

ENFERMEDAD DE VON HIPPEL-LINDAU

| | |
|----------------------|--|
| <i>Autora</i> | Dra Marta R. Llorens Nuñez |
| <i>Colaboradores</i> | Dra Isis Pedro Silva, Dra Marta Ortega Lamas, Dr. Juan E. Martinez Suárez |
| <i>Servicio</i> | Medicina Interna |
| <i>Participan</i> | Urología, Neurocirugía, Oftalmología, Endocrinología, Genética, Cirugía General, Oncología,Imagenología, ORL, Psicología |

INTRODUCCION

La Enfermedad de Von Hippel Lindau (EVHL) es un trastorno neoplásico hereditario autosómico dominante, caracterizado por la predisposición a desarrollar tumores en numerosas y disímiles estructuras del organismo: región ocular (angiomas retinarianos), Sistema Nervioso Central (hemangioblastomas), tumor del saco endolinfático, riñones (carcinomas de células renales), glándulas suprarrenales (feocromocitomas), páncreas (quistes pancreáticos), hígado y epidídimo.

Se estima que 20 % de las familias con VHL presentan feocromocitomas; estableciéndose, a partir de ahí, la siguiente clasificación:

| <i>Tipo</i> | <i>Caracterización</i> | |
|---|-----------------------------|--|
| 1 | • <i>Sin feocromocitoma</i> | |
| 2 Con feocromocitoma | 2A | • Ausencia de carcinoma de células renales y quistes pancreáticos |
| | 2B | • Presencia de carcinoma de células renales y quistes pancreáticos |
| | 2C | • Solo feocromocitoma |

La prevalencia de la enfermedad se sitúa en 3 de cada 100 000 individuos, y la penetrancia de la enfermedad esta estimada en 97 % a los 60 años de edad.

El gen responsable de esta enfermedad fue identificado en 1993; esta localizado en la región cromosómica 3p25-26 y contiene 3 exones. El gen VHL cumple con las características de un gen supresor de tumores clásico. Se ha sugerido que el producto del gen VHL denominado Proteína G7 estaría relacionado con la estabilidad y control de la elongación del RNA.

El Servicio de Medicina Interna ha tenido la oportunidad de diagnosticar y tratar pacientes con VHL. La condición de nuestro hospital, considerado de referencia,

hace que con frecuencia pacientes sospechosos de VHL se reciban en nuestras consultas o sean ingresados en nuestras salas de medicina.

Se justifica, pues, protocolizar las acciones de trabajo que conduzcan a una uniformidad en el proceder diagnóstico y posteriormente terapéutico, en los casos sospechosos de VHL, con lo que podremos optimizar los recursos investigativos, así como disponer de una base de datos de gran utilidad para futuras investigaciones.

OBJETIVOS

- Optimizar el estudio de pacientes con sospecha de enfermedad de VHL.
- Establecer las investigaciones clínicas y paraclínicas a realizar en cada paciente sospechoso de VHL para confirmar diagnóstico.
- Recomendar en cada caso las medidas terapéuticas correspondientes basadas en evidencias científicas.
- Incrementar las tasas de supervivencia de los pacientes con VHL.
- Propiciar el intercambio con otros centros asistenciales del País para el seguimiento de estos pacientes una vez establecido el diagnóstico.

DESARROLLO

Universo

- Población adulta de todo el país con sospecha o diagnóstico conocido de VHL.

Procedencia de pacientes

- Remitidos de otras consultas del hospital, y de otros hospitales del País con sospecha de VHL. Estos pacientes se atenderán en consulta especializada de VHL.

Criterios de admisibilidad

- Sospecha de enfermedad de VHL debido a:
 - ⊕ Hemangioblastoma en cerebelo, bulbo o medula espinal
 - ⊕ Hemangioblastoma o angiomatosis en retina
 - ⊕ Carcinoma renal de células claras, hemangiomas, o adenomas del riñón
 - ⊕ Quistes pancreáticos
 - ⊕ Quistes o adenomas en epidídimo (hombres), o ligamento ancho (mujeres)
 - ⊕ Feocromocitoma
 - ⊕ Tumor del saco endolinfático
 - ⊕ Antecedentes en la familia de las patologías anteriormente expuestas

Datos de identidad personal del paciente:

- Nombres y apellidos del paciente, dirección completa, número de historia clínica y del carnet de identidad, teléfono, correo electrónico si lo tiene.

Criterios diagnósticos y terapéuticos

Sospecha clínica

- ⊕ Los tumores oculares producen desprendimiento localizado de la retina con pérdida de la agudeza visual, que puede progresar hacia la ceguera uni o bilateral, aunque algunas lesiones pequeñas son asintomáticas. También se señala la existencia de hemorragias, glaucoma, y cataratas.
- ⊕ Los tumores del cerebelo son lesiones expansivas, de crecimiento lento, que cursan con cefalea, vértigo, nistagmo, papiledema, diplopía, y ataxia de la marcha, siendo muy raro que produzca un cuadro agudo por hemorragia intracerebelosa o subaracnoidea. Algunos pacientes muestran policitemia debido a la secreción de eritropoyetina por las células intersticiales del hemangioblastoma cerebeloso, aunque otras veces es atribuible al carcinoma renal.
- ⊕ Carcinomas renales de células claras, que pueden ser multicéntricos y bilaterales.
- ⊕ El tumor del saco endolinfático se caracteriza por hipoacusia como síntoma más frecuente, acúfenos, vértigo; la parálisis facial está presente en 30 a 40 % de los casos.
- ⊕ Los quistes pancreáticos, y quistes y adenomas en epidídimo, y ligamento ancho son por lo general hallazgos imagenológicos.

Conducta exploratoria

- Estudios genéticos: caracterización molecular del gen VHL para excluir enfermedad.
- Examen oftalmológico: Para la detección de angiomas o hemangioblastomas en la retina, con oftalmoscopia indirecta
- Examen de ORL: Para la detección de tumor del saco endolinfático.
- RMN del SNC, con gadolinio: Para la detección de hemangioblastomas en cerebelo, bulbo, médula espinal, o tumor del saco endolinfático.
- TC de abdomen con contraste: Para la detección de quistes renales, pancreáticos, feocromocitoma, y carcinomas renales.
- US de abdomen y epidídimo: Para la detección de quistes renales, pancreáticos, tumores en riñón, o suprarrenales, tumor papilar anexial en ligamento ancho.
- Dosificación de catecolaminas urinarias en sangre y orina o de metanefrinas en sangre y orina, para el diagnóstico de feocromocitoma.

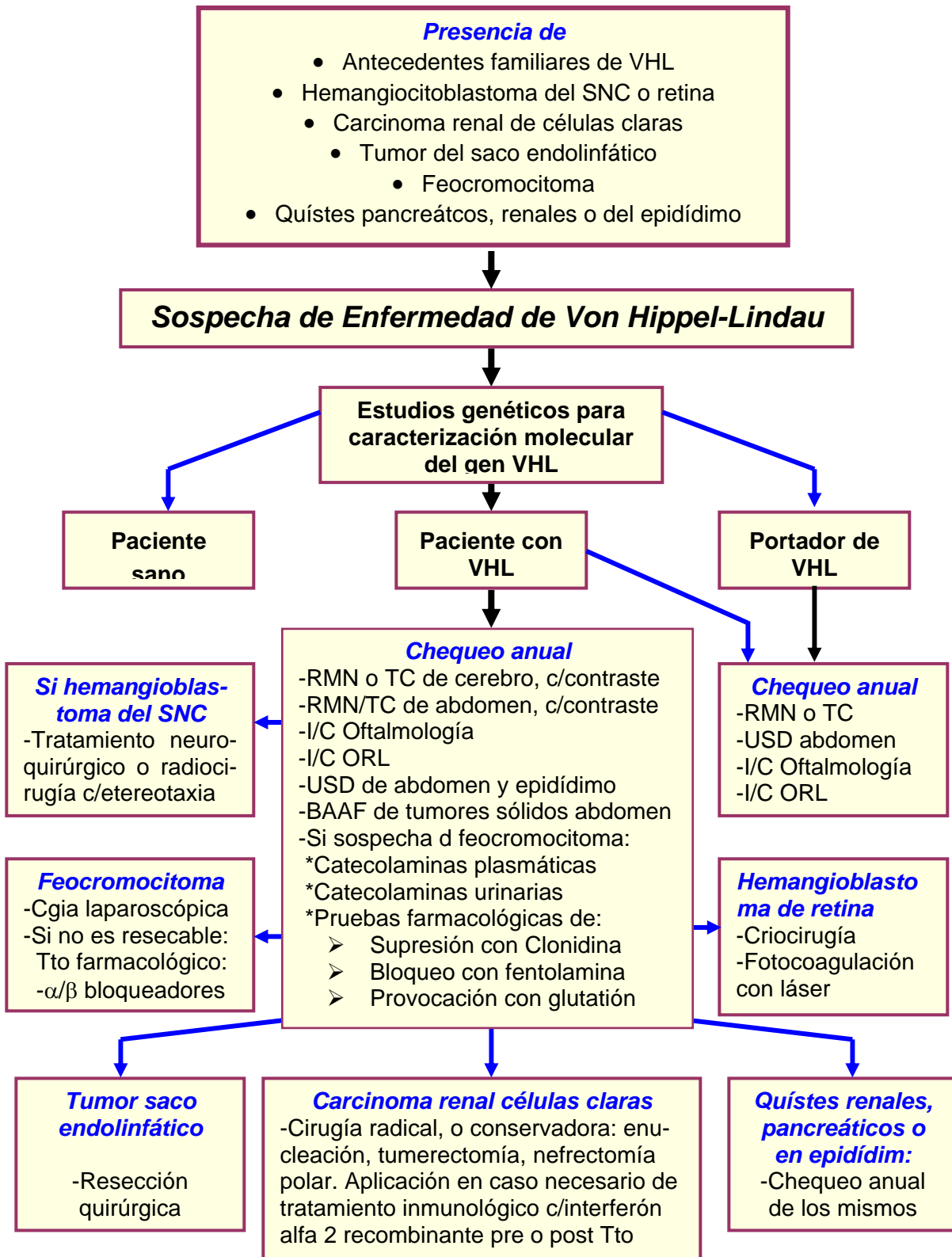
Diagnóstico

Se establece ante los antecedentes familiares de padecer de VHL, hallazgos clínicos e imagenológicos de padecer hemangioblastomas del SNC o retina, tumor del saco endolinfático, carcinoma renal, quistes pancreáticos, renales, o en epidídimo. Confirmación mediante estudios genéticos de presentar mutaciones en el oncogen del cromosoma 3.

Conducta terapéutica

- Hemangioblastoma del SNC: Tratamiento neuroquirúrgico o radiocirugía estereotáctica que se utiliza en tumores menores de 3 cm, si existen quistes asociados no responden a esta terapéutica por lo que no está indicado su uso en estos casos
- Hemangioblastoma retiniano: Crioterapia o foto coagulación con láser, interferón alfa 2 recombinante 3 millones U/m² SC 3 veces por semana durante 1 año.
- Tumor del saco endolinfático: Exéresis quirúrgica del tumor.
- Feocromocitoma: Cirugía laparoscópica en tumores de pequeño tamaño o adrenalectomía parcial. Si no es posible efectuar la extirpación quirúrgica debe indicarse tratamiento farmacológico con bloqueadores β y α adrenérgicos. Es de elección el **Labetalol** que bloquea ambos tipos de receptores simpáticos.
- Quistes y tumores pancreáticos: Se utiliza el drenaje percutáneo en quistes dolorosos. Resección quirúrgica de tumores pancreáticos (el tipo de cirugía varía según la localización), generalmente se utiliza la técnica de *Whipple*.
- Carcinoma renal: Cirugía radical o conservadora (tumorectomía, enucleación, o nefrectomía polar). Aplicación en caso necesario de tratamiento inmunológico mediante el uso de interferón alfa 2 recombinante pre o post tratamiento quirúrgico a dosis superiores a 9 millones UD y su asociación o no a otros medicamentos como la interleuquina.

ALGOTIRMO DIAGNÓSTICO Y TERAPÉUTICO DEL VHL



EVALUACION Y CONTROL

| Indicadores de Estructura | | Plan % | Bueno | Regular | Malo |
|--|--|---------------|--------------|----------------|-------------|
| Recursos humanos | Especialista en Medicina Interna y Ecocardiografista. | 95 | 95 | -- | < 80 |
| Recursos materiales | Aseguramiento instrumental y equipos médicos según PA | 95 | 95 | -- | < 80 |
| | Disponer de los medicamentos expuestos en el PA | 95 | 95 | -- | < 80 |
| | Disponer de los recursos para la aplicación de investigaciones | 95 | 95 | -- | < 80 |
| Organiza- tivos | Disponibilidad diseño orga- nizativo para aplicar el PA | 95 | 95 | -- | < 80 |
| | Planilla recogida datos del PA | 100 | 100 | - | <100 |
| | Base de datos electrónica | 100 | 100 | - | <100 |
| Indicadores de Proceso | | Plan % | Bueno | Regular | Malo |
| % consultas especializadas en VHL realizadas/ Nº consullas programadas | | 95 | 95 | 94-90 | < 90 |
| % pacientes que concluyen sus estudios como como sospechosos de VHL/Nº pacientes re mitidos para estudio | | >80 | >80 | 70-79 | < 70 |
| % pacientes incluidos en el PA de VHL/Pa' Cientes con estudios concluídos satisfac- toriamente | | >80 | >80 | 70-79 | < 70 |
| Indicadores de Resultados | | Plan % | Bueno | Regular | Malo |
| % pacientes con VHL con supervivencia global a 5 años tratados con cirugía | | > 90 | > 90 | 80-90 | < 80 |
| % pacientes con VHL con supervivencia libre de recaída local a 5 años de tratamiento quirúrgico | | > 70 | > 70 | 60-70 | < 60 |
| % tasa mortalidad peri opratoria y operatoria en pacientes tratados con cirugía | | <10 | <10 | 10-15 | >15 |

Informacion a pacientes y familiares

- A todo paciente o familiar se le informara sobre las investigaciones a que se someterá para llegar al diagnostico sospechado de su enfermedad.
- Si los procedimientos diagnósticos a que se van a someter tienen algún riesgo como punciones biopsicas, así como la decisión terapéutica quirúrgica o intervencionista, que también conlleva riesgo, se le solicitara al paciente o familiar correspondiente el consentimiento informado por escrito. A tal efecto se confeccionara una boleta que se adjuntara a la historia clínica del paciente.
- Informe medico al alta con los siguientes acápite: confirmación del diagnostico, tratamiento a seguir., pronostico, mecanismo para el seguimiento.

Bibliografia

1. Ayadi K, Ben Mahfoudh K, khannous M et al. Endolymphatic sac tumor and Von Hippel-Lindau disease: imaging features. AJR 2000; 175:925-926.
2. Minteguiaga, L Garcia Ibañez, P. Tran.Ba Huy. Tumor del saco endolinfático en enfermedad de Von Hippel- Lindau. Revisión de la literatura. Acta de Otorrinolaringología Esp 2002; 53:515-520.
3. Wanebo, R R Lonser, G M Glenn, E H Oldfield. The natural history of hemangioblastomas of the central nervous system in patients with Von Hippel-Lindau disease. J Neurosurg 2003 Jan; 98 (1): 82-94.
4. Kaelin W G Jr. Molecular basis of the VHL hereditary cancer syndrome. Nat Rev cancer 2002 2:673-682.
5. Neil Schimke, Debra L Collins, Catherine A Stole. Von Hippel-Lindau syndrome.
6. VHL Family Forum. Volumen 8, Numero 1, marzo 2000.
7. VHL Family Forum. Volumen 11, numero 1, marzo 2003.
8. Woodward E R and Maher E R. Von Hippel- Lindau disease and endocrine tumour susceptibility. Endocr relat Cancer 2006 13:415-425.