

TÍTULO: ENFERMEDAD DE VON HIPPEL LINDAU

Autores:

Dra. Marta Llorens Núñez

Especialista de 2º Grado en Medicina Interna. Máster en Infectología.
Profesora Asistente.

Dra. Inés Noa Hechevarría

Especialista de 2º Grado en Genética Clínica. Profesora Auxiliar.

Servicio de Medicina Interna

Email: medint@hha.sld.cu

Introducción

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.

Objetivos

- Optimizar el estudio de los pacientes con Enfermedad de Von Hippel Lindau.
- Establecer las investigaciones clínicas y paraclínicas a realizar en los pacientes con Enfermedad de Von Hippel Lindau para confirmar el diagnóstico y/o evaluar las posibles complicaciones de la enfermedad.
- Recomendar las medidas terapéuticas correspondientes.
- Propiciar el intercambio con otros centros asistenciales del país para el seguimiento de estos pacientes una vez concluido el estudio.

Desarrollo

Criterios diagnósticos:

El diagnóstico clínico de la enfermedad de Von Hippel-Lindau (VHL) se establece en:

- Un **caso simple** (es decir, un individuo sin antecedentes familiares de VHL) 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 VHL**, 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 citoadenomas, múltiples quistes renales, o carcinoma de células renales antes de la edad de 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 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.

Clasificación y(o estadiamiento:

Tabla 1: Clasificación de la EVHL:

- **Tipo 1:** aquellos que 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 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:

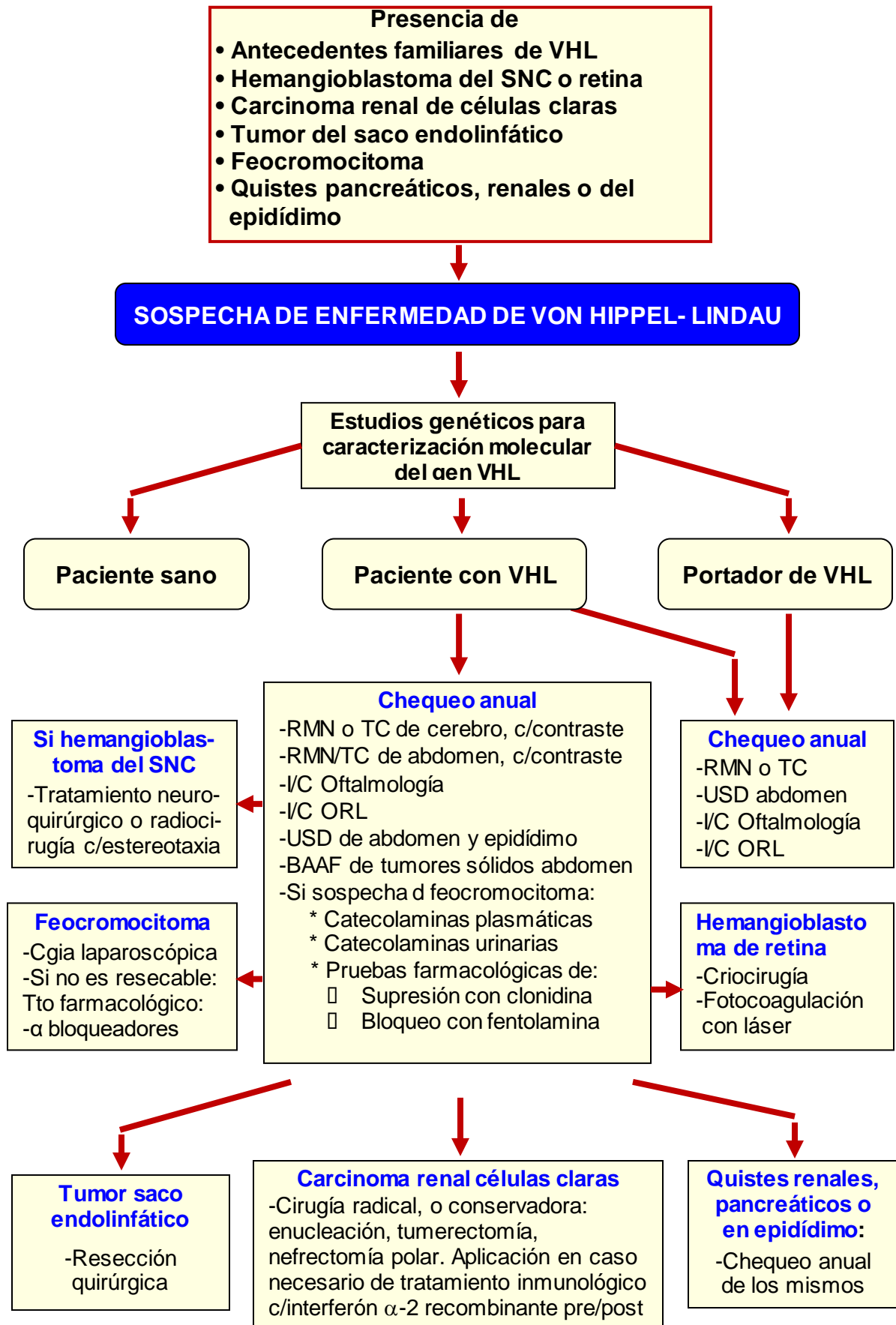
Laboratorio clínico:

Hemograma con 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



Recomendación terapéutica:

- Hemangioblastoma del SNC: Tratamiento neuroquirúrgico 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 está 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 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.

Indicadores

Indicadores de Estructura		Estándar
Recursos humanos	% de especialistas en: Medicina Interna, Genética y Radiología.	≥95%
Recursos materiales	% del aseguramiento del instrumental y de equipos médicos según PA	≥95%
	% de disponibilidad de los medicamentos expuestos en el PA	≥95%
	% de disponibilidad de los recursos para la aplicación de investigaciones	≥95%
Recursos Organizativos	% de disponibilidad del diseño organizativo para aplicar el PA	95%
	% de planillas para la recogida de datos del PA	100%
	% de la base de datos electrónica	100%
Indicadores de Procesos		Estándar
% de consultas especializadas en VHL a ser realizadas		>95%
% de pacientes que concluyan sus estudios como sospechosos de VHL.		>80%
% de pacientes con estudios previos concluidos satisfactoriamente, para ser incluidos en el PA de VHL		>80%
Indicadores de Resultados		Estándar
% de pacientes con VHL con supervivencia global a 5 años tratados con cirugía.		> 90%
% de pacientes con VHL con supervivencia libre de recaída local a 5 años del tratamiento quirúrgico		> 70%
% de tasa de mortalidad perioperatoria y operatoria en pacientes tratados con cirugía.		<10%

Bibliografía

Brady Mark F.(2017): Von Hippel-Lindau Disease. . Ferri's Clinical Advisor. pp 1361.

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. 3pp.

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. 9 pp.

[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. pp 6.

Escudier B, T Eisen, WM Stadler et al. (2007) Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma. N Engl J Med. 10 pp.

[Escudier B.](#) (2008): Signaling inhibitors in metastatic renal cell carcinoma. Cancer J. 5 pp.

Hernández R. (2010): Fundamentos moleculares de la enfermedad de Von Hippel Lindau. Rev Cubana Invest Bioméd. 3 pp.

Kaelin WG Jr. (2007): The Von Hippel-Lindau tumor suppressor protein and kidney cancer. Medicina (Buenos Aires). 5 pp.

Kaelin WG Jr. (2008):The von Hippel Lindau tumour suppressor protein: O₂ sensing and cancer. Nature Rev Cancer. 9 pp.

Kerbel R. (2008): Tumor Angiogenesis. N Engl J Med. 10 pp.

Shanbhogue K. (2016): Von Hippel-Lindau Disease. Radiologic Clinics of North America. pp 409-422.

