



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE  
MÉXICO**  
Facultad de Medicina

Facultad de Medicina



**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y  
NUTRICIÓN SALVADOR ZUBIRÁN**

**TESIS**

**Enfermedad de Von-Hippel Lindau. Serie de casos en el Instituto  
Nacional de Ciencias Médicas Salvador Zubirán.**

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN  
ENDOCRINOLOGÍA**

**PRESENTA**

**JOEL LÓPEZ GUTIÉRREZ**

**DIRECTOR DE TESIS:**

**Dra. Paloma Almeda Valdés**

**MEXICO D.F. 2014**





Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

## AUTORIZACIÓN



**INCMNSZ**  
INSTITUTO NACIONAL  
DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN  
DR. "SALVADOR ZUBIRÁN"  
DIRECCIÓN DE ENSEÑANZA  
México, D.F.

---

Dr. Sergio Ponce de León Rosales  
Director de Enseñanza del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición  
Salvador Zubirán

---

Dr. Paloma Almeda Valdés  
Médico Titular del Departamento de Endocrinología y Metabolismo Instituto  
Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán (INCMNSZ)  
Director de Tesis

---

Dr. Francisco J. Gómez Pérez  
Jefe del departamento de Endocrinología y Metabolismo Instituto Nacional de  
Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán (INCMNSZ)  
Profesor titular del curso y residencia de Endocrinología

## **Agradecimientos**

*A mi familia, mis maestros y a todos mis amigos por las enseñanzas y apoyo brindado durante la carrera.*

**ÍNDICE**

• MARCO TEÓRICO.....	5
• JUSTIFICACIÓN .....	8
• PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	9
• OBJETIVOS.....	10
• PACIENTES Y MÉTODO.....	11
• RESULTADOS .....	15
• DISCUSIÓN .....	17
• CONCLUSIONES .....	23
• BIBLIOGRAFÍA .....	24
• ANEXOS.....	28

## MARCO TEÓRICO

La enfermedad de Von Hippel Lindau (VHL) se hereda mediante un patrón autosómico dominante (1). Esta relacionada con una mutación en gen supresor tumoral VHL, situado en el brazo corto del cromosoma 3p25.3 (1, 2). La mutación de la línea germinal en el gen VHL predispone al desarrollo de varios tumores benignos o malignos y quistes en múltiples órganos. Las personas pueden desarrollar lesiones del sistema nervioso central (SNC) incluyendo cerebelo, médula espinal y tallo cerebral tales como hemangioblastomas supratentoriales, de retina y tumores del saco endolinfático. Otros hallazgos observados incluyen quistes renales, en epidídimo, cistoadenomas, feocromocitomas y carcinomas. La mayoría de los feocromocitomas en la enfermedad de VHL son multicéntricos o bilaterales y aparecen a más temprana edad que en los no portadores de la mutación (3).

La incidencia de VHL es aproximadamente uno en cada 36 000 nacidos vivos (1, 4). Las primeras manifestaciones aparecen a cualquier edad, pero frecuentemente los pacientes presentan el primer hallazgo entre los 20 y 30 años edad. La penetrancia es incompleta pero superior al 90% en los portadores de la mutación. La supervivencia media de los pacientes con la enfermedad era menor de 50 años antes de instaurarse los protocolos actuales de seguimiento, que deben comenzar en la infancia. Las principales causas de muerte son las complicaciones relacionadas con el carcinoma de células renales y hemangioblastomas del SNC. El diagnóstico temprano de las lesiones con estudios de imagen y de laboratorio, la mejoría en el tratamiento y el conocimiento de esta enfermedad han mejorado el pronóstico y reducido las complicaciones relacionadas con los tumores (5, 6).

El diagnóstico de la enfermedad de VHL a menudo se basa en criterios clínicos. Los pacientes con antecedentes familiares y un hemangioblastoma del SNC (incluyendo de retina), feocromocitoma o carcinoma renal de células claras son compatibles con esta enfermedad. En aquellos que no tienen antecedentes familiares para hacer el diagnóstico, deben tener dos o más hemangioblastomas del SNC o un hemangioblastoma del SNC y un tumor visceral (con la excepción de quistes de epidídimo y renales, que son frecuentes en la población general) (1, 2, 4, 7).

En familias afectadas se han determinado correlaciones específicas entre genotipo y fenotipo. Actualmente se reconocen varios fenotipos de VHL, proporcionando información útil para detectar y aconsejar a los individuos afectados. En el VHL tipo 1 las familias tienen un riesgo muy reducido de feocromocitomas, pero pueden desarrollar todos los otros tipos de tumores asociados con la enfermedad. El VHL tipo 2 incluye a familias que tienen feocromocitoma, pero tienen ya sea bajo riesgo (tipo 2A) o alto riesgo (tipo 2B) para presentar carcinomas de células renales. Finalmente, el VHL tipo 2C sólo presenta feocromocitomas sin otras neoplasias (1, 15).

Según la hipótesis de Knudson, para que se exprese el fenotipo de la enfermedad, es necesario que el individuo sea portador de la mutación germinal en uno de los alelos y posteriormente presente una segunda mutación somática. La mayoría de los afectados por el síndrome (80%) son debido a una mutación constitutiva del gen VHL, heredada por el progenitor, mientras que las mutaciones *de novo* son responsables del 20% de los casos de la enfermedad de VHL (1, 8, 9).

El reto diagnóstico surge cuando el paciente es el primer caso dentro de la familia (mutación *de novo*). La mutación puede presentarse como un mosaicismo (es decir, algunos, pero no todos los tejidos llevan la mutación), por lo tanto, estos pacientes pueden presentar signos clínicos de la enfermedad pero con resultado genético negativo, debido a que la mutación de VHL no se encuentra en los leucocitos periféricos (1, 2, 10). Mientras más temprano se presenta la mutación en la embriogénesis, son más numerosas y variadas las células afectadas. El mosaicismo puede ocurrir con un gen mutado en un solo tejido somático, en un solo tejido germinal o en ambos. Los riesgos para portadores de una nueva mutación y sus descendientes son diferentes en estas circunstancias (1, 2, 11).

Los avances en el análisis genético han mejorado la detección de mutaciones en leucocitos de sangre periférica del 75% a casi el 100%. En 1996, se habían reportado más de 137 mutaciones germinales intragénicas en familias afectadas con VHL en América del Norte, Europa y Japón (1, 2, 11). Las mutaciones en VHL incluyen mutaciones sin sentido, con sentido erróneo, microdeleciones, inserciones, eliminación o mutaciones de empalme (12).

El análisis del ADN y la identificación de los portadores para su seguimiento desde temprana edad son la mejor medida de prevención de las complicaciones. Debe realizarse paralelamente un estudio del árbol genealógico familiar. Aquellos miembros de la familia en quienes se compruebe que no son portadores de la mutación no precisan someterse a ningún otro tipo de pruebas (12, 13).

Debido a la naturaleza diversa y progresiva, con alta morbilidad, mortalidad y asociada a una alta frecuencia de neoplasias múltiples en diversos órganos, se requiere un equipo multidisciplinario para la evaluación óptima y el tratamiento de estos pacientes. La evaluación completa, seriada y el seguimiento son esenciales para la atención adecuada de estos pacientes (14,15).



## **JUSTIFICACIÓN**

Existe poca información sobre la enfermedad de VHL en pacientes Mexicanos. En nuestro Instituto existen individuos en tratamiento con este padecimiento, sin embargo, se conoce poco acerca de las características clínicas y la evolución de estos casos. El presente estudio permitirá conocer las características de los casos con VHL en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán (INCMNSZ).

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

Se cuenta con información escasa sobre la enfermedad de VHL en la población Mexicana. No contamos con los datos referentes a la experiencia sobre la enfermedad de VHL en el INCMNSZ.

## OBJETIVOS

### OBJETIVO GENERAL

1. Describir las características clínicas, tratamiento y evolución de pacientes con enfermedad de VHL tratados en el INCMNZS entre enero de 2000 y diciembre de 2013.

### OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Describir las características generales de los pacientes con VHL: edad, género, edad al diagnóstico.
2. Describir los tumores presentes en pacientes con VHL.
3. Describir el tipo de VHL mas frecuente en la población.
4. Describir las mutaciones en VHL en el INCMNSZ.
5. Describir el tratamiento en pacientes con VHL.
6. Describir la evolución en pacientes con VHL.
7. Describir el número de familiares afectados.

## PACIENTES Y MÉTODOS

### DISEÑO DEL ESTUDIO

Se trata de un estudio observacional, transversal, descriptivo y retrolectivo.

### MÉTODOS

Revisión retrolectiva de expedientes del archivo clínico del INCMNSZ entre enero del 2000 y diciembre de 2013 con diagnóstico de enfermedad de VHL. Se realizó la búsqueda con las siguientes claves CIE de diagnósticos:

- feocromocitoma (C741, D350)
- Von Hippel Lindau (Q858)
- hemangioblastoma (D18.0)

La búsqueda se complementó con búsqueda de feocromocitomas en los archivos de Patología del INCMNSZ.

Una vez que se confirmó la inclusión de los casos, se realizó la revisión de expedientes (notas médicas, estudios de laboratorio y gabinete) para la obtención de las variables de interés.

### CRITERIOS DE INCLUSIÓN

1. Pacientes con diagnóstico de enfermedad de VHL diagnosticados dentro del período de 2000 a 2013.
2. Ambos géneros.
3. Diagnóstico clínico, por imagen o genético de VHL como se muestra en la tabla 1.

Tabla 1. Clasificación de la enfermedad de VHL

Tumor	Tipo 1	Tipo 2A	Tipo 2B	Tipo 2C
Feocromocitoma	-	+	+	+
Hemangioblastoma SNC	+	+	+	-
Hemangioblastoma retinal	+	+	+	-
Tumor saco endolinfático	+	+	+	-
Carcinoma de células renales	+	-	+	-
Tumor pancreático	+	-	+	-

### CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

1. Diagnóstico no compatible con enfermedad de VHL
2. Datos incompletos en el expediente clínico que no permitan el análisis del caso

### TAMAÑO DE LA MUESTRA

Se incluirán todos los pacientes con diagnóstico de VHL identificados a partir del enero del 2000 a diciembre de 2013.

### ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Las variables se analizarán con prueba de Shapiro-Wilk para evaluar su distribución. De acuerdo a la misma se describirán utilizando promedios y desviación estándar o mediana e intervalo intercuartilar. Las variables categóricas serán presentadas como frecuencias y porcentajes. Se utilizará el programa de estadística SPSS versión 21.

### DEFINICIÓN DE LAS VARIABLES

1. Edad: se medirá en años cumplidos desde el nacimiento hasta la última evaluación clínica.

2. Edad al diagnóstico: se medirá en años cumplidos desde el nacimiento a la fecha de diagnóstico de los síntomas de la enfermedad de VHL.
3. Género: hombre o mujer
4. Manifestación clínica: signos y síntomas secundarios a la enfermedad de VHL.
5. Feocromocitoma: tumor de la glándula suprarrenal, derivado de las células cromafines, que produce una secreción aumentada y no regulada de catecolaminas. Puede presentarse como uno solo tumor o múltiples tumores.
6. Hemangioblastoma: son tumores generalmente benignos de los vasos sanguíneos del cerebro, cerebelo, medula espinal o de la retina.
7. Cáncer de células renales: neoplasia de comportamiento maligno que se desarrolla en el tejido renal.
8. Quiste: es una bolsa cerrada con una membrana propia que se desarrolla anormalmente en una cavidad o estructura del cuerpo (páncreas, riñón, testículo, ovario, encéfalo, etc.).
9. Mutación: Es una alteración o cambio de la información genética del ADN, que se puede transmitir o heredar a la descendencia. Se identifica mediante estudio de secuenciación del ADN.
10. Estudio genético familiar: familiograma en los pacientes portadores y familiares afectados por la enfermedad de VHL
11. Recurrencia: reaparición de los síntomas de una enfermedad tras un periodo de ausencia de los mismos o de una curación.

## **CONSIDERACIONES ÉTICAS**

Dado que únicamente se realizó revisión de expedientes clínicos, este estudio no implica riesgos para los pacientes incluidos y por tal motivo no fue necesaria la obtención del consentimiento informado. Se protege en todo momento la confidencialidad de la información evitando el uso de datos personales.

## RESULTADOS

### CARACTERÍSTICAS GENERALES

Se incluyeron 19 pacientes con VHL, de acuerdo al genero son 4 hombres (21%) y 15 mujeres (78%) (Figura 1). La edad media al diagnóstico fue de 25 años con un rango de edad de 10 a 43 años.

Las primeras manifestaciones clínicas fueron (en orden de frecuencia):

1. Hemangioblastoma cerebral: 8 (42.1%)
2. Feocromocitoma: 4 (21.1%)
3. Detección por antecedentes heredofamiliares: 3 (15.3%)
4. Hemangioblastoma de retina: 2 (10.5%)
5. Cáncer renal: 1 (5.3 %)
6. Quistes pancreáticos 1 (5.3%)

Sin embargo, durante el seguimiento de los casos hubo desarrollo de manifestaciones adicionales. En la tabla 2 y figura 2 se presentan las manifestaciones hasta la última fecha de seguimiento de los casos.

Tabla 2. Manifestaciones clínicas de pacientes con enfermedad de VHL

Manifestación	Número (%)
Hemangioblastomas	13 (68.4)
Quistes pancreáticos	13 (68.4)
Cáncer renal	9 (47.4)
Feocromocitoma	8 (42.1)
Hemangioblastoma de retina	6 (31.6)
Paraganglioma	1 (5.3)
Angioma intestinal	1 (5.3)
Quiste ovárico	1 (5.3)

Dos de los ocho casos con feocromocitoma fueron bilaterales.

El fenotipo más frecuente en la población es el tipo 1 (63.1%), seguido por el tipo 2B (15.7%) y finalmente con igual frecuencia el tipo 2A (10.5%) y tipo 2C (10.5%) (Figura 3).



De 19 pacientes incluidos en esta serie a 15 (78.9%) se les realizó estudio genético. Las mutaciones más frecuentemente encontradas se localizaron en tres pacientes en el exón 3 y en dos en el exón 1. En dos de los pacientes en quienes se realizó estudio genético no se detectaron mutaciones para VHL. En 8 paciente se desconoce la mutación detectada.

Como se muestra en la tabla 3, en el estudio familiar en 4 de 19 pacientes no se documentó antecedente familiar de VHL y el mayor número de familiares afectados fue de 11.

Tabla 3. Número de familiares afectados en pacientes con VHL

Número de familiares	Frecuencia (%)
0	4 (21.1)
1	6 (31.6)
2	2 (10.5)
3	3 (15.8)
4	1 (5.2)
6	1 (5.3)
8	1 (5.3)
11	1 (5.3)

El tratamiento recibido por estos pacientes en orden de frecuencia fue:

1. Resección de tumor cerebral: 11 (57.9%)
2. Nefrectomía: 9 (47.4%)
3. Fotocoagulación láser en retina: 3 (15.8%)
4. Adrenalectomía: 4 (21.1%)
5. Radioterapia: 2 (10.5%)
6. Derivación ventrículo peritoneal: 2 (10.5%)

Durante el seguimiento se identificaron tres defunciones (15.8%) por complicaciones de la enfermedad.

## DISCUSION

La enfermedad de von Hippel-Lindau es una enfermedad con patrón de herencia autosómica dominante, ocasionada por la mutación del gen oncosupresor VHL localizado en el brazo corto del cromosoma 3. Esta mutación predispone al desarrollo de tumores en diferentes órganos: hemangioblastomas en el SNC y retina, carcinoma renal de células claras, feocromocitomas, tumores neuroendócrinos pancreáticos, tumores de saco endolinfático, cistoadenomas en epidídimo y anexos femeninos y quistes. La prevalencia aproximada es de menos 1/36,000 (1, 2, 23).

Los datos obtenidos en esta serie concuerdan con lo publicado hasta el momento en relación con la presentación y evolución típica de la enfermedad. La secuencia de la presentación de las manifestaciones fue uniforme entre los casos, como se ha descrito en la literatura (17, 23).

En nuestra serie los tumores en SNC (hemangioblastomas) fueron la manifestación clínica más frecuente, presentándose en el 42.1% de los casos. Estas lesiones se han reportado en el 60 al 80% de todos los pacientes afectados por la enfermedad de VHL, con una presentación a los 33 años aproximadamente. Estos tumores aunque son benignos, son una causa importante de morbimortalidad. Pueden desarrollarse en cualquier lugar del SNC, con predilección en cerebelo y médula espinal, siguiendo en frecuencia el tallo cerebral y raíces nerviosas lumbo-sacras. Los síntomas relacionados a los hemangioblastomas dependen de la localización, del tamaño del tumor y la presencia de edema cerebral asociado. El tratamiento puede realizarse con resección quirúrgica completa, en nuestra serie la resección quirúrgica se realizó en el 84.6% de los casos con hemangioblastoma en SNC. Otros tratamientos empleados son la radioterapia, sobre todo en aquellos tumores menores de 3 cm y asociados a lesiones quísticas que pueden responder a la radioterapia. En nuestra serie este tratamiento se empleó en el 15.4% de los casos de pacientes afectados. (10, 17,19, 28, 29)

El feocromocitoma es una neoplasia suprarrenal productora de catecolaminas. La edad media de presentación es a los 30 años. Ha sido descrita asociada con la enfermedad de VHL en 10 a 25% de los casos (1,2). En la serie presentada, el

feocromocitoma fue la segunda manifestación más frecuente, encontrándose en el 21% de los casos. Los feocromocitomas en la enfermedad de VHL suelen ser múltiples y bilaterales (11). En los pacientes con VHL y feocromocitoma, el 25% fueron bilaterales, semejante a series ya publicadas. Además, en algunos pacientes los feocromocitomas es la única manifestación de la enfermedad (tipo 2C). En esta serie el porcentaje de pacientes con este subtipo fue 10.5%. Los síntomas clínicos de feocromocitomas pueden presentarse antes de la edad de 10 años e incluyen principalmente hipertensión arterial intermitente o sostenida, palpitaciones, taquicardia, cefalea, diaforesis episódica, palidez y náuseas. Sin embargo, Walther y colaboradores señalaron que en 13 de 37 pacientes con diagnóstico reciente de VHL identificados mediante tamizaje no tenían síntomas (33). Debido a la aparición precoz de estos tumores y la frecuente ausencia de signos y síntomas, la detección de los valores de catecolaminas se debe comenzar aproximadamente a la edad de 2 años, sobre todo en pacientes que tienen una historia familiar de feocromocitomas. El manejo perioperatorio de los pacientes con la enfermedad de VHL debe de incluir una evaluación general antes de cualquier procedimiento quirúrgico. La detección preoperatoria de feocromocitomas ocultos es especialmente importante debido al riesgo potencial de una crisis hipertensiva en el perioperatorio. El tratamiento de feocromocitomas es la adrenalectomía (preferiblemente por vía laparoscópica). En esta serie la adrenalectomía se realizó en el 50% de los casos con feocromocitoma. En la enfermedad de VHL se han reportado tasas de recurrencia de los feocromocitomas entre el 11 al 16.6% (25, 27), sin embargo, la recidiva en nuestra serie se reportó en el 25%. Durante el seguimiento el porcentaje de feocromocitomas aumentó del 21.1% al 32.1%, a pesar de que en algunos pacientes no se realizó tamizaje contrariamente a las recomendaciones (8, 18, 20).

Los hemangioblastomas de retina (angiomas de retina) son uno de los tumores mas frecuentes en la enfermedad de VHL y se observan en el 60% (49-85%) de los pacientes. Surgen en la periferia y/o cerca del disco óptico. A menudo son multifocales y bilaterales (50%). La edad media de presentación es a los 25 años pero en el 5% de los pacientes pueden presentarse antes de los 10 años. En nuestra serie se reportaron inicialmente en el 10.5% de los casos y al seguimiento en el 31.6%, probablemente este porcentaje es menor a la

prevalencia real, ya que no todos los pacientes contaron con evaluación oftalmológica. Los angiomas de retina son asintomáticos en etapas iniciales y son detectables con exploración de fondo ocular. A pesar de ser asintomáticos pueden evolucionar con pérdida parcial o total de la visión, por desprendimiento o tracción de la retina. Los exámenes de detección se deben realizar por lo menos una vez al año con estudio de fondo ocular con dilatación pupilar, así como con apoyo de procedimientos de angiografía con fluoresceína. La mayoría de los tumores de retina responden a fotocoagulación con láser o vitrectomía, en pacientes con tracción o desprendimiento de retina. En nuestra serie la fotocoagulación se realizó en el 50% de los casos con la finalidad de prevenir la pérdida de visión (32).

El cáncer renal de células claras es uno de los tumores que se asocia con más frecuencia a VHL y es la causa primaria de cáncer renal hereditario, generalmente son tumores múltiples y bilaterales (16). Estos tumores se observan en 24 a 45% de los pacientes. La adición de quistes renales aumenta el hallazgo de lesiones renales en el 60% de los casos de enfermedad de VHL. La edad media de presentación es a los 39 años. En nuestra serie se reportó como manifestación inicial en el 5.3%. Los resultados de una investigación de 228 lesiones renales en 28 pacientes, seguidos durante al menos 1 año, mostró que la transición de un quiste de una lesión sólida es rara. Sin embargo, las lesiones quísticas y sólidas pueden contener tejido neoplásico. Los carcinomas de células renales suelen permanecer asintomáticos durante largos periodos, por lo tanto, la realización de imágenes seriadas de los riñones es útil para el diagnóstico temprano. Durante el seguimiento, 47.4% de los pacientes desarrolló carcinoma de células claras renales. Los casos más avanzados con estas neoplasias se pueden presentar con hematuria, dolor en el flanco o una masa en flanco. Los quistes renales en la enfermedad de VHL son típicamente asintomáticos y rara vez necesitan tratamiento. Sin embargo, los quistes complejos requieren un seguimiento, ya que a menudo albergan componentes sólidos de carcinoma de células renales. Debido a la frecuente ausencia de síntomas clínicos iniciales y la importancia de la detección temprana, el diagnóstico presintomático durante el seguimiento el estudio de tomografía abdominal con contraste es el estándar para la detección de la afectación renal y permiten la monitorización seriada de detección de estas lesiones. Se

recomienda el estudio de imagen con cortes de en 3-5 mm, antes y después de la inyección intravenosa del medio de contraste. El tratamiento establecido en nuestra serie se fue nefrectomía en el 47.4% de los casos (22, 28).

Las lesiones pancreáticas descritas en el VHL se describen en el 35-70%, la mayoría corresponde a quistes serosos, seguida de los cistadenomas serosos con una prevalencia del 17-56%. En general, 17% de los pacientes tienen un tumor neuroendocrino pancreático (9). La edad media de presentación para los tumores neuroendocrinos es de 35 años y para los quistes pancreáticos es de 37 años. Los quistes pancreáticos en esta enfermedad generalmente son asintomáticos y no requieren tratamiento, la mayoría de estos no son funcionales, por lo tanto, a menudo son clínicamente silentes y los estudios de imagen de rutina en individuos asintomáticos son importantes para el diagnóstico. En nuestra serie las lesiones pancreáticas como manifestación inicial fueron del 5.3%, alcanzando durante el seguimiento el 68.4%. El tratamiento en estas lesiones es resección quirúrgica y el enfoque específico se determina por la ubicación y el tamaño del tumor (9). En nuestra serie estas lesiones descritas solo ameritaron vigilancia y tratamiento conservador.

La prevalencia de los paragangliomas parasimpáticos en la enfermedad de VHL muy baja (30), por lo cual no se realiza la búsqueda sistemática de estos tumores en pacientes con síndrome de VHL. En nuestra serie en un paciente (5.3%) se documentó la presencia de un paraganglioma.

La correlación genotipo-fenotipo más frecuente en la nuestra población es el Tipo 1 (63.1%) por lo tanto estos pacientes tienen un riesgo muy reducido de desarrollar feocromocitomas, pero pueden desarrollar todos los otros tipos de tumores asociados con la enfermedad, y se caracterizan por presentar mutaciones de exones por truncamiento y de lesiones. Los otros subtipos presentes son el tipo 2A, (10.5%) Tipo 2B (15.7%), tipo 2C (10.5%).

Otras manifestaciones típicas de VHL en otras series no aparecen comúnmente en informes médicos. Estos tumores son poco frecuentes en la población general, pero se asocian frecuentemente con enfermedad de VHL. En estudios de IRM reveló evidencia de estos tumores en el 11% de los pacientes (15 tumores en 13 de los 121 pacientes evaluados, con una edad media de presentación de 22 años). La enfermedad de VHL es la única condición asociada con tumores del saco endolinfático bilaterales (1, 2, 35). Es difícil

estimar la frecuencia de tumor de saco endolinfático, quistes de epidídimo (14%) o en anexos femeninos en pacientes asintomáticos, sin embargo en nuestra serie presentada se documentó quistes ováricos en el 5.3%, no en nuestra serie no se documentan de lesiones en epidídimo en la población del género masculino.

En la base de los datos de mutaciones del Genoma Humano se reporta que actualmente existen más de 300 mutaciones en el gen VHL (<http://archive.uwcm.ac.uk/uwcm/mg/search/120488.html>). Estas incluyen, entre otras, 164 mutaciones sin sentido. La mayoría de estas mutaciones tienen consecuencias funcionales deletéreas sobre la proteína VHL (pVHL) y dan lugar a una pérdida de la inhibición de la H1F1 (factor inducible por hipoxia 1). Esto, a su vez, se traduce en la proliferación celular y el desarrollo de los tumores asociados con VHL tipo 1. Otras mutaciones, sustituciones predominantemente missense, dan lugar a la retención parcial de la función de la proteína VHL que conservan la inhibición de la H1F1, pero están asociados con la proliferación de las células simpáticas adrenales y en última instancia, resultar en el desarrollo de los feocromocitomas (tipo VHL 2). En esta serie el 42.1% (8 de 19 pacientes) se les realizó mutación reportándose con más frecuencia en el exón 3. En algunas series la mutación del exón 3 representó el 43% y el 62% de las mutaciones responsable de la VHL tipo 2. En 4 de 19 (21%) de los pacientes afectados con estudio genético en nuestra serie no tenían antecedentes familiares y probablemente con toda seguridad, se deben a una mutación de novo durante la embriogénesis, porcentaje ya reportado en otros estudios publicados (1, 2, 4, 14, 18, 21, 22).

La enfermedad de VHL en nuestra serie sigue una evolución similar a la descrita en otras series de la literatura (19). El diagnóstico en algunos casos es tardío por desconocimiento de la misma, y no se han relacionado entre sí los casos familiares, hasta años después del primer síntoma. El diagnóstico de enfermedad de von Hippel-Lindau no suele hacerse en un primer momento, pues no suele considerar el síndrome en pacientes con hemangioblastoma del SNC a pesar de que alrededor de un 30% lo tienen. Un alto porcentaje de hemangioblastomas en menores de 30 años se asocia a VHL (60% en la serie de Richard y cols., 1994). Gläsker y cols. recomiendan análisis del ADN en todo paciente con hemangioblastomas del SNC.

## CONCLUSIONES

La mayoría de los pacientes son seguidos en diferentes servicios sin una coordinación entre ellos y sin un protocolo de seguimiento, lo que puede estar condicionando en gran medida la morbimortalidad. Llama la atención que la sintomatología a la que más cuidados se le presta es aquella que no condiciona la supervivencia del paciente. A la vista de los trabajos publicados, podemos concluir que muchos de los casos que se están tratando actualmente como formas esporádicas de hemangioblastoma, feocromocitoma, cáncer renal, podrían ser en realidad manifestaciones de una enfermedad de VHL no diagnosticada. Los servicios de Neurocirugía, Oftalmología y endocrinología tienen una especial responsabilidad en el diagnóstico inicial de estos pacientes.

Los nuevos conocimientos sobre los mecanismos subyacentes de la formación de tumores, un mayor conocimiento de la historia natural de las diversas lesiones asociadas con la enfermedad de von Hippel-Lindau, y los estudios de diagnóstico más precisos (laboratorio e imagen) debe conducir a una mejor calidad de vida y prolongar la esperanza de vida de los individuos afectados. Las diversas alteraciones multisistémicas de esta enfermedad requieren de una planificación cuidadosa, selectiva y coordinada para determinar el tratamiento de las lesiones individuales que proporcionarán la mejor calidad a largo plazo de estos pacientes.

**BIBLIOGRAFIA**

1. Lonser RR, Glenn GM, Walther M, Chew EY, et al. Von Hippel-Lindau disease. *Lancet* 2003; 361: 2059–67.
2. Richard S, Graf J, Lindau J, Resche. Von Hippel Lindau disease. *Lancet* 2004; 363: 1231-1234.
3. Hani B, Libutti S, Richard A, et al. Neuroendocrine Tumors of the Pancreas in Von Hippel-Lindau Disease: spectrum of appearances at CT and MR Imaging with Histopatologic Comparasion. *Radiology*. 2002; 751-758
4. Iliopoulos O, Kaelin WG. The molecular basis of von Hippel Lindau disease. *Molecular Medicine* 1997; 3: 280-293.
5. Kaelin WG. The von Hippel-Lindau Gene, Kidney Cancer, and Oxygen Sensing. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 2703–2711.
6. Boedeker C, Erlic Z, Richard S, Kontny K, et al. Head and Neck Paragangliomas in Von Hippel-Lindau Disease and Multiple Endocrine Neoplasia Type 2. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009; 94:1938 –1944.
7. Tamura K, Nishimori I, Ito T, et al. Diagnosis and management of pancreatic neuroendocrine tumor in von Hippel-Lindau disease. *World J Gastroenterol*, 2010; 28; 6: 4515-4518.
8. Hes FJ, Hoppener O, Lips C, et al. Pheochromocytoma in Von Hippel-Lindau Disease, *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2003; 88: 969–974.
9. Hough D, Stephens D, Johnson C. Pancreatic Lesions in von Hippel-Lindau Disease: Prevalence, Clinical Significance, and CT Findings. *JAR*, 1994; 162: 1091-1094.
10. Wind JJ, Lonser RR. Management of von Hippel–Lindau disease-associated CNS lesions. *Expert Rev. Neurother*. 2011; 11: 1433-1444.
11. Woodward E, Maher E. Von Hippel-Lindau disease and endocrine tumour susceptibility. *Endocrine-Related Cancer* 2006; 13: 415–425.
12. Maher E, Hartmut H, Neumann H, Richard S. Von Hippel–Lindau disease: A clinical and scientific review. *European Journal of Human Genetics* 2011; 19: 617–623.
13. Gaal J, Nederveen F, Erilic Z, et al. Parasympathetic Paragangliomas Are Part of the Von Hippel-Lindau Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*, 2009;



94: 4367– 4371.

14. Sansó G, Garcia M, Levin G, Barontini M. Familial Isolated Pheochromocytoma Presenting a New Mutation in the von Hippel–Lindau Gene, *AJH* 2004; 17:1107–1111.
15. Schreinemaker J, Zonnenberg B, Höppener J, et al. A patient with bilateral pheochromocytoma as part of a Von Hippel-Lindau (VHL) syndrome type 2C. *World Journal of Surgical Oncology* 2007, 5:112: 1-6.
16. Kaelin WG. The Von Hippel-lindau tumor suppressor protein and kidney cancer. *Medicina* 2007; 67 (Supl. II): 6-10.
17. Neumann HPH, Eggert HR, Scheremet R, et al. Schumacher. Central nervous system lesion in Von Hippel-Linda syndrome. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* 1992; 55: 898-901.
18. Cruz J, Fernandes J, Clara, Conde S. Molecular Analysis of the Von Hippel-Lindau (VHL) Gene in a Family with Non-Syndromic Pheochromocytoma: The Importance of Genetic Testing. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2007; 51: 1463-1467.
19. Slater A, Moore N. Huson S. The Natural History of Cerebellar Hemangioblastomas in von Hippel-Lindau Disease. *AJNR Am J Neuroradiol* 2003; 24:1570–1574.
20. Eisenhofer G, Walther M, Huynh T, et al. Pheochromocytomas in Von Hippel-Lindau Syndrome and Multiple Endocrine Neoplasia Type 2 Display Distinct Biochemical and Clinical Phenotypes. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 1999–2008.
21. Sgambati MT, Stolle C, Choyke PL, Walther MM, et al. Mosaicism in von Hippel–Lindau Disease: Lessons from Kindreds with Germline Mutations Identified in Offspring with Mosaic Parents. *Am. J. Hum. Genet.* 2000, 66: 84–91.
22. Sufan R. Jewett M, Ohh M. The role of von Hippel-Lindau tumor suppressor protein and hypoxia in renal clear cell carcinoma. *Am J Physiol Renal Physiol* 2004; 287: F1–F6.
23. Villar K. Descripción de la enfermedad de von Hippel-Lindau en tres familias españolas, *An. Med. linternas.* 2002; 19: 352-356
24. Amar L, Servais A, Gimenez-Roqueplo A, et al. Year of Diagnosis Features at Presentation, and Risk of Recurrence in Patients with

- Pheochromocytoma or Secreting Paraganglioma. *J Clin Endol Metab* 2005, 90:2110–2116.
25. YiP L, Lee J, Shapiro S, et al. Surgical Management of Hereditary Pheochromocytoma. *J Am Coll Surg* 2004; 198: 525–535.
  26. Chen F, Slife L, Kishida T, Mulvihill J, et al. Genotype-phenotype correlation in von Hippel-Lindau disease: identification of mutation associated with VHL type 2. *Med Genet* 1996; 33:716-717.
  27. Benhammou J, Boris R, Pacak K, et al. Functional and Oncologic Outcomes of Partial Adrenalectomy for Pheochromocytoma in VHL Patients After at Least 5 Years of Follow Up, *J Urol.* 2010 ; 184: 1855–1859.
  28. Butman J, Linehan W, Lonser RR. Neurologic manifestations of Von Hippel-Lindau disease. Grand Rounds at the Clinical Center of the National Institutes of Health. *JAMA* 2008; 17; 300: 1334–1342.
  29. Asthagiri A, Mehta G, Zach L, et al. Prospective evaluation of radiosurgery for hemangioblastomas in von Hippel–Lindau disease. *Neuro-Oncology* 2010; 12: 80–86.
  30. Poulsen MLM, Budtz J, Bisgaard ML. Surveillance in von Hippel-Lindau disease (vHL). *Clin Genet* 2010; 77: 49-59.
  31. Walther, Choyke, Glenn, et al. Renal cancer in families with hereditary renal cancer: prospective analysis of a tumor size threshold for renal parenchymal sparing surgery. *J Urol* 1999; 161:1475–9.
  32. Chan CC, Collins A, Chew E. Molecular Pathology of eyes with von Hippel–Lindau (VHL) disease a Review. *Retina* 2007; 27: 1–7.
  33. Goldstein R, O’Neill J, Hocomb G, Morgan W, et col. Clinical Experience Over 48 Years With Pheochromocytoma. *Annals of Surgery* 1999: 229; 755-766.
  34. Webster A, Richards F, MacRonald F et al. An Analysis of Phenotypic Variation in the Familial Cancer Syndrome von Hippel–Lindau Disease: Evidence for Modifier Effects. *Am. J. Hum. Genet.* 1998; 63:1025–1035.
  35. Lonser RR, Kim HJ , Butman J, et al. Tumors of the Endolymphatic Sac in von Hippel–Lindau Disease, *N Engl J Med* 2004; 350:2481-2486.

Figura 1. Distribución por género de los pacientes

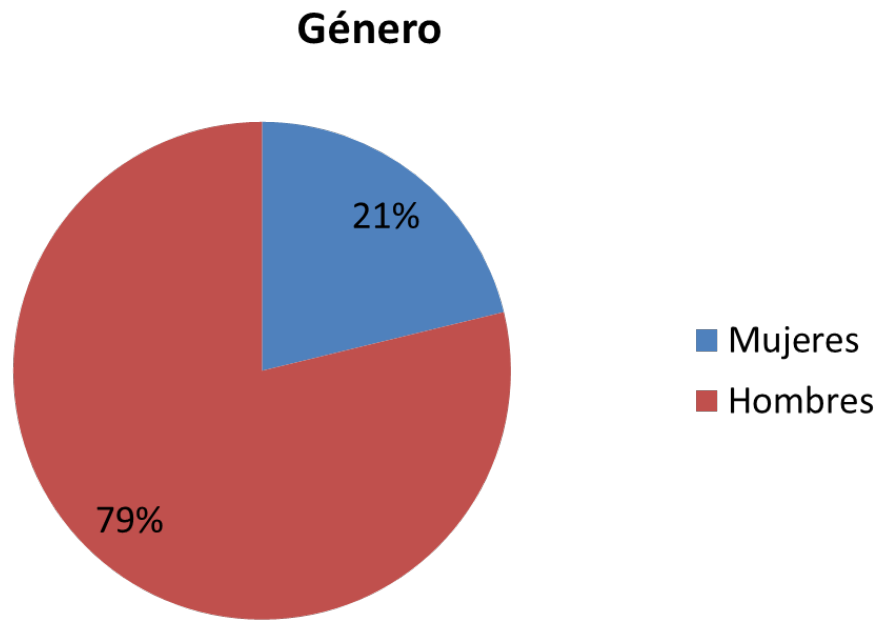
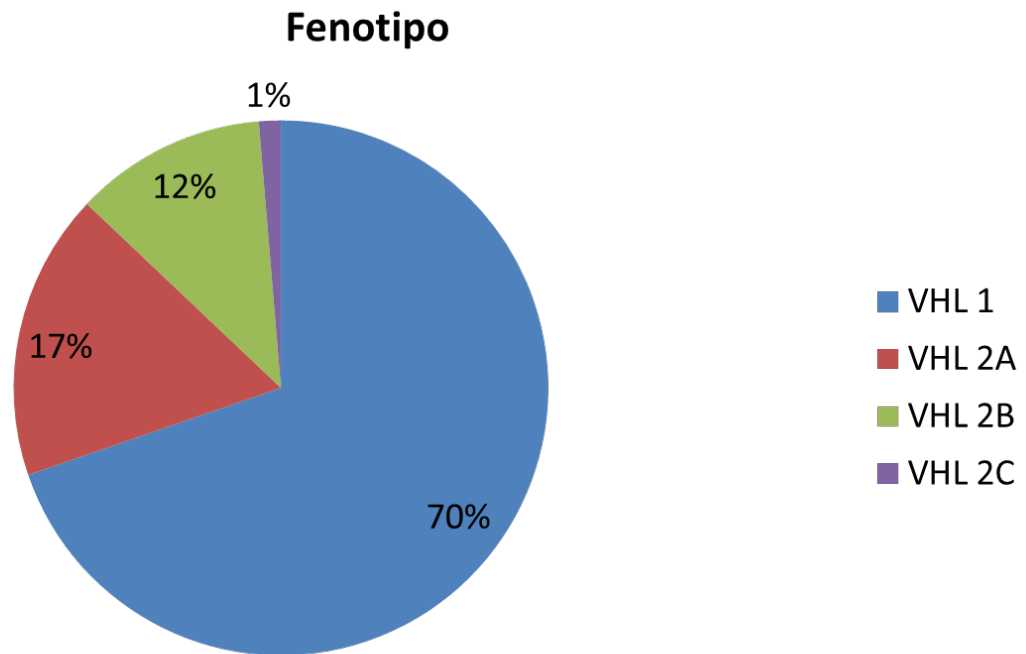


Figura 2. Manifestaciones clínicas de los pacientes al seguimiento



Figura 3. Fenotipo de la enfermedad en los pacientes estudiados



## Anexo 1. Hoja de recolección de datos

NOMBRE: \_\_\_\_\_

N DE REGISTRO \_\_\_\_\_ GENERO M( ) O F( )

EDAD \_\_\_\_\_

AÑOS DE DIAGNOSTICO GENETICO DE VHL \_\_\_\_\_

MUTACION GENETICA ENCONTRADA \_\_\_\_\_

## GENERALIDADES CLINICAS

## MANIFESTACION INICIAL

## TRATAMIENTO DE MANIFESTACION INICIAL

## OTRAS ALTERACIONES

- FEOCROMOCITOMA SI ( ) NO ( ) AÑO DE PREST. \_\_\_\_\_
- TUMORES PANCREATICOS SI ( ) NO ( ) AÑO DE PREST. \_\_\_\_\_
- HEMANGIOBLASTOMA CRANEOESPINAL SI ( ) NO ( ) AÑO DE PRES. \_\_\_\_\_
- CARCINOMA DE CELULAS RENALES SI ( ) NO ( ) AÑO DE PREST. \_\_\_\_\_
- HEMANGIOMA RETINIANO SI ( ) NO ( ) AÑO DE PRES. \_\_\_\_\_
- TUMOR DE SACO ENDOLINFATICO SI ( ) NO ( ) AÑO DE PRES. \_\_\_\_\_
- CISTOADENOMA DE EPIDIDIMO SI ( ) NO ( ) AÑO DE PREST. \_\_\_\_\_
- PARAGANGLIOMAS SI ( ) NO ( ) AÑO DE PREST. \_\_\_\_\_

PRESENCIA DE FEOCROMOCITOMA MULTIPLE SI ( ) NO ( )

SI AÑO \_\_\_\_\_ TRATAMIENTO \_\_\_\_\_

LOCALIZACION

ADRENAL \_\_\_\_\_ EXTRAADRENAL \_\_\_\_\_

## HISTORIA FAMILIAR

1. ANTECEDENTES DE FAMILIARES DE PRIMERA LINEA CON VHL SI ( ) NO ( )

2. MANIFESTACIONES EN LOS FAMILIARES

AFECTADOS \_\_\_\_\_

3. ESTUDIO GENETICO SI ( ) NO ( )

4. OTROS FAMILIARES AFETADOS SI ( ) NO ( )

MANIFESTACIONES DE ESTOS AFECTADOS

MUTACION GENETICA \_\_\_\_\_