984. V červenci 2005 indikována k laparoskopické adnexektomii. Vzhledem k peroperačnímu nálezu byla provedena oboustranná salpingektomie a exstirpace tumorózního útvaru z levého ovaria. Histologickým nálezem byl cystadenom levého ovaria a papilární cystadenom pravé tuby. Bylo indikováno CT vyšetření retroperitonea (obrázek 7) vzhledem k možnému tumoróznímu postižení ledvin u nemocné s VHL. To prokázalo mnohočetné cysty ledvin a pankreatu a multifokální renální karcinom v obou ledvinách. Byla provedena oboustranná transperitone-

Obrázek 7. CT rekonstrukce ve frontální rovině cysty ledvin a pankreatu a multifokální renální karcinom v obou ledvinách



ální nefrektomie s nálezem KRK, vlevo multifokálním (obrázek 8, 9). Pacientka je v současné době v péči nefrologické ambulance a hemodializačního střediska FN Plzeň. V plánu je, vzhledem k minimálním pooperačním srůstům v dutině břišní, převod nemocné na peritoneální dialýzu.

Diskuze

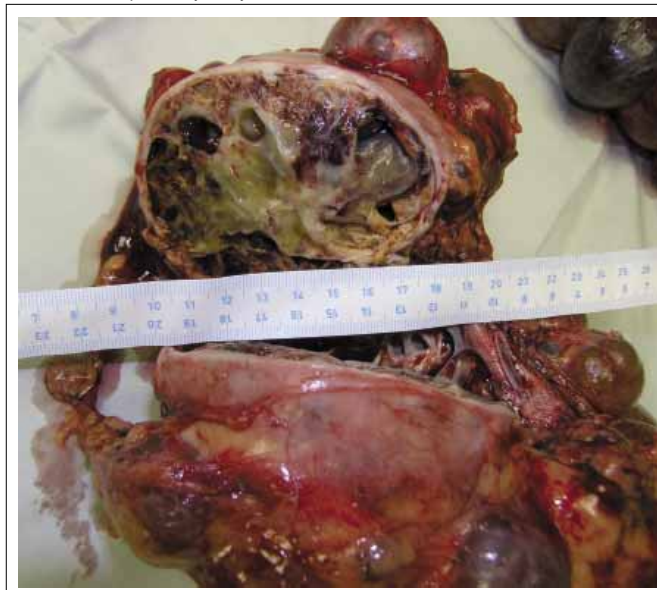
Angiogeneze představuje základní krok v nádorové proliferaci expanzi a metastazování. Dysbalance mezi angiogenními a antiangiogenními faktory, angiogenní „switch“ inaktivace VHL tumor supresorového genu hraje významnou roli v patogenezi renálního karcinomu. Tumor supresorový gen VHL v chromozomální skupině 3p25–26 se skládá ze tří exonů a kóduje protein, jehož hlavní funkcí je regulace odpovědi na hypoxické stavy organismu pomocí angiogenních, růstových a mitogenních faktorů. Situace podobná stavu při hypoxii nastává, dojde-li k mutaci či ztrátě genu pro VHL. Zdá se však, že toto není jediný způsob, jakým může abnormální či chybějící gen VHL přispívat k vzniku nádorových onemocnění. Další možné mechanismy zahrnují narušení normálního průběhu buněčného cyklu či ovlivnění správného uspořádání fibronektinu v extracelulární matrix (5, 6, 7, 8).

HGB je cévní léze, která je tvořena tubuly lemované kubickým epitelem s ložisky pěníých podpůrných hyalinních buněk a pericytů a podpůrnou kolagenní tkání proměnné tloušťky. Obsahuje také žírné buňky, v některých případech produkuje erythropoetin a způsobuje erytrocytozu (9).

Obrázek 8. Preparát. Stav po transperitoneální nefrektomii



Obrázek 9. Preparát. Cystický KRK



Hemangioblastomy mozečku (CHGB) reprezentují 2% všech mozkových nádorů a 7–10% nádorů zadní jámy lební. Pět až 30% z nich vzniká v souvislosti s VHL (9). Oproti sporadickým nádorům se vyskytují v mladším věku s extrémy 11–78 let, jsou často mnohočetné a mají horší prognózu (10, 12). CHGB jsou často cystické. Tekutina v cystách je xantochromní, zřídka krvavá a může být bohatá na erythropoetin (9). Solidní CHGB se vyskytují asi v 20–29% všech případů (11), mají horší prognózu a častěji recidivují než cystické varianty. Klinické příznaky jako bolest hlavy, polohová závrať, zvracení, chůze o široké bázi, vyskytující se u dvou našich pacientů, dále afázie, nystagmus, dysmetrie a paréza IX. hlavového nervu, vznikají většinou náhle, často po nevýznamném traumatu. Mohou být ale velmi slabě vyjádřené a intermitentní. Raritou je metastáza KRK do CHGB u nemocného s Hippel Lindau. V současné době jsou ve světové literatuře známy 4 kazuistiky (13).

Hemangioblastom míchy (SHGB) souvisí s VHL v 80 % všech případů. SHGB se může vyskytovat v celém průběhu míchy i nervových kořenech, nejčastěji v kónus medullaris a kraniocervikálním přechodu (15). SHGB může být intramedulárně, částečně intra a extramedulárně nebo výlučně extramedulárně. HGB prodloužené míchy je popsán u 5 % pacientů s VHL. Z dalších lokalizací jmenujme přední lalok hypofýzy, stopku hypofýzy, hypothalamus, oční nerv, corpus callosum, stěnu třetí komory, cornu temporalis postranních komor, čelní a spánkový lalok a meningy (11).

Popsaný papilární cystadenom epididymis (PCE) se vyskytuje u 10–26 % mužů s VHL (15). PCE může být jednostranný nebo bilaterální, nejčastěji v globus major caput epididymis. Může tvořit solidní lézi, či naopak cystické ložisko, vyplněné žlutavou nebo hemorhagickou tekutinou. Pacient nejčastěji přichází s nálezem tvrdého, hladkého ložiska ve skrotu, nebo se může jednat o náhodný nález, většinou v souvislosti s vyšetřováním pro infertilitu.

Cysty ledvin se vyskytují u 59–63 % pacientů s VHL a KRK vzniká u 24–45 % (1, 2, 3). Postihuje nemocné průměrného stáří 37 let, stejně často ženy i muže (3, 4). Tumory jsou nejčastěji mnohočetné a bilaterální.

Kragel et al. za použití tkáňových markerů prokázal, že solidní tumor vzniká z epitelu proximálního tubulu, kdežto prosté cysty z epitelu distálního tubulu (16). Lze tedy říci, že u nemocných s VHL se vyskytují 2 skupiny cyst. Jedna zcela benigní a druhou lze považovat za prekancerózu. Cystické léze se obvykle zvětšují rychlostí 0,5 cm za rok, ale některé cysty mohou také involovat. Tvoří pak na povrchu ledvin hyalinní vláknité uzlíky, které jsou popisovány u VHL (1). Velikost cysty nemá vliv na její případný zhoubný potenciál (1, 4). Cystické změny

u VHL je třeba odlišit od autosomálně dominantní polycystické choroby ledvin (autosomal dominant polycystic kidney disease – ADPKD) (5).

Solidní KRK u nemocných s VHL rostou průměrnou rychlostí 16 mm za rok (0,2–2,2) což je poněkud rychleji než u nádorů sporadických. Také zde lze pozorovat hyalinní noduly, které vznikají nejspíše ischemickou nekrózou rychle rostoucích nádorů (4, 16). Zdá se, že rychlost růstu je ovlivněna hormonálně, roste během těhotenství.

Výpočetní tomografie je základem pro diagnózu postižení ledvin u nemocných s VHL. Jednotlivé řezy by se měly provádět po 3–5 mm, vhodné je spirální CT. Ultrasonografie vzhledem k menšímu rozlišení je méně vhodná pro častý výskyt mnohočetných mikroskopických KRK, ale může pomoci rozlišit mezi cystickou nebo solidní lézí (17).

Závěr

VHL je potenciálně maligní autosomálně dominantní choroba vyžadující pečlivý familiární screening. Nejčastější manifestací a život ohrožující léze jsou hemangioblastom CNS a renální karcinom. Znalost dalších klinických projevů VHL přispěje ke správnému rozpoznání této choroby. Tato komplexní choroba vyžaduje interdisciplinární spolupráci.

*Práce byla podpořena výzkumným záměrem
MSM 0021620819.*

Zasláno redakci

18. 12. 2006

Akceptováno

11. 7. 2007

MUDr. Tomáš Ůrge

Urologická klinika LF UK a FN Plzeň
Dr. E. Beneše 13, 305 99 Plzeň
e-mail: urget@fnplzen.cz

Literatura

1. Richard S, Graff J, Lindau J et al. Von Hippel-Lindau disease. *Lancet*. 2004; 363 (9416): 1231–1234.
2. Phillips JL, Ghadimi BM, Wangsa D et al. Molecular cytogenetic characterization of early and late renal cell carcinomas in von Hippel-Lindau disease. *Genes Chromosomes Cancer*. 2001; 31 (1): 1–9.
3. Koch CA, Mauro D, McClellan MW et al. Pheochromocytoma in von hippel-lindau disease: distinct histopathologic phenotype compared to pheochromocytoma in multiple endocrine neoplasia type 2. *Endocr Pathol*. 2002; 13 (1): 17–27.
4. Glenn GM, Choule PL, Zbar BH et al. Von Hippel Lindau disease: Clinical aspects and molecular genetics. In: Anderson EE (ed): *Problems in Urologic Surgery: Benign and malignant tumors of the kidney*. Philadelphia, J.B. Lippincott. 1990; 312–337.
5. Kurban G, Hudon V, Duplan E et al. Characterization of a von Hippel Lindau pathway involved in extracellular matrix remodeling, cell invasion, and angiogenesis. *Cancer Res*. 2006; 66 (3): 1313–1319.
6. Alberghini A, Recalcati S, Tacchini L et al. Loss of the von Hippel Lindau tumor suppressor disrupts iron homeostasis in renal carcinoma cells. *J Biol Chem*. 2005; 280 (34): 30120–30128.
7. Lukešová Š, Kopecký O, Dvořák J. et al. Angiogeneze u renálního karcinomu. *Interní Med*. 2007; 1: 21–27.
8. Sýkora V, Nečas E. Buněčná a tkáňová hypoxie – úloha von Hippel Lindau genu a hypoxií indukovaného faktoru-1. *Čas. Lék. Čes*. 2003; 142 (10): 595–598.
9. Catapano D, Muscarella LA, Guarnieri V. Hemangioblastomas of central nervous system: molecular genetic analysis and clinical management. *Neurosurgery*. 2005; 56 (6): 1215–1221; discussion 1221.
10. Ludvíková, M, Toufarová, P. Von Hippel Lindau disease. Case report. *Prakt Lék* 2001; 81 (3): 138–141.
11. Gerard A, Sarrot-Reynauld F, Liozon E et al. Neurologic presentation of Whipple disease: report of 12 cases and review of the literature. *Medicine (Baltimore)*. 2002; 81 (6): 443–457.
12. Wanebo JE, Lonser RR, Glenn GM The natural history of hemangioblastomas of the central nervous system in patients with von Hippel-Lindau disease. *J Neurosurg*. 2003; 98 (1): 82–94.
13. Mottotese C, Stan H, Giordano F. Metastasis of clear-cell renal carcinoma to cerebellar hemangioblastoma in von Hippel Lindau disease: rare or not investigated? *Acta Neurochir (Wien)*. 2001; 143 (10): 1059–1063.
14. Wessels T, Kemeny S, Block F. Von Hippel-Lindau syndrome with spinal, cerebellar, and retinal hemangioblastoma in identical twins. *Nervenarzt*. 2002; 73 (12): 1195–1198.
15. Handra-Luca A, Toubanc M, Richard S. Papillary cystadenoma of the epididymis revealing von Hippel-Lindau disease. *Ann Pathol*. 2001; 21 (1): 102–103.
16. Kragel PJ, Walter MM, Pestaner JP, Filling-Katz MR. Simple renal cysts, atypical renal cysts and renal cell carcinoma in von Hippel Lindau disease: a lectin and immunohistochemical study in six patients. *Mod. Pathol*. 1991; 4: 210–214.
17. Scherrer A, André M. Interpretation session in general radiology. Case No. 7: Urinary pathology. Von Hippel Lindau disease. *J Radiol*. 2004; 85 (4 Pt 1): 441–443.