

MEDICINA INTERNA

ENFERMEDAD DE VON HIPPEL LINDAU

EXPERTOS DE EVALUACIÓN INTERNA (Autores)

MSc Dra. Marta Llorens Núñez

Especialista de I Grado en Medicina Interna. Master en Infectología. Asistente

Dra. Inés Noa Hechevarría

Centro Nacional de Genética. Especialista de I Grado en Genética Clínica. Asistente

Dra. Silvia Salva Camaño

Especialista de II Grado de Neurocirugía. Profesora Auxiliar

EXPERTOS DE LA VALIDACION EXTERNA

Dr. C. Eduardo. Martínez Suarez

Especialista de II Grado de Neurocirugía. Profesor Titular del Servicio de Neurocirugía del Hospital Hermanos Ameijeiras. La Habana, Cuba.

Dr. Reinaldo Infante Leyva

Especialista de I Grado en Urología. Asistente.

Dra. Iris Rojas Betancourt

Especialista de II Grado en Genética Clínica. Centro Nacional de Genética. Profesor Auxiliar . La Habana, Cuba.

Servicio de Medicina Interna

Medint@hha.sld.cu

Teléfono: 876-1484

Actualizado: febrero 2012

DEFINICIÓN

La Enfermedad de Von Hippel Lindau (EVHL) es un trastorno neoplásico hereditario, autosómico dominante, caracterizado por predisposición a desarrollar tumores en numerosas y disímiles estructuras del organismo; por ejemplo:

- Región ocular (angiomas retinianos).
- Sistema Nervioso Central (hemangioblastomas).
- Tumor del saco endolinfático.
- Riñones (quistes y carcinomas de células renales).
- Glándulas suprarrenales (feocromocitomas).
- Páncreas (quistes pancreáticos y tumor neuroendocrino).
- Hígado.
- Epidídimo.

CRITERIOS DIAGNÓSTICOS

Diagnóstico clínico

- Un **caso simple** (es decir, un individuo sin antecedentes familiares de EVHL) que presenta dos o más lesiones características; por ejemplo, dos o más hemangioblastomas de la retina o el cerebro o un hemangioblastoma único asociado con una manifestación visceral como quistes del riñón o páncreas; carcinoma de células renales, o feocromocitomas suprarrenales, y, con menor frecuencia, los tumores del saco endolinfático, cistoadenomas papilares del epidídimo o del ligamento ancho, o tumores neuroendocrinos del páncreas).
- Un **individuo con un historial familiar positivo del síndrome de EVHL**, en los que una o más de las siguientes manifestaciones de la enfermedad está presente: angioma retiniano, espinal o hemangioblastoma cerebeloso, feocromocitoma, múltiples quistes pancreáticos, epidídimo o cistoadenomas, múltiples quistes renales, o carcinoma de células renales antes de los 60 años.

Cuadro clínico

- 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 secreción de eritropoyetina por células intersticiales del hemangioblastoma cerebeloso, aunque otras veces es atribuible al carcinoma renal.
- Carcinomas renales de células claras, multicéntricos y bilaterales.
- El tumor del saco endolinfático se caracteriza por hipoacusia como síntoma más frecuente, acúfenos, vértigo; parálisis facial (en 30-40 % de los casos).
- Los quistes pancreáticos, y quistes y adenomas en epidídimo, y ligamento ancho son por lo general hallazgos imagenológicos.

CLASIFICACIÓN

Tipo	Carácterización		
1	• Sin feocromocitoma		
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

Tabla 1: Clasificación de la EVHL:

- **Tipo 1:** no presentan feocromocitomas (suponen alrededor de 80 % de los casos)
- **Tipo 2:** con presencia de feocromocitomas (aproximadamente 20% de los casos, y de peor pronóstico que los de tipo 1).
 - **Tipo 2A:** caracterizado por la ausencia de carcinomas de células renales y quistes pancreáticos.

- **Tipo 2B** con presencia de carcinomas de células renales y quistes pancreáticos (es el grupo con mayor mortalidad y peor pronóstico)
- **Tipo 2C:** solo feocromocitoma

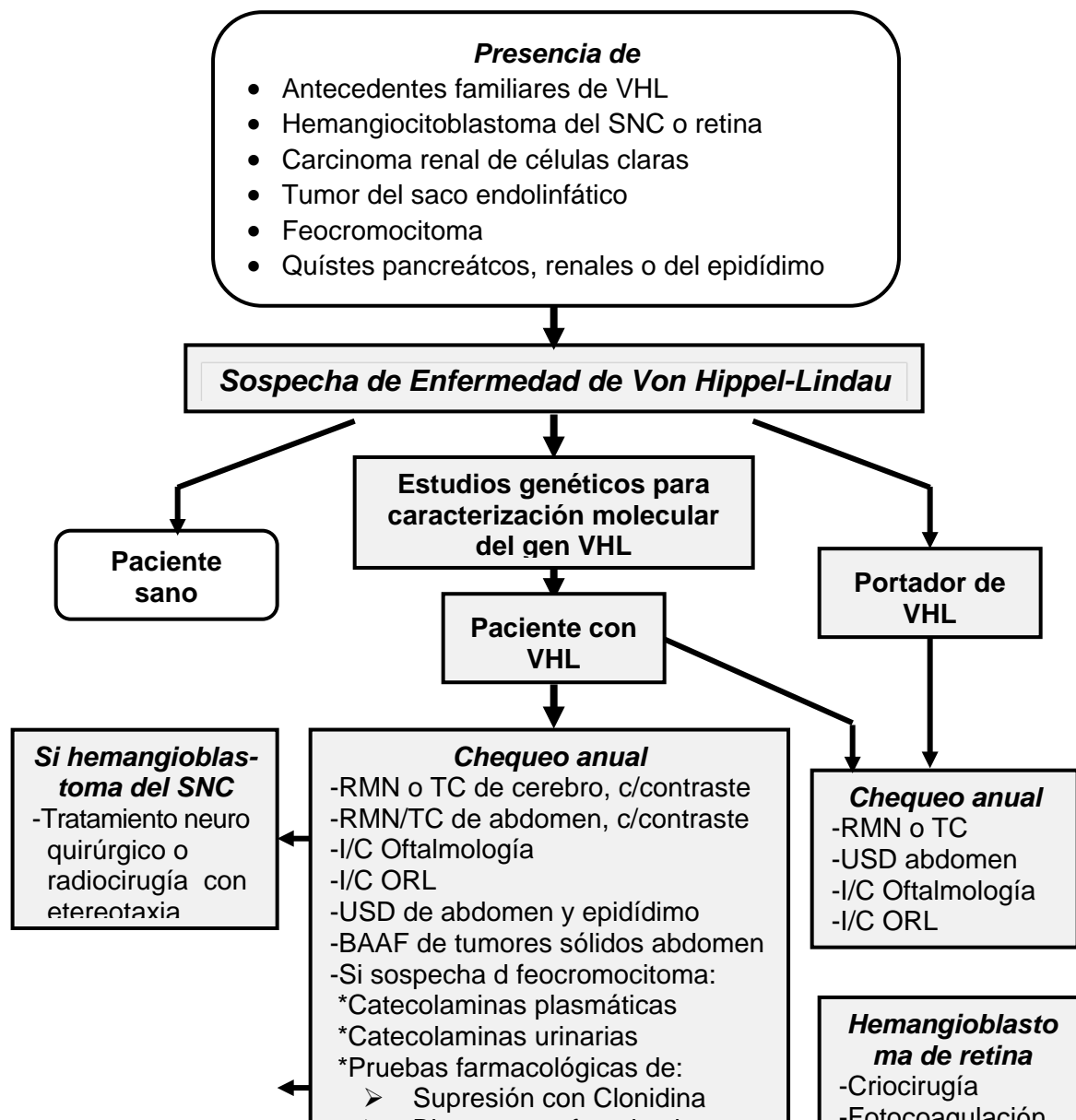
PRUEBAS DIAGNÓSTICAS BÁSICAS Y/O CONFIRMATORIAS:

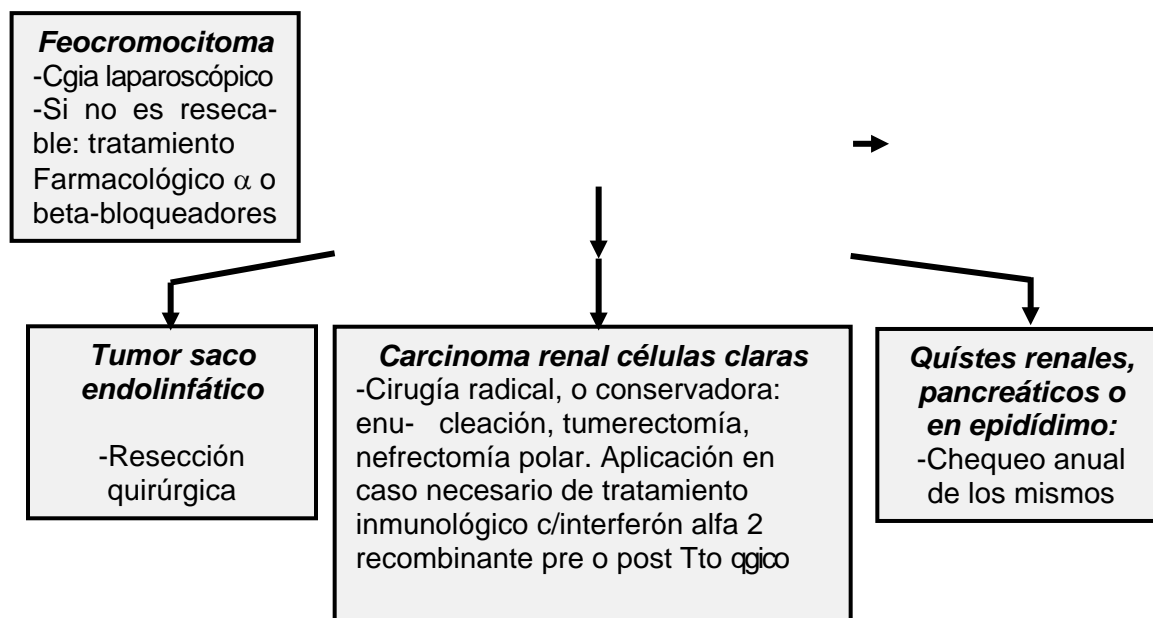
El diagnóstico de sospecha de la enfermedad de Von Hippel Lindau se basa en la clínica y los antecedentes familiares y se confirma mediante estudio genéticos: caracterización molecular del gen VHL para excluir enfermedad.

Serán realizados a los pacientes enfermos y portadores del gen VHL los siguientes estudios con **una frecuencia anual:**

- **Laboratorio clínico:** Hemograma y diferencial y eritrosedimentación, glicemia, creatinina, TGO, TGP, cituria.
- 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, medula 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.

ALGORITMO DIAGNÓSTICO Y TERAPÉUTICO DEL VHL





0

RECOMENDACIÓN TERAPEUTICA

- Hemangioblastoma del SNC: Tratamiento neuroquirurgico o radiocirugía estereotáxica que se utiliza en tumores menores de 3 cm, y no mayores de 4 cm, si existen quistes asociados no responden a esta terapéutica por lo que no esta indicado su uso en estos casos
- Hemangioblastoma retiniano: Crioterapia o fotocoagulación 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 alfa 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 varia según la localización), generalmente se utiliza la técnica de Whipple.
- Carcinoma renal: Cirugía radical o conservadora (tumerectomía, 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.

✓ **Complicaciones de la resección quirúrgica del hemangioblastoma y cirugía estereotaxica.**

➤ **Complicaciones inmediatas**

- Sangramiento
- Convulsiones
- Trastornos de conciencia

➤ **Complicaciones mediatas**

- Sangramiento de la herida o del lecho tumoral
- Empeoramiento de los signos de HTE postratamiento
- Sepsis de la herida o del SNC
- Aparición o empeoramiento del déficit motor o cognitivo ya existente

✓ **Complicaciones de la cirugía del carcinoma renal.**

➤ **Complicaciones inmediatas**

- Sangramiento intraoperatorio.

➤ **Complicaciones mediatas**

- Sangramiento de la herida.
- Sepsis de la herida

✓ **Complicaciones de la fotocoagulación con laser.**

- Hemorragia intraocular.
- Disminución de la agudeza visual temporal o definitiva.
- Hemorragias coroideas

Seguimiento al alta hospitalaria.

a. Intervalos controladores

Los pacientes con Enfermedad de Von Hippel Lindau se realizarán chequeo anual según el algoritmo antes expuesto.

b. Estudios básicos de seguimiento en la consulta que corresponda

c. Criterios para reingresar:

- Serán reingresados los pacientes que presenten recidivas tumorales.

- Hemangioblastoma cerebeloso con síntomas neurologicos.
- Lesion nodular en riñon sugestiva de carcinoma renal.
- Síntomas correspondientes a Feocromocitoma tales como: Episodios de hipertensión paroxística, taquicardia, flushing, etc.

EVALUACIÓN DE LOS RESULTADOS

Indicadores de Estructura		Estandar
Recursos humanos	% personal (Clínicos, Genetistas, Radiólogos) para la aplicación de este protocolo	> 95 %
Recursos materiales	% instrumental y equipos médicos según PA	> 95 %
	% de los medicamentos expuestos en el PA	> 95 %
	% de los recursos para aplicación de investigaciones	> 95 %
Recursos Organiza- tivos	% Disponibilidad diseño organizativo para aplicar el PA	> 95 %
	% Planilla Recogida Datos del PA/paciente atendido	100 %
	% planillas ingresada a la Base de Datos electrónica	100 %
Indicadores de Proceso		Estandar
% consultas especializadas en VHL realizadas		> 95 %
% pacientes que concluyen sus estudios como sospechosos de VHL		> 80 %
% pacientes incluidos en el PA de VHL		> 80 %
Indicadores de Resultados		Estandar
% con VHL con supervivencia global a 5 años tratados con cirugía.		> 90 %
% pacientes con VHL con supervivencia libre de recaída local a 5 años de tratamiento quirúrgico.		> 70 %
% tasa mortalidad perioperatoria y operatoria en tratados con cirugía.		< 10 %

BIBLIOGRAFÍA

- Bastien L, S Culine ,B Paule, S Ledbai, JJ Patard, A de la Taille. (2009): Targeted therapies in metastatic renal cancer. *BJU Int*.Vol.103,No.10,(Mayo), pp.1334- 42.
- Bhattacharjee H, H Deka, S Deka, M Barman, M Mazumdar. (2010): Verteporfin photodynamic therapy of retinal capillary hemangioblastoma in von Hippel-Lindau disease. *Indian J Ophthalmol*.Vol.58,No.1, (Jan–Feb),pp. 73– 75.
- Cascon A, B Escobar, C Montero-Conde, C Rodríguez-Antona,S Ruiz-Llorente,A Osorio.(2007): Loss of the actin regulator HSPC300 results in clear cell renal cell carcinoma protection in Von Hippel-Lindau patients. *Hum Mutat*.Vol.28, pp.613– 21.
- Choueiri TK,SA Vaziri,E Jaeger,P Elson, L Wood, IP Bhalla, EJ Small, V Weinberg,N Sein, J Simko, AR Golshayan, L Sercia, M Zhou, FM Waldman, BI Rini, RM Bukowski, R. Ganapathi. (2008): Von Hippel-Lindau gene status and response to vascular endothelial growth factor targeted therapy for metastatic clear cell renal cell carcinoma. *J Urol*,Vol.180, No.3,(Sep),pp 860-5.
- Escudier B, T Eisen, WM Stadler et al. (2007): Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma. *N Engl J Med*, Vol.357,pp 253.
- Escudier B. (2008): Signaling inhibitors in metastatic renal cell carcinoma. *Cancer J*,Vol.14,No 5, (Sep-Oct),pp. 325 -9.
- Hernández R. (2010): Fundamentos moleculares de la enfermedad de Von Hippel Lindau. *Rev Cubana Invest Bioméd*. Vol.29, No.2, (abril –junio), pp. 40.
- Kaelin WG Jr. (2007): The Von Hippel-Lindau tumor suppressor protein and kidney cancer. *Medicina (Buenos Aires)*, Vol. 67, pp. 6-10
- Kaelin WG Jr. (2008): The von Hippel Lindau tumour suppressor protein: O₂ sensing and cancer. *Nature Rev Cancer*, Vol.8, pp. 865-73.
- Kerbel R. (2008): Tumor Angiogenesis. *N Engl J Med*, Vol.358,pp. 2039-49.