

ARTÍCULO DE REVISIÓN

Enfermedad de Von Hippel Lindau (VHL)

Dr. Jorge Luis González Jara¹

RESUMEN

La enfermedad de von Hippel Lindau es uno de los 7000 trastornos hereditarios conocidos, debe su nombre al Dr. Eugen von Hippel, oftalmólogo alemán, que describió por primera vez los angiomas oculares en 1895; a su vez el Dr. Arvid Lindau, patólogo sueco, inició el estudio de los angiomas en el cerebelo y la médula espinal en 1926, su descripción incluyó una recopilación sistemática de todos los casos publicados hasta ese momento e incluyó los descritos por von Hippel, pero añadió además las alteraciones en otros órganos abdominales. Es un síndrome neoplásico autosómico dominante provocado por la detección o la mutación del gen tumor supresor del cromosoma 3p25, caracterizado por la presencia de tumores benignos y malignos, que afectan múltiples órganos y sistemas como: el nervioso central, los riñones, el páncreas, las glándulas adrenales y los paraganglios. En general, la enfermedad es hereditaria, pero los problemas de salud de las personas afectadas son tan variados, que la causa común puede no ser reconocida, además la aparición y la gravedad de la enfermedad varían mucho y existen dentro de una misma familia individuos que están afectados levemente, mientras otros tienen manifestaciones más graves.

DeCS:

ENFERMEDAD DE HIPPEL-LINDAU/
historia
ESTUDIOS DE SEGUIMIENTO

SUMMARY

Von Hippel-Lindau disease is one the 7000 known hereditary disorder. It is named after Dr. Eugen von Hippel; a German ophthalmologist who was the first to described the ocular angiomas in 1895. Equally, Dr. Arvid Lindau, a Swedish pathologist, begins the study of the angiomas in the cerebellum and the spinal cord marrow in 1926. His description includes a systematic recompilation of all the cases published up to that time, including those described by von Hippel, but adding also the alterations in other abdominal organs. It is an autosomal dominant neoplasia syndrome caused by the deletion or mutation of the tumor suppressor gene of the 3p25 chromosome, characterized by the presence of benign and malignant tumors affecting several organs and systems such as: the central nervous system, the pancreas, the adrenal glands and the paranodes. In general, the disease is hereditary; but the health problems affecting the patients can be so varied that the common cause may not be identified. Besides, the appearance and severity of the disease have a great variation, and within the same family there are individuals slightly affected while others present more serious manifestations.

MeSH:

HIPPEL-LINDAU DISEASE/history
FOLLOW-UP STUDIES

La enfermedad de von Hippel Lindau o VHL es uno de los 7000 trastornos hereditarios conocidos, se describe como un síndrome neoplásico autosómico-dominante, con manifestaciones en múltiples órganos provocadas por la delección o la mutación del gen tumor supresor del brazo corto del cromosoma 3 en la posición 3p25-26, caracterizado por la aparición de tumores benignos y malignos que afectan el sistema nervioso central, los riñones, el páncreas, las glándulas adrenales y los paraganglios. En 1895 el Doctor Eugen von Piel -Oftalmólogo alemán- describió por vez primera los angiomas oculares y asoció con su nombre a las manifestaciones del VHL en la retina; a su vez el Doctor Arvid Lindau, Patólogo sueco, realizó en 1926 un estudio detallado de los angiomas en el cerebelo y la médula espinal, su descripción incluyó una recopilación de todos los casos publicados hasta el momento, incluyó los descritos por von Hippel, pero añadió además las alteraciones en diversos órganos abdominales. Ahora sabemos que ambos profesionales se referían a diversos aspectos de una misma afección.¹⁻⁴ La enfermedad de von Hippel-Lindau se diferencia de otras en que no presenta un único síntoma principal, en que no aparece en un órgano exclusivo del cuerpo y en que la edad de aparición varía enormemente; en general, la enfermedad es hereditaria, pero los problemas de salud de las personas afectadas son tan variados que la causa común puede no ser reconocida, además la aparición y la gravedad de la enfermedad puede variar mucho y existir dentro de una misma familia individuos que están afectados levemente, mientras que otros pueden tener manifestaciones graves.⁵⁻⁸

¿Cómo se contrae la enfermedad?

El gen VHL normal es un gen de supresión tumoral, es decir, su función a nivel de tejidos u órganos es la de suprimir o prevenir la formación de tumores. Para que un tumor se forme ambas copias del gen VHL (la que procede de la madre y la del padre) deben haberse inactivado, si el individuo no hereda una copia alterada del gen VHL de sus padres, ambas copias deben inactivarse de alguna manera para que se forme un tumor. Esto requiere tiempo porque hace falta que se produzca un daño repetido en los genes celulares y la frecuencia con que un gen sufre una mutación a lo largo de su vida es baja y todavía es más baja la frecuencia con que la otra copia sufre una mutación, que resulta en su activación. En el caso de personas que heredan una copia alterada del gen VHL solo hace falta que se inactive la otra copia para que se forme el tumor.^{3,9} La delección o mutación del gen tumor supresor del cromosoma 3 en la posición 3p25-26 causa la enfermedad de von Hippel-Lindau, ese gen puede ser transmitido siguiendo un patrón de herencia dominante, cada hijo/a recibe un gen, cada par de su padre y su madre y si uno de los padres tiene un gen mutante y otro normal, el hijo tiene un 50% de posibilidad de heredar el gen mutado; aquí el patrón de herencia es dominante, basta con tener un gen alterado para desarrollar la enfermedad; un padre afectado puede transmitir el gen mutado a la mitad de sus hijos quienes a su vez desarrollarán la enfermedad a pesar de tener el otro gen normal.

Clasificación según el genotipo-fenotipo⁵

Tipo 1 (constituye el 80%)

Angiomas de la retina (hemangioblastomas)

Hemangioblastomas en el sistema nervioso central (SNC)

Cáncer renal

Tumores y quistes pancreáticos

Tipo 2 A (constituye el 20%)

Feocromocitomas
 Hemangioblastomas de la retina
 Hemangioblastomas del SNC

Tipo 2 B (peor pronóstico)

Feocromocitomas
 Hemangioblastomas de la retina
 Hemangioblastomas del SNC
 Cáncer renal
 Tumores y quistes pancreáticos

Tipo 2 C solo feocromocitomasLesiones principales del VHL y su frecuencia

Las personas con VHL presentarán a lo largo de su vida uno o más de los tumores indicados a continuación, la frecuencia varía según las familias y también, posiblemente, al grupo étnico al que pertenezca el individuo; por ejemplo, las familias francesas suelen presentar lesiones del SNC, las alemanas feocromocitomas y las japonesas, tumores renales.⁵

Frecuencia y edad de aparición del VHL

Manifestaciones	Edad-diag (años)	Aparición (años)	Frec. en pacientes (%)
Hemang. de retina	0-68	12-25	25-60
T. de oído medio	1-50	16-28	11-16
Hemang. cerebeloso	9-78	18-35	44-72
Hem. tronco encef.	12-46	24-35	10-25
Hem. médula esp.	12-66	24-35	13-50
Quiste o car. renal	16-67	25-50	25-60
Feocromocitomas	4-58	12-25	10-20
T. o quiste de páncreas	5-70	24-35	35-70
Cistoaden de epidídimo	17-43	14-40	25-60
Cistoaden. lig. ancho	16-46	16-46	10

Modelo de revisión para pacientes con VHL

Las revisiones sirven para mantener en observación a las personas que corren el riesgo de contraer el VHL, pero que aun no presentan síntomas, o que pese a tener el VHL todavía no tienen síntomas en un área específica; los órganos no afectados deben ser examinados de todas maneras.

Quienes se han sometido a las pruebas de ADN y no tienen el gen alterado pueden prescindir de estas revisiones periódicas por completo; asimismo, si una persona que tenga el gen alterado alcanza la edad de 60 años y no presenta síntomas de VHL, ni tiene hijos con la enfermedad puede espaciar sus revisiones y realizarse una

tomografía axial computadorizada (TAC) cada dos años y la resonancia magnética nuclear (RMN) cada tres.

I.- A cualquier edad: se informa a las familias que pueden ponerse en contacto con los laboratorios que efectúan análisis de ADN y están familiarizados con el VHL; si el marcador familiar es detectable el examen de ADN puede identificar aquellos miembros que no están en riesgo y pueden prescindir de los exámenes.

II.- A la concepción: informe a su obstetra del historial familiar de VHL; si la madre tiene la enfermedad debe someterse a un examen genético, puede solicitar que la prueba de VHL se incluya en el conjunto de exámenes realizados.

III.- Desde el nacimiento: informe al pediatra del historial médico de VHL; el pediatra deberá prestar atención a posibles síntomas neurológicos como el nistagmo, el estrabismo, las pupilas blancas u otras manifestaciones que requieran ser interconsultadas con un oftalmólogo.

IV.- Al año de vida: (anualmente) examen del ojo y la retina por oftalmoscopia indirecta por un oftalmólogo experto en el diagnóstico y el tratamiento de las enfermedades de la retina, especialmente en niños con la mutación VHL. El pediatra deberá buscar signos neurológicos, nistagmo, estrabismo, pupilas blancas y anomalías de la tensión arterial.

V.- De dos a 10 años: (anualmente) un pediatra con conocimientos del VHL deberá someter al paciente a un examen físico y neurológico, con especial atención a la tensión arterial, tanto en decúbito supino, como de pie, además de problemas neurológicos antes mencionados.

- Examen del ojo y la pupila con oftalmoscopia por un oftalmólogo familiarizado con el VHL, con una prueba llevada a cabo con dilatación pupilar.
- Prueba de catecolaminas en orina de 24 horas o muestras de sangre.
- Ultrasonografía abdominal a partir de los ocho años o antes.
- RMN o MIBG (gammagrafía con metayodobencilguanidina), prueba para localizar el feocromocitoma una vez que se tienen resultados bioquímicos.
- Evaluación neurológica completa por un otorrinolaringólogo, anualmente si se encuentra pérdida de la audición, tinnitus o vértigos (cada dos o tres años).

VI.- De 11 a 19 años:

(cada seis ó 12 meses)

- Examen del ojo y la retina por un oftalmólogo familiarizado con el VHL, con dilatación pupilar.

(anualmente)

- Examen físico y evaluación neurológica por un médico familiarizado con el VHL, incluye el escroto en los varones.
- Prueba de catecolaminas y metanefrinas en orina de 24 horas.
- RMN abdominal o MIBG, solo si existen anomalías bioquímicas.
- Ultrasonografía abdominal (riñones, páncreas y glándulas adrenales), si son anormales se indica RMN o TAC abdominal, excepto en caso de embarazo.

(cada uno o dos años si existen síntomas)

- RMN de encéfalo y médula espinal con contraste (gadolinio), anualmente, apenas empieza la pubertad o después del embarazo (no durante, excepto en emergencias médicas).

- Evaluación audiológica por un otorrinolaringólogo.

VII.- A partir de 20 años:

(anualmente)

- Examen del ojo y la retina por un oftalmólogo familiarizado, con dilatación pupilar.
 - Ultrasonido abdominal (USA) y por lo menos un TAC abdominal cada dos años para comprobar el estado de los riñones, el páncreas y las glándulas suprarrenales, pero no durante los embarazos. El ultrasonido (US) es particularmente importante para las mujeres durante sus años reproductivos.
 - Examen físico por un médico familiarizado con el VHL.
 - Prueba de catecolaminas y metanefrinas en orinas de 24 horas o muestras de sangre.
 - RMN o MIBG abdominal si se encuentran anormalidades bioquímicas. (cada dos años)
 - RMN (con gadolinio) de encéfalo y médula espinal.
 - Evaluación audiológica por un otorrinolaringólogo.
- Si existe pérdida de la audición, tinnitus y vértigos (o ambos), agregar:
- RMN del conducto auditivo interno para buscar un tumor del saco endolinfático.¹⁰

Cuadro clínico del VHL

Este síndrome presenta una gran variedad clínica y los síntomas dependen del tamaño y localización de los tumores, así tenemos:

- La angiomatosis de la retina puede causar desprendimientos, hemorragias y, eventualmente, pérdida de la visión.^{11,12}
- Los hemangioblastomas del sistema nervioso central producen síntomas diversos como la cefalea, inestabilidad de la marcha, vómitos, alteraciones del equilibrio, así como debilidad de las extremidades.
- Los feocromocitomas pueden ser asintomáticos^{13,14} o producir una gran variedad de síntomas: los más frecuentes son la cefalea, la sudoración, las palpitaciones con taquicardia o sin ella, el nerviosismo, la pérdida de peso, el abdomen doloroso y el dolor torácico, las náuseas, los vómitos, la astenia, la hipertensión arterial, la hipotensión ortostática, la hiperhidrosis y las arritmias. Otros síntomas menos comunes son las alteraciones visuales, la disnea, la parestesia, la polidipsia, la polipnea, los mareos, las crisis de epilepsia tipo gran mal, la palidez, la bradicardia, la hematuria indolora, la disartria y el temblor.^{15,16}

Tratamiento

Actualmente se considera que el tratamiento más eficaz es la prevención de complicaciones relacionadas con los crecimientos tumorales, este enfoque precisa de un diagnóstico presintomático y un seguimiento periódico a lo largo de la vida realizado por un equipo multidisciplinario.

El tratamiento incluye:

1. Información genética.
2. Terapia de láser de los angiomas de la retina.^{16,17}
3. Resección quirúrgica de hemangioblastomas en el SNC.^{18,19}
4. Resección de tumores sólidos y quistes renales.²⁰⁻²²
5. Seguimiento médico y resección quirúrgica de los feocromocitomas, tumores de los islotes pancreáticos o adenocarcinomas del páncreas.^{23,24}

6. Tratamiento médico de los estados depresivos, la ansiedad, la insuficiencia renal, la sordera, la pérdida de la visión o los trastornos neurológicos.²⁵

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Pluta RM, Brian J, Devroom HL, Nguyen T, Oldfield EH. Comparison of anterior and posterior surgical approaches in the treatment of ventral spinal hemangioblastomas in patients with von Hippel-Lindau disease. *J Neurosurg* [serie en Internet]. 2003 [citado 12 May 2009]; 98(1): [aprox. 3 p.]. Disponible en: <http://cat.inist.fr/?aModele=afficheN&cpsidt=14441414>.
2. Miyakis S, Liloglou T, Kearney S, Xinarianos G, Spandidos DA, Field JK. Absence of mutations in the VHL gene but frequent loss of heterozygosity at 3p25-26 in non-small cell lung carcinomas. *Lung Cancer*. 2003 Mar; 39(3): 273-277.
3. Meléndez B, Rodríguez-Perales S, Martínez-Delgado B, Otero I, Robledo M, Martínez-Ramírez A, et al. Molecular study of a new family with hereditary renal cell carcinoma and translocation t (3;8) (p13; q 24.1). *Hum Genet* [serie en Internet]. 2003 Feb [citado 12 May 2009]; 112(1): [aprox. 8 p.]. Disponible en: www.springerlink.com/index/NDKUXMQYFPJNQH3D.pdf.
4. Baghai M, Thompson GB, Young WF, Grant CS, Michels VV, Van Heerden JA. Pheochromocytomas and paragangliomas in von Hippel-Lindau disease: a role for laparoscopic and cortical-sparing surgery. *Arch Surg* [serie en Internet]. 2002 Ene [citado 12 May 2009]; 137(6): [aprox. 3 p.]. Disponible en: <http://cat.inist.fr/?aModele=afficheN&cpsidt=13705852>.
5. Lonser RR, Glenn GM, Walther MC, Chew EY, Libutti SK, Linehan WM, et al. Von Hippel-Lindau disease. *Lancet*. 2003 Jun 14; 361(9374): 2059-2067.
6. Richard S, Graff J, Lindau J, Resche F. Von Hippel-Lindau disease. *Lancet*. 2004; 363: 1231-1234.
7. Wanebo JE, Lonser RR, Glenn GM, Oldfield EH. The natural history of hemangioblastomas of the central nervous system in patients with von Hippel-Lindau disease. *J Neurosurg* [serie en Internet]. 2003 [citado 12 May 2009]; 98(1): [aprox. 3 p.]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12546356>.
8. Yang H, Ivan M, Min JH, Kim WY, Kaelin WG. Analysis of von Hippel-Lindau hereditary cancer syndrome: implications of oxygen sensing. *Methods Enzymol*. 2004; 381: 320-335.
9. El-Sayed YY. Pregnancy and VHL. From his talk at the VHL Conference, Palo Alto, [Internet]. 2001 Jun [citado 15 Sept. 2009]. Disponible en: <http://www.vhl.org/newsletter/vhl2001/01eapreg.php>.
10. Lonser RR, Kim HJ, Butman JA, Vortmeyer AO, Choo DI, Oldfield EH. Tumors of the endolymphatic sac in von Hippel-Lindau Disease. *N Engl J Med* [serie en Internet]. 2004 Jun [citado 12 May 2009]; 350(24): [aprox. 5 p.]. Disponible en: <http://content.nejm.org/cgi/content/full/350/24/2481>.
11. Kuo MT, Kao HK, Tsai MH, Chen YJ, Lin SA. Retinal capillary hemangiomas: clinical manifestations and visual prognosis. *Chang Gung M J*. 2007 Oct; 25(10): 672-82.
12. Dollfus H, Massin P, Taupin P, Nemeth C, Amara S, Giraud S, et al. Retinal hemangioblastomas in von Hippel-Lindau disease: a clinical and molecular study. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2007 Sep; 43(9): 3067-74.
13. Neumann HP, Bausch B, McWhinney SR, Bender BU, Gimm O, Franke G, et al. Germ-line mutations in nonsyndromic pheochromocytoma. *N Engl J Med* [serie en Internet]. 2002 May 9 [citado 12 Jun 2009]; 346(19): [aprox. 3 p.]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12000816>.
14. Arao T, Okada Y, Tanikawa T, Inatomi H, Shuin T, Fujihira T, et al. A case of von Hippel-Lindau diseases with bilateral pheochromocytoma, renal cell carcinoma, pelvic tumour

- spinal hemangioblastomas and primary hyperparathyroidism. *Endocr J*. 2008 Abr; 49(2): 181-8.
15. Eisenhofer G, Walther MM, Huynh TT, Li ST, Branstein SR, Vort Meyer A, et al. Pheochromocytoma in von Hippel-Lindau syndrome and multiple endocrine neoplasia type 2 display distinct biochemical and clinical phenotypes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001 May; 86(5): 1999-2008.
 16. Singh AD, Nouri M, Shields CL, Shield JA, Perez N. Treatment of retinal capillary haemangioma. *Ophthalmol*. 2007 Oct; 109(10): 1799-806.
 17. Farah ME, Nero F, Llofling-Lima AL, Morales PH, Costa RA, Cordillo JA. Transretinal feeder vessel ligation in von Hippel-Lindau disease. *Eur J Ophthalmol*. 2008 Oct-Dec; 11(4): 386-8.
 18. Lonser RR, Weil RJ, Wanebo JE, De Vroom HL, Oldfield EH. Surgical management of spinal cord hemangioblastomas in patients with von Hippel-Lindau disease. *Neurosurg*. 2008 Jan; 98(1): 06-16.
 19. Weil RJ, Lonser RR, De Vroom HL, Wanebo JE, Oldfield EH. Surgical management of brainstem hemangioblastomas in patients with von Hippel-Lindau disease. *J Neurosurg*. 2008 Ene; 98(1): 95-105.
 20. Roy-Choudhury SH, Cast JE, Cooksey G, Puri S, Breen DJ. Early experience with percutaneous radiofrequency ablation of small solid renal masses. *Am J Roentgenol* [serie en Internet]. 2003 [citado 12 May 2009]; 180(4): [aprox. 3 p.]. Disponible en: <http://www.ajronline.org/cgi/content/abstract/180/4/1055>.
 21. Shingleton WB, Sewell PE. Percutaneous renal cryoablation of renal tumor in patients with von Hippel-Lindau disease. *J Urol*. 2007 Mar; 167(3): 1268-70.
 22. Pavlovich CP, Walther MM, Choyke PL, Pautler SE, Chang G, Linehan WM, et al. Percutaneous radiofrequency ablation of small tumor: initial results. *J Urol*. 2007 Aug; 168(2): 660-1.
 23. Hwang JJ, Uchio EM, Pavlovich CP, Pautler SE, Libutti SK, Linehan WM, et al. Surgical management of multi-organ visceral tumor in patient with von Hippel-Lindau disease: a single stage approach. *J Urol*. 2008 Mar; 169(3): 895-8.
 24. Chauveau D, Burckle C, Bérout C, Correas JM, Duclos JM, Michel P, et al. Diagnosis of pheochromocytoma and laparoscopic adrenalectomy in two anephric patients with von Hippel-Lindau disease. *Am J Kidney Dis* [serie en Internet]. 2002 Feb [citado 15 Jun 2009]; 39(2): [aprox. 2 p.]. Disponible en: <http://www.ajkd.org/article/S0272-6386%2802%2933633-3/abstract>.
 25. Aiello LP, George DJ, Cahill MT, Wong JS, Cavallerano J, Hannah AL, et al. Rapid and durable recovery of visual function in a patient with von Hippel-Lindau syndrome after systemic therapy with vascular endothelial growth factor receptor inhibitor Su 5416. *Ophthalmol*. 2008 Sep; 109(9): 1745-51.

DE LOS AUTORES

1. Especialista de I Grado en Cirugía General. Profesor Instructor. Universidad de Ciencias Médicas "Dr. Serafín Ruiz de Zárate Ruiz". E-mail: jorgegj@hamc.vcl.sld.cu.