

GENÉTICA

ENFERMEDAD DE VON HIPPEL LINDAU

Emmanuel Isaac Rojas Barrantes*

SUMMARY

The Von Hippel Lindau disease is a genetic disease caused by the VHL tumor suppressor gene, which has the distinction of affecting multiple organs with tumors malignant syndrome with multiple clinical manifestations, that tests our knowledge and our ability to correlate, within the most common clinical manifestations found the retinal angioma, central nervous system hemangiomas and renal cell cancer, but have been described more than 40 injuries in 14 different organs. The diagnosis involves not only the person who has it, but also the family, which must be studied symptoms

appear or not, following pre-established protocols for the management of this condition. Treatment is complex and multidisciplinary because of the involvement of different organs caused by this disease.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Von Hippel Lindau (VHL) es una rara enfermedad hereditaria, autosómica dominante, causada por mutaciones germinales en el gen supresor del tumor de VHL, que afecta a múltiples órganos, con una expresión variable (3, 6, 9). Aunque el espectro de manifestaciones en órganos es

amplio, las manifestaciones más comunes de la enfermedad de VHL incluyen hemangioblastoma de la retina y el sistema nervioso central, quistes renales y carcinoma renal (3). El Doctor Von Hippel fue el primero en descubrir en 1904 las lesiones retinianas, y la asociación entre lesiones retinianas y las otras manifestaciones del síndrome fue descubierta por el Doctor Lindau en 1927 (Von Hippel, 1904; Lindau, 1927) (10).

EPIDEMIOLOGÍA

La enfermedad posee una incidencia de 1 por cada 36.000 nacidos vivos, la prevalencia es alrededor de 1 en 31.000-53.000

* Médico General. Actualmente trabajando en el Centro Médico Regional INS Ciudad Neilly. Código: 10692. Teléfono celular: 8610-3515. E-mail: Isaac_2galeno@yahoo.es

(3, 10). Aproximadamente la mitad de los casos de VHL son familiares siendo la otra mitad nuevas mutaciones. El 50% de los pacientes presenta solo una característica, y muy pocos el síndrome completo (6). Las manifestaciones más frecuentes son los angiomas retinianos, que afectan al 60-70% de los pacientes y pueden conducir a la ceguera, y los hemangiomas del SNC, también pueden afectar a un 60% de los pacientes y pueden provocar deficiencias neurológicas, los procesos urológicos malignos incluyen carcinoma de células claras, feocromocitomas, cistadenomas epiteliales, estos tumores afectan alrededor de un 40, 18 y 10 %, de los pacientes respectivamente. La media de edad de aparición del carcinoma renal de células claras es de 39 años (10). El 50% de los pacientes presenta solo una característica, y muy pocos el síndrome completo (6).

ETIOLOGIA

Se identificó al cromosoma 3 como el sitio que posee el gen de la enfermedad VHL desde finales de la década de 1970, época en la que se identificaron anomalías cariotípicas del cromosoma 3 en familias con enfermedad de VHL, la región 3p es la que se asocia a pérdida cromosómica en líneas celulares tumorales

de células claras y carcinomas renales esporádicos. Los análisis de ligamientos de miembros afectados y no afectados de una familia con enfermedad de VHL, identificó una pequeña región del cromosoma 3p24, que mostró contener el gen supresor tumoral VHL. El gen supresor tumoral VHL se encuentra alterado en casi el 80% de los carcinomas de células claras esporádicos, actúa como un gen supresor tumoral clásico; la reintroducción del gen en las células renales, inhibe la formación de tumores en ratones desnudos. La proteína VHL forma un complejo estable con la elongina B, la elongina C, la cullina-2 y el rbx-1, este complejo actúa sobre diferentes sustratos para realizar las degradaciones mediadas por ubiquitina. La pérdida de VHL produce la disminución de la degradación de importantes sustratos, de particular importancia aumenta los niveles de HIF- α , que a su vez produce un aumento en la expresión de factores celulares fundamentales para la formación del tumor renal, como el factor del endotelio vascular (VEGF) (angiogénesis), el GLUT 1 (transportador de glucosa), y el factor transformador de crecimiento α (TGF- α) (factor de crecimiento) (10).

MANIFESTACIONES CLINICAS

Sus manifestaciones clínicas son muy diversas y se han descrito más de 40 lesiones en 14 órganos diferentes: hemangiomas capilares retinianos (HCR), hemangioblastomas cerebelosos o medulares, feocromocitomas y carcinomas renales (principal causa de muerte), cistadenomas de epidídimo benignos (pueden provocar infertilidad), paraganglioma adrenal, tumores de células de los islotes pancreáticos, y tumor del saco endolinfático del oído interno (6,9,10). El HCR es con frecuencia la primera manifestación y está presente en el 70% de los pacientes, aumentando su frecuencia con la edad. El HCR puede presentarse aislado o formando parte de la enfermedad de VHL, donde son múltiples en una tercera parte y bilaterales en la mitad. En presencia de antecedentes familiares, la existencia de HCR se considera criterio diagnóstico del síndrome. Las posibles manifestaciones oftalmológicas incluyen también otros hamartomas vasculares y los «vasos gemelos». La alteración de la vía óptica es muy rara, aunque se ha publicado un caso con tumor del nervio óptico (6). Las manifestaciones urológicas como los carcinomas renales a menudo permanecen asintomáticos durante largos intervalos antes del diagnóstico. En los pacientes con VHL, que también desarrollan carcinoma renal, la frecuente

ausencia de síntomas clínicos retrasa la detección temprana, el diagnóstico presintomático durante la investigación tiene el potencial de mejorar los resultados generales (5). El cistadenoma de epidídimo, es un tumor bilateral en el 30% de los casos, histológicamente estas lesiones son difíciles de diferenciar del carcinoma de células renales, y se emplea una técnica inguinal para su resección, cuando llegan lo suficientemente grandes para ser visibles o generen dolor (indicación relativa) (8).

ANATOMIA PATOLOGICA

El hemangioma capilar retiniano típicamente es descrito en el fondo de ojo como una tumoración endofítica, anaranjada, de dos diámetros o más diámetros, de diferente localización en la retina, con vasos nutricios dilatados. En la tomografía de coherencia óptica (OCT) se evidencia edema quístico difuso y en la angiografía (AFG), hiperfluorescencia precoz de la lesión con fuga en tiempos tardíos (6).

DIAGNOSTICO

Los criterios diagnósticos de la enfermedad de von Hippel-Lindau, se dividen en dos, según el paciente cuente o no con historia familiar de la enfermedad. Con historia familiar se requieren

una o más de estas lesiones: HCR, hemangioblastoma SNC, lesiones viscerales (carcinoma renal, feocromocitoma, quistes renales/pancreáticos, tumores de los islotes pancreáticos, paragangliomas, cistoadenomas de epidídimo, tumores del saco endolinfático). Sin historia familiar requiere la presentación de HCR y/o hemangioblastoma del SNC (si sólo se presenta una de estas tumoraciones, es necesaria una segunda lesión visceral) (6).

TRATAMIENTO

El tratamiento de la enfermedad de VHL supone un reto de coordinación interdisciplinario, ya que sus manifestaciones clínicas son tan variadas, que no puede ser manejado por una sola especialidad médica. El Hemangioma de retina ha planteado problemas terapéuticos para los oftalmólogos durante casi un siglo. La radioterapia externa fue el primer método de tratamiento introducido para hemangioma de retina, pero no ha sido perseguido con entusiasmo recientemente, y se posiciona como una terapia de rescate para ser utilizado sólo cuando otras modalidades de tratamiento han fracasado. Las otras modalidades son la crioterapia, fotocoagulación con láser directo, placas de braquiterapia, la termoterapia transpupilar, terapia fotodinámica,

y la inyección intravítrea de anti-factor de crecimiento endotelial vascular (9). El carcinoma renal de células claras y el feocromocitoma tienen potencial maligno por ello deben ser resecados, el carcinoma renal con frecuencia recidiva por ese motivo su tratamiento suele requerir nefrectomías parciales seriadas (10).

RESUMEN

La enfermedad de Von Hippel Lindau, es una enfermedad genética causada por el gen supresor tumoral VHL, la cual tiene la particularidad de afectar múltiples órganos con lesiones tumorales malignas, síndrome con múltiples manifestaciones clínicas, que pone a prueba nuestros conocimientos y nuestra habilidad de correlación; dentro de las manifestaciones clínicas más frecuentes encontramos el angioma retiniano, hemangiomas del sistema nervioso central y el cáncer de células renales, pero se han descrito más de 40 lesiones en 14 órganos diferentes. El diagnóstico implica no solo a la persona que lo padece, sino también a los familiares, los cuales deben ser estudiados presenten o no sintomatología, siguiendo protocolos preestablecidos para el manejo de este padecimiento. El tratamiento es complejo y multidisciplinario debido a el compromiso de diferentes órganos

que produce esta enfermedad.

BIBLIOGRAFÍA

1. Asakawa Takeshi, Esumi Mariko, Endo Sohei, Kida Akinori, Ikeda Minoru. A mutation at IVS1 + 5 of the von Hippel-Lindau gene resulting in intron retention in transcripts is not pathogenic in a patient with a tongue cancer?: case report. *BMC Medical Genetics* 2012, 13:23
2. Benhammou Jihane N, Boris Ronald S, Pacak Karel Pinto, Peter A, Linehan W Marston, Bratslavsky Gennady. Functional and Oncologic Outcomes of Partial Adrenalectomy for Pheochromocytoma in VHL Patients After at Least 5 Years of Follow Up. *Journal Urology* 2010, 184: 1855–1859
3. Bhatt RS, Zurita AJ, O'Neill A, Norden-Zfoni A, Zhang L, Wu HK, et al. Increased mobilisation of circulating endothelial progenitors in von Hippel-Lindau disease and renal cell carcinoma. *British Journal of Cancer* 2011, 105: 112 – 117
4. Jilg C, Neumann H, Glasker S, Schafe O, Ardelt P, Schwardt M, et al. Growth Kinetics in Von Hippel-Lindau-Associated Renal Cell Carcinoma. *Urologia Internationalis* 2012, 88: 71–78
5. Maher Eamonn R, Neumann Hartmut P, Richard Stephane. von Hippel-Lindau disease: A clinical and scientific review. *European Journal of Human Genetics* 2011, 19: 617–623
6. Salazar R, González C, Rozas P, Castro J. Hemangioma capilar retiniano y enfermedad de von Hippel-Lindau: implicaciones diagnósticas y terapéuticas. *Archivos de la sociedad española de oftalmología* 2011, 86: 218-221
7. Takai keisuke, Taniguchi Makoto, Takahashi Hiroshi, Usui Masaaki, Saito Nobuhito. Comparative Analysis of Spinal Hemangioblastomas in Sporadic Disease and Von Hippel-Lindau Syndrome. *Neurol Med Chir* 2010, 50:560-567
8. Tanago Emil A, McAninch Jack W, *Urología general de Smith*, 11ª Edición Bogotá Colombia: El Manual Moderno. 2000: 23
9. Toshihiko Matsuo, Kengo Himeib, Kouichi Ichimura, Hiroyuki Yanaic, Soichiro Nosed, Tetsushige Mimurae, et al. Long-Term Effect of External Beam Radiotherapy of Optic Disc Hemangioma in a Patient with von Hippel-Lindau Disease. *Acta Med. Okayama* 2011, 65: 135-141
10. Wein Alan J, Kavoussi Louis R, Novick Andrew C, Partin Alan W, *Campbell-Walsh Urología*, 9ª Edición Buenos Aires Argentina: Medica Panamericana, 2008: 16
11. Wind Joshua J, Lonser Russell R. Management of von Hippel-Lindau disease-associated CNS lesions. *Expert Reviews* 2011, 11: 1433–1441