



# Enfermedad de von Hippel-Lindau

*Guía básica para profesionales de la salud*





*Dedicados a mejorar el diagnóstico, tratamiento  
y la calidad de vida de las personas y familias afectadas  
por la enfermedad de von Hippel-Lindau*

## **La enfermedad de von Hippel-Lindau en 60 páginas**

*Guía básica para profesionales de la salud*

## **Coordinación y revisión general**

*Karina Villar Gómez de las Heras*  
Área de Farmacia. DG de Asistencia Sanitaria  
Servicios Centrales del SESCAM, Toledo

## **Neurocirugía**

*Daniel E. Aguirre Mollehuanca*  
Servicio de Neurocirugía  
Fundación Jiménez Díaz, Madrid

## **Oftalmología**

*Beatriz González Rodríguez*  
Servicio de Oftalmología  
Complejo Hospitalario de Toledo, Toledo

## **Urología**

*Valentí Tubau Vidaña*  
Servicio de Urología  
Hospital Son Espases, Palma de Mallorca

## **Investigación**

*Virginia Albiñana Díaz*  
*Luisa M. Botella Cubells*  
*Ángel M. Cuesta Martínez*  
Centro de Investigaciones Biológicas  
Consejo Superior de Investigaciones Científicas, Madrid

Edita: Alianza Española de Familias de VHL  
Imprime: Lince Artes Gráficas

© *Alianza Española de Familias de von Hippel-Lindau*  
© *Diseño y fotografía de portada: Carlos Enrique Casal Novo*  
([www.ccnestudio.com](http://www.ccnestudio.com))

*Este libro no puede ser reproducido en su totalidad o en parte sin el permiso escrito de la Alianza Española VHL. Se permite la reproducción para fines docentes siempre que se cite este libro como fuente.*

*A los afectados por la enfermedad de von Hippel-Lindau  
A los investigadores que trabajan por encontrar una cura  
A los profesionales sanitarios que nos cuidan con cariño*



# Índice

<b>Prólogo de la presente edición .....</b>	<b>7</b>
<b>Introducción .....</b>	<b>9</b>
<b>Genética .....</b>	<b>13</b>
<b>Fisiopatología .....</b>	<b>15</b>
<b>Manifestaciones clínicas .....</b>	<b>17</b>
Criterios diagnósticos.....	19
Retina .....	20
Sistema Nervioso Central.....	23
Oído interno .....	26
Aparato genital.....	28
Varones .....	28
Mujeres .....	29
VHL y embarazo.....	30
Diagnóstico genético preimplantacional.....	31
Glándula suprarrenal y tejido cromafín.....	34
Riñón.....	38
Páncreas .....	40
Tumores en otras localizaciones .....	42
<b>Diagnóstico genético .....</b>	<b>43</b>
<b>Tratamiento.....</b>	<b>44</b>
<b>Protocolo de seguimiento .....</b>	<b>47</b>
“¿Y qué si no se sigue?” .....	50
<b>Investigación en España.....</b>	<b>51</b>
<b>Especialistas de referencia en España.....</b>	<b>59</b>
Neurocirugía – Consulta de Neurooncología familiar .....	59
Oftalmología .....	59
Otorrinolaringología.....	60
Urología .....	60
Análisis Genético .....	60
<b>Datos de interés estadístico .....</b>	<b>61</b>
<b>Protocolo internacional de seguimiento (esquema) .....</b>	<b>63</b>



## Prólogo de la presente edición

Este libro pretende ser una guía para el clínico, así como un libro de referencia donde consultar sobre centros y especialistas con experiencia en el manejo de la enfermedad.

En esta edición se han actualizado los conocimientos de la enfermedad y el protocolo de seguimiento. También se ha añadido un apartado que resume la investigación realizada en España, financiada por la Alianza VHL gracias a las aportaciones económicas de miles de personas anónimas, en el Centro de Investigaciones Biológicas del CSIC (Madrid).

Todas las investigaciones llevaron en el año 2017 a la ***primera designación de medicamento huérfano para el tratamiento de la enfermedad de von Hippel-Lindau*** a nivel internacional, para propranolol, medicamento comercializado desde hace muchos años para tratar otras patologías. Posteriormente se iniciaron los experimentos con otro betabloqueante llamado ICI 118551, que ha sido patentado como posible futuro tratamiento para la enfermedad VHL y actualmente está en fase de desarrollo.

Seguiremos avanzando gracias a todos,

Karina Villar Gómez de las Heras  
Médico asesor de la Alianza Española VHL

Enero de 2020



## Prólogo de la edición anterior

Esta guía ha sido elaborada tomando como partida el “Manual de VHL”, editado por primera vez en España en el año 2008. Con ella se pretende dar a conocer la gravedad de la enfermedad de von Hippel-Lindau, abordándola desde un punto de vista práctico y simplificando la información que necesita el profesional sanitario.

Gracias a los estudios realizados a nivel internacional, se ha comprobado que la mejor manera de controlar esta enfermedad es mediante el diagnóstico precoz – en fase presintomática – de los tumores que van apareciendo sucesivamente, incluyendo a los afectados en un protocolo de seguimiento, e interviniendo en el momento preciso, y de este modo minimizando y retrasando así las discapacidades e invalideces que se producen cuando la enfermedad se deja a su libre evolución, y cuando se realizan diagnósticos y tratamientos en fase avanzada. Nuestra experiencia nos ha enseñado que con la ayuda de un equipo médico conocedor de la enfermedad, es posible mantener una buena calidad de vida durante muchos años. Un adecuado seguimiento ofrece a los afectados la oportunidad de intervenir antes de que el problema sea irresoluble... mientras miramos al futuro con la esperanza de que pronto se encuentre un tratamiento curativo.

En relación al Manual VHL, en esta guía se recoge la actualización del protocolo internacional de seguimiento, así como las estadísticas de afectados en nuestro país y los centros de referencia, con la inclusión de la Unidad de Atención integral a la enfermedad creada en la Fundación Jiménez Díaz a comienzos del año 2010.

Este libro está también disponible en Internet, para consulta online y/o para descarga en la página web [www.alianzavhl.org](http://www.alianzavhl.org). Agradecemos todas las sugerencias y comentarios que el lector quiera dirigirnos para mejorar las futuras ediciones de esta guía.

Karina Villar Gómez de las Heras  
Vicepresidenta de la Alianza Española VHL  
Miembro del Comité Médico Asesor Internacional

Enero de 2012



## Introducción

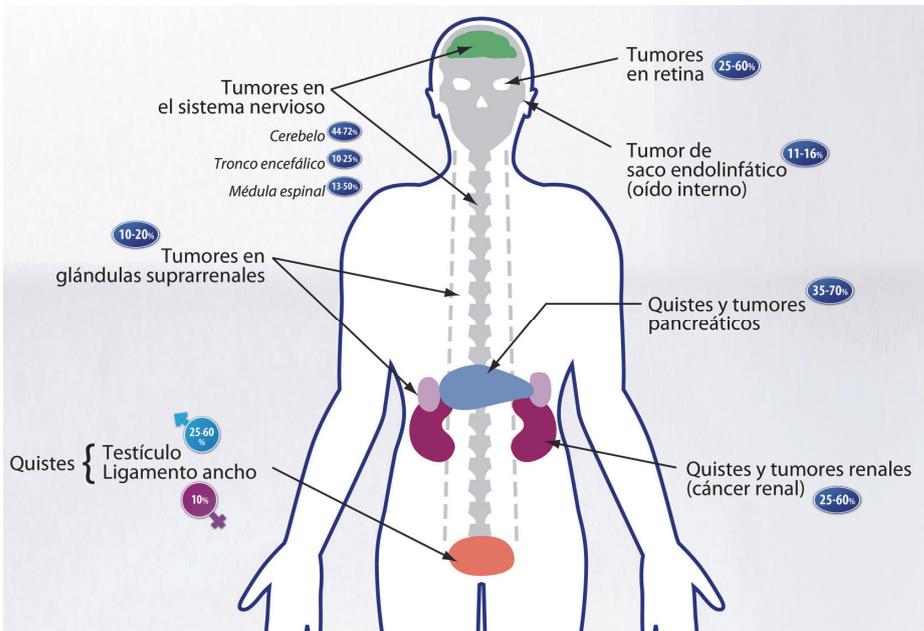
La enfermedad de von Hippel-Lindau o VHL, es una de las más de 7.000 patologías hereditarias conocidas. Eugen von Hippel, *oftalmólogo* alemán, describió por primera vez los angiomas oculares (más tarde identificados como hemangioblastomas) en 1895. Su nombre se usó inicialmente asociado sólo a las manifestaciones de VHL en la retina. Arvid Lindau, *patólogo* sueco, describió por primera vez los hemangioblastomas en el *cerebelo* y la *médula espinal* en 1926. Su descripción incluyó una recopilación sistemática de todos los casos que se habían publicado hasta el momento, incluidos los que había descrito von Hippel, pero añadiendo además la descripción de alteraciones en diversos órganos abdominales. Ahora sabemos que ambos médicos estaban describiendo aspectos diferentes de la misma enfermedad.

La enfermedad consiste en la aparición de múltiples *tumores* en diferentes órganos a lo largo de toda la vida del individuo. Tiene una expresividad variable, con *variabilidad fenotípica* - a veces muy marcada - dentro de la misma familia (siendo todos portadores de la misma mutación). También la severidad de las diferentes manifestaciones es muy variable, de forma que en la misma familia se pueden encontrar personas sin apenas manifestaciones, y otras muy afectadas. No debuta siempre de la misma manera. No distingue raza ni sexo. La edad de las primeras manifestaciones de la enfermedad es muy variable, entre la primera infancia y la vejez. Aunque es una enfermedad hereditaria, los problemas de salud que puede ocasionar son tan variados que la enfermedad puede no ser identificada en un primer momento, retrasándose el diagnóstico a veces muchos años. Puesto que todavía no se ha conseguido establecer una correlación exacta genotipo-fenotipo, los portadores deben *continuar con las pruebas médicas de seguimiento a lo largo de toda su vida*.

En el **sistema nervioso central** pueden aparecer unos tumores típicos de la enfermedad conocidos con el nombre de *hemangioblastomas*. Pueden ser sólidos o desarrollar *quistes* perilesionales, que producirán síntomas según aumenten de tamaño. También en las **retinas** pueden aparecer hemangioblastomas, ocasionando con su crecimiento pérdida de visión por edema perilesional, tracción de la retina y desprendimiento de la misma. En muchas ocasiones son bilaterales, ocasionando ceguera. En el **oído interno** puede aparecer el tumor de saco endolinfático, a veces bilateral, originando sordera. En el **epidídimo** pueden aparecer cistoadenomas, que si bien deben ser vigilados, son benignos y no suelen dar problemas. Cuando son múltiples

pueden originar molestias o problemas de fertilidad. De forma análoga, las mujeres pueden desarrollar **cistoadenomas del ligamento ancho**, que en ocasiones se han confundido con tumores malignos. En **los riñones, páncreas y glándulas suprarrenales** pueden aparecer quistes y tumores. Con frecuencia, los quistes son asintomáticos, pero su evolución debe ser controlada cuidadosamente.

No todos los tumores requieren cirugía cuando se detectan. Con el protocolo de seguimiento se pretende favorecer la detección precoz, para su monitorización y tratamiento en el momento adecuado.



**Figura 1. Principales lesiones y su frecuencia.** Los portadores de la mutación presentarán, a lo largo de sus vidas, uno o más de los tumores indicados. Los rangos mostrados fueron recopilados por los Institutos Nacionales de la Salud de los Estados Unidos a partir de un grupo internacional extenso de pacientes. La imagen se basa en una ilustración de los NIH. Datos extraídos de Lonsler et. Al., *Lancet* 2003, 361:2059-67 y *New England Journal of Medicine*, 2004 350:2481-2486 y de G.P. James, *Hastening the Road to Diagnosis*, ref. APMO.

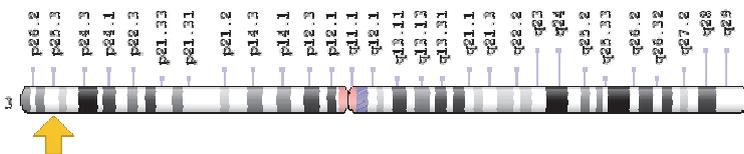
En cuanto a la **anatomía patológica**, los tumores pueden ser benignos y malignos:

- Los hemangioblastomas de *encéfalo*, médula espinal y retina son benignos; no así las consecuencias de la aparición de múltiples tumores y sus cirugías. Asimismo son benignos los cistoadenomas pancreáticos, los tumores de saco endolinfático (oído interno, ELST) y los cistoadenomas del aparato reproductor (epidídimo y ligamento ancho).
- Los tumores renales son carcinoma renal de células claras. Los tumores neuroendocrinos pancreáticos pueden malignizarse y metastatizar. También pueden aparecer feocromocitomas (20% son paragangliomas), que se pueden malignizar en aproximadamente un 1% de los casos. Por ello la enfermedad de von Hippel-Lindau se incluye en el grupo de ***enfermedades cancerosas familiares transmitidas genéticamente***.

## Genética

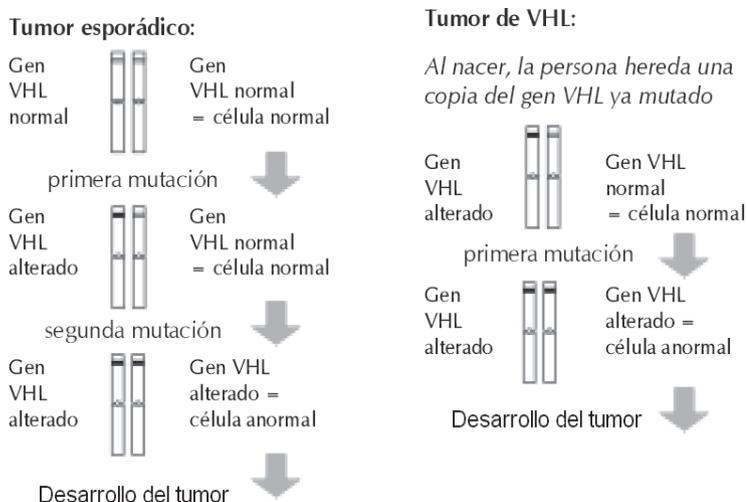
La enfermedad de von Hippel-Lindau está causada por una alteración en una de las dos copias del *gen oncosupresor VHL*, situado en el brazo corto del ***cromosoma 3, posición 3p25.3***. La mutación puede ser transmitida genéticamente siguiendo un patrón de ***herencia autosómica dominante***. La penetrancia es completa (más del 90% han desarrollado alguna manifestación a los 65 años de edad).

**Figura 2. Localización del gen VHL.** Fuente: <http://ghr.nlm.nih.gov/gene/VHL>, NIH - U.S. National Library of Medicine.



Para que se forme un tumor, ambas copias del gen VHL deben haberse inactivado. En un individuo sano, es necesario que muten las dos copias para que se origine un tumor, lo cual requiere bastante tiempo, mientras que en los portadores de la mutación es suficiente con que se inactive la otra copia para que se desarrolle el tumor. Esto explica porqué en la población general estos tumores aparecen de forma aislada, y la edad media de aparición es también mayor que en los portadores de la mutación.

**Figura 3. Pasos para el desarrollo de un tumor.** Ilustración del Dr. S. Richard y del Grupo Francés de Estudio de la enfermedad VHL.



Sin seguimiento ni intervención, la edad media de aparición de un cáncer renal *sintomático* en personas con VHL es de 42 años.

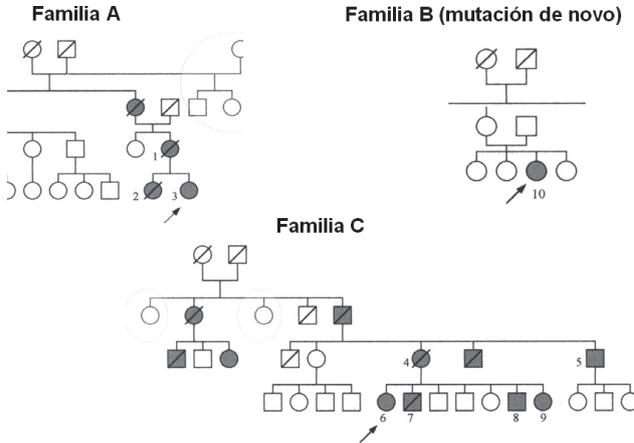
Actualmente las mutaciones del gen VHL son identificables en la mayoría de los afectados. Ya han sido descritas en la literatura médica más de 1453 mutaciones (Bérout, Worldwide VHL Mutations Database, <http://www.umd.be/VHL/>), y se ha encontrado una relación significativa entre ciertos tipos de mutaciones y la probabilidad de desarrollar feocromocitomas o la agresividad de los tumores neuroendocrinos pancreáticos, y también entre la ausencia de los genes HSPC300 y VHL y la probabilidad de desarrollar cáncer renal (la ausencia del gen HSPC300 en un paciente VHL ejercería un efecto protector frente al cáncer renal). Los investigadores están estudiando otras mutaciones específicas que pudieran ser responsables de las diferentes manifestaciones de la enfermedad.

Alrededor del 20% de los pacientes presentan una **mutación de novo**. Esta nueva mutación pudo ocurrir durante la formación de las células sexuales de los progenitores, o bien en etapas tempranas de la división embrionaria.

Recientemente se han publicado varios estudios que describen la existencia de **anticipación génica** en la enfermedad VHL, lo cual implica una más temprana manifestación de la enfermedad en sucesivas generaciones. Este

hecho ha sido confirmado desde la Alianza VHL, a partir de sus registros internos.

**Figura 4. Árboles genealógicos de tres familias afectadas.** Los casos índice son los señalados con una flecha. El paciente de la familia B es portador de una mutación de novo.



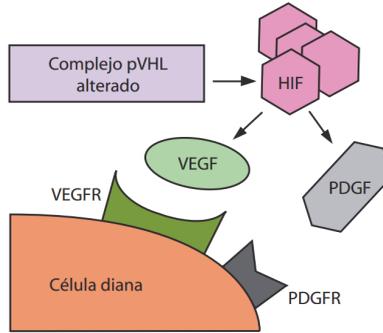
Asimismo, se han descrito casos de **mosaicismo genético**. E<sup>1-4</sup>l portador presenta la mutación sólo en determinadas líneas celulares, por lo que puede transmitir la mutación a la descendencia. La enfermedad en él puede ser silente o manifestarse con toda su expresividad, dependiendo del grado de mosaicismo.

## Fisiopatología

El gen VHL desempeña un papel clave en la vía de señalización de la concentración de oxígeno celular, al codificar la proteína del mismo nombre, pVHL. Esta proteína formará un complejo multiproteico estable con otras proteínas (*Elongina B*, *Elongina C*, *CUL2* y *RBx1*), llamado VCB-Cul-2, pues actúa como una ubiquitina ligasa (E3) uniéndose a otras *proteínas celulares* cuando ya no son necesarias, marcándolas mediante poliubiquitinación para su degradación en el proteosoma e interrumpiendo así determinados procesos.



**Figura 6. Representación esquemática de la activación de factores implicados en la angiogénesis a través de HIF.** Ilustración de Karina Villar.



La expresión de genes diana de HIF y pVHL ha sido ampliamente estudiada a lo largo de los últimos años, habiéndose comprobado que están sobreexpresados en ausencia de pVHL (o presencia de HIF) promueven la respuesta adaptativa a la hipoxia, y se clasifican en genes de transporte de oxígeno (ej. EPO), promotores de angiogénesis (VEGF) y genes del metabolismo energético anaeróbico.

Cabe destacar los trabajos de *Kaelin* sobre la implicación del gen VHL en la vía de señalización celular para el oxígeno. Los tumores relacionados con la inactivación VHL son de forma característica altamente vascularizados, y producen en exceso péptidos angiogénicos como VEGF. Ocasionalmente también puede sobreproducir eritropoyetina, ocasionando secundariamente policitemia. Dado que tanto VEGF como eritropoyetina están inducidos habitualmente por hipoxia, esto le llevó a formular la hipótesis de que la proteína VHL estaba implicada en la adaptación celular a los cambios de oxígeno. *La acumulación de RNAm en presencia de oxígeno sería así la firma molecular de la inactivación de la proteína VHL.*

## Manifestaciones clínicas

*La edad de comienzo de las manifestaciones* de la enfermedad varía de familia a familia y de persona a persona. También dentro de una misma familia, las manifestaciones entre los portadores pueden ser muy diferentes, tanto en órganos afectados como en severidad. No siempre es necesario intervenir cuando se encuentran lesiones pequeñas, pero deben ser vigiladas para monitorizar su progresión e intervenir en el momento adecuado. Los

datos que aparecen en la siguiente tabla incluyen edad de diagnóstico sintomático y edad de diagnóstico presintomático (realizado durante las revisiones programadas del protocolo de seguimiento).

**Tabla 1. Casos y edad de inicio de las manifestaciones.** Recopilado de una serie de trabajos entre los años 1976 y 2004 e incluyendo datos de la Alianza de Familias VHL.

Lesión (quiste/tumor)	Edad al diagnóstico (años)	Rango de edad (años)	Frecuencia en pacientes (%)
<b>SNC</b>			
Hb. de retina / SNC	0-68	12-25	25-60
Tumor de saco endolinfático	1-50	24-35	10-25
Hb. cerebelo	9-78	18-25	44-72
Hb. tronco encefálico	7-36	24-35	10-25
Hb. médula espinal	10-66	24-35	13-50
<b>Visceral</b>			
Cáncer renal o quistes	16-67	25-50	25-60
Feocromocitomas*	4-58	12-25	10-20
Tumor o quiste pancreático	5-70	24-35	35-70
Cistoadenoma del epidídimo	17-43	14-40	25-60% de ♂
Cistoadenoma del lig. ancho	16-64	16-46	≈10% de ♀

\*20% son feocromocitomas extraadrenales, también llamados paragangliomas.

Los *feocromocitomas* son muy frecuentes en algunas familias, mientras que los carcinomas renales lo son más en otras. Los tumores de saco endolinfático (ELST) y los cistoadenomas del epidídimo y ligamento ancho no han sido asociados con un tipo específico de enfermedad de von Hippel-Lindau.

Los hemangioblastomas supratentoriales son mucho menos frecuentes que los infratentoriales, pero también se ven. Hay descritos casos de hemangiomas en hígado, bazo y pulmón.

Cerca del **20 por ciento** de los pacientes presentan una **mutación de novo**, lo que viene a subrayar la importancia de un cuidadoso diagnóstico diferencial en todos los individuos, y no sólo en las familias en las que ya hay un diagnóstico de la enfermedad.

El código de VHL en la CIE-9 es el **759.6**, el cual comparte con otras dos enfermedades raras: Sturge Weber y Peutz Jeghers. En la CIE-10 el código ha pasado a ser el Q85.8, también compartido con estas dos patologías, por lo que la identificación individualizada de los casos a partir del CMBD (Conjunto Mínimo Básico de Datos) es complicada.

Se ha realizado una **clasificación de subtipos de enfermedad VHL** según criterios clínicos y genéticos, que se reflejan en la siguiente tabla.

**Tabla 2. Clasificación genotipo-fenotipo en familias con la enfermedad de von Hippel-Lindau.** Fuente: Adaptada de Nielsen. J Clin Oncol. 2016.

Subtipos VHL			
	Tipo de mutación	Alto riesgo	Bajo riesgo
<b>1</b>	Deleción, inserción, proteína truncada, cambio de sentido	HB retina/SNC, RCC	PCC
<b>1B</b>	Deleción de genes contiguos que incluyen al gen VHL	HB retina/SNC	PCC, RCC
<b>2A</b>	Cambio de sentido	HB retina/SNC, PCC	RCC
<b>2B</b>		HB retina/SNC, RCC, PCC	
<b>2C</b>		PCC	HB retina/SNC, RCC ausente

HB, hemangioblastoma; PCC feocromocitoma; RCC, carcinoma renal de células claras

## Criterios diagnósticos

Los **criterios diagnósticos definidos por Melmon y Rosen en 1964, aceptados internacionalmente** y que se han venido utilizando para el diagnóstico clínico hasta el descubrimiento del gen causante de la enfermedad en 1993, son los siguientes:

- a) Con historia familiar de hemangioblastomas en el Sistema Nervioso Central o retina: un hemangioblastoma u otra manifestación característica.
- b) Sin historia familiar:
  - al menos dos hemangioblastomas en SNC o retina, o
  - un hemangioblastoma y otra lesión característica

Desde que existe el diagnóstico genético, se añade un tercer criterio diagnóstico por sí mismo, aun en pacientes sin ninguna manifestación clínica:

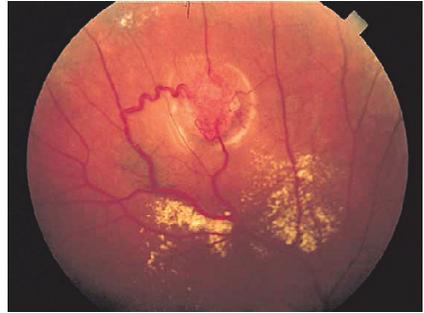
- c) Diagnóstico genético molecular positivo.

## Retina

A nivel oftalmológico, las lesiones características de la enfermedad de von Hippel-Lindau, son los hemangioblastomas retinianos. Se trata de unos tumores benignos que se localizan en el polo posterior del globo ocular, concretamente en la retina. Suele ser la manifestación inicial más frecuente de la enfermedad, y una de las más frecuentes en frecuencia. Suelen aparecer entre los 10 y los 40 años de edad, siendo más infrecuente su aparición a partir de los 60 años.

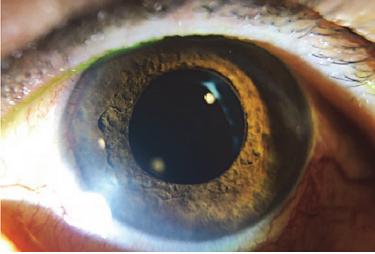
El hallazgo casual de uno de estos tumores en el fondo de ojo en una revisión rutinaria debe hacernos descartar esta enfermedad.

Los niños de 3 años, y a veces incluso menores, pueden tener ya tumores, por lo que es muy importante el *seguimiento de los niños* portadores de la mutación desde el primer año de vida. Dentro de la población VHL es relativamente frecuente la amaurosis uni o bilateral debido al desarrollo de tumores múltiples, que en muchos casos podía haberse prevenido o retrasado con un control adecuado y un tratamiento precoz. El aspecto de estos tumores es el de una masa anaranjada o rojiza de tamaño variable, que se dispone entre una arteriola y una vénula retiniana, siendo éstas más o menos tortuosas dependiendo del estadio y el tamaño del tumor. Se denominan hemangioblastomas *yuxtapapilares* aquellos que se disponen adyacentes al nervio óptico.



**Figura 7. Hemangioblastoma en retina periférica** situado entre los vasos retinianos. Las zonas amarillentas se corresponden con exudados.

**Diagnóstico.** La localización más frecuente de estos tumores es en la periferia retiniana. Cuando aparecen, son extremadamente pequeños y para detectarlos, el oftalmólogo debe realizar un examen de fondo de ojo con dilatación pupilar, como vemos en la imagen de la página siguiente. Esta dilatación se consigue mediante colirios midriáticos, y tiene como objetivo examinar exhaustivamente todos los cuadrantes de la retina con un oftalmoscopio indirecto.

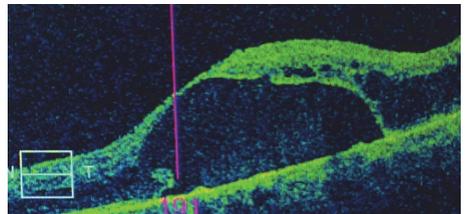
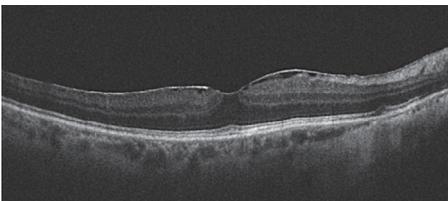


**Figura 8. Pupila dilatada** para facilitar el examen de fondo de ojo. Se dilata mediante el uso de colirios ciclopléjicos, permitiendo la exploración casi completa de la retina.

Otras pruebas apoyan y complementan el diagnóstico, como la **tomografía de coherencia óptica**, que nos permite ver con detalle las capas de la retina, tanto del nervio óptico como de la mácula, siendo muy útil para confirmar el diagnóstico de edema macular, membranas epirretinianas o síndromes traccionales en la retina. Del mismo modo, la angiografía con fluoresceína, que se basa en la introducción de un contraste (fluoresceína) intravenoso, nos permite visualizar con claridad los hemangioblastomas, ya que éstos se rellenarán con el contraste, así como lo harán las arteriolas y vénulas que lo acompañan.

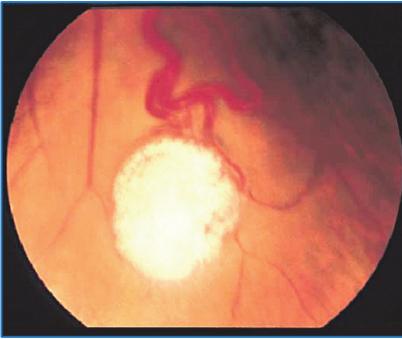
En las siguientes imágenes se puede observar cómo se rellenan con el contraste tanto el hemangioblastoma como la arteriola y la vénula. A su lado, misma fotografía en color de fondo de ojo.

**Figuras 9 y 10. Tomografías de coherencia óptica.** Izquierda, membrana epirretiniana; Derecha, edema macular.



Las consecuencias de la presencia de estos tumores en la retina se deben a las complicaciones que pueden desarrollar: exudación, membranas epirretinianas y desprendimiento de retina. Cuando la exudación alcanza la zona central de la retina o mácula, provocará una pérdida de agudeza visual. De la misma manera, la fibrosis y el desprendimiento de retina afectarán la visión en diferente grado. Los hemangioblastomas yuxtapapilares, son, por su localización en la retina, los que tienen más riesgo de afectar la visión.

**Figuras 11 y 12.** Izquierda, imagen de angiografía fluoresceínica, donde se puede observar cómo se rellenan con el contraste tanto el hemangioblastoma como la arteriola y la vénula. A su lado, misma fotografía de fondo de ojo, en color.



**Tratamiento.** En función de la clínica y de la localización del tumor en la retina, el tratamiento a aplicar variará. Así, en tumores pequeños y periféricos puede aplicarse fotocoagulación con láser argón, y aunque la observación clínica en este tipo de tumores asintomáticos es también una opción a considerar, se ha de valorar de manera individual cada caso.

Cuando los tumores son periféricos, pero de mayor tamaño, puede utilizarse la crioterapia. Los tumores yuxtapapilares no pueden ser tratados sin provocar un daño iatrogénico que dañe la visión de manera irreversible y permanente. Por ello, en la actualidad no existe tratamiento para éstos, excepto la observación de los mismos y el tratamiento de las complicaciones que originen. Afortunadamente los hemangioblastomas yuxtapapilares suelen tener un crecimiento lento.

En general, las lesiones pequeñas pueden ser tratadas con más éxito y menos complicaciones que las grandes. El edema y los derrames o sangrados de los hemangioblastomas pueden conllevar daño serio de la visión o desprendimiento de retina y la necesidad de una cirugía vitreoretiniana, por lo que son muy importantes la vigilancia y el tratamiento precoces. Para tratar la posible exudación asociada, se ha probado con inyecciones intravítreas de anti VEGF (bevacizumab, ranibizumab) y, de manera experimental, con propranolol oral. El tratamiento de las membranas epirretinianas y del desprendimiento de retina es quirúrgico.

El seguimiento oftalmológico debe hacerse desde el nacimiento y con una periodicidad anual. Lo recomendado es evaluación completa del fondo de ojo con dilatación pupilar previa, por un oftalmólogo con experiencia en VHL.

## Sistema Nervioso Central



**Figura 13. Hemangioblastomas medulares.** Mujer de 29 años, sin antecedentes familiares con múltiples tumores a nivel medular.

Como ya se ha comentado, los tumores que aparecen en el Sistema Nervioso Central son *hemangioblastomas*. Son tumores altamente vascularizados y bien circunscritos, formados por células endoteliales y células estromales rellenas de lípidos integrados en capilares, que pueden desempeñar un papel neoplásico liberando factores angiogénicos como VEGF.

En general su localización más frecuente es el cerebelo, y cuando se localizan en la médula espinal, son más frecuentes en la región cervical. Una vez realizado el diagnóstico, se recomienda seguimiento con pruebas de imagen, salvo aparición de síntomas, crecimiento acelerado o que se prevea una repercusión importante del crecimiento o el tratamiento quirúrgico.

Los síntomas iniciales suelen ser consecuencia del crecimiento de estas lesiones y la presión que ejercen sobre el tejido nervioso, o bloqueando la circulación del líquido cefalorraquídeo tanto por el

tumor sólido y/o edema/quiste asociado, y consisten en cefalea, dolores de espalda, alteraciones de la sensibilidad o pérdida de fuerza en miembros superiores y/o inferiores, mareos, sensación de inestabilidad, etc.

**Diagnóstico.** Siguiendo el protocolo de seguimiento recomendado por expertos, los tumores pueden detectarse precozmente y ser seguidos mediante resonancia magnética (RM) con contraste (los protocolos de RM deben tener secuencias T1, T2, FLAIR y T1 con CIV con protocolo 3D, es decir, con cortes finos de 1mm) con el fin de determinar el momento óptimo de la intervención quirúrgica.

**Tratamiento.** El tratamiento de elección sigue siendo la cirugía abierta, cuando es posible y no supone un riesgo exagerado para un neurocirujano

experto en hemangioblastomas VHL. No se recomienda la cirugía en tumores *asintomáticos* (esto también depende de la localización del tumor, pues en algunos casos – como los ubicados en el bulbo raquídeo - es preferible operar incluso antes de que comiencen los síntomas a partir de un diámetro de 1 cm en nódulo sólido). En casos de crecimiento tumoral, determinar el momento exacto de la resección de uno o varios hemangioblastomas supone un reto importante, al poner en la balanza las consecuencias del crecimiento del tumor versus los riesgos asociados de la intervención quirúrgica, considerando siempre el objetivo de minimizar el número de intervenciones quirúrgicas que podría necesitar un paciente VHL a lo largo de su vida. Una vez se hacen sintomáticos, se recomienda siempre valorar el tratamiento de la lesión. La decisión sobre el tipo de tratamiento depende del tumor en concreto, de su localización y tamaño, y de los riesgos asociados a cada alternativa de tratamiento. Los hemangioblastomas son tumores raros, tanto si aparecen en pacientes con VHL como en la población general, y muy pocos neurocirujanos tienen experiencia en ellos.

***El abordaje terapéutico de cualquier hemangioblastoma debe ser discutido con un neurocirujano experto en VHL.*** Además debe ser consensuado con el paciente, resolviendo todas sus dudas y valorando las expectativas reales del abordaje debido a su complejidad.

En determinados casos en los que la cirugía puede ser de muy alto riesgo o impracticable, la ***radiocirugía estereotáctica*** (con *Gamma-knife* o con sistemas basados en *Acelerador Lineal: LINAC* y *Cyber-knife*) puede ser un tratamiento a considerar. Se trata de una técnica menos invasiva consistente en dirigir haces de radiación desde un número variable de ángulos o planos de forma focalizada a un punto específico donde se encuentra el tumor.

Se puede afirmar que la radiocirugía no es un tratamiento que funcione bien en el caso de los hemangioblastomas, y se ha comprobado que en estos tumores tan vascularizados puede ser al menos tan peligrosa como la cirugía abierta. Tras 20 años de experiencia con esta técnica aplicada a los hemangioblastomas, los especialistas del Comité Médico Asesor internacional de la VHL Family Alliance recomiendan no aplicar radiocirugía estereotáctica:

- En hemangioblastomas encefálicos, a menos que el tumor haya sido valorado por un neurocirujano con experiencia en VHL y lo considere irreseccable, o que el paciente se encuentre en un estado basal tan malo que probablemente no sobreviva a la cirugía abierta.

- Si el tumor es mayor de 3 cm<sup>3</sup> (alrededor de 1,7 cm medido diagonalmente), tiene quiste asociado o ya es sintomático.
- En la médula espinal u otros órganos, pues su uso es todavía experimental y no hay suficientes datos de efectividad o posibles complicaciones.

El mejor candidato para la radiocirugía estereotáctica (SRS) sería un tumor de menos de 1,7 centímetros que no tenga un quiste asociado y no esté produciendo síntomas. Los beneficios del tratamiento suelen verse después de dos años, en forma de estabilización o reducción del tumor sólido, con cifras que disminuyen con la prolongación del tiempo de seguimiento (90% a los dos años, 80% a 75% a los 5 años, 60% a 50% a los 10 años en las principales series prospectivas publicadas dedicadas a pacientes VHL), y mientras tanto, el tumor puede aumentar de volumen antes de empezar a reducirse de tamaño. Por ello **no es un tratamiento apropiado para aquellos pacientes sintomáticos o con tumores quísticos**: estos casos precisan resección quirúrgica. Como ya se ha comentado, tampoco es una opción terapéutica aún para los hemangioblastomas medulares – aunque algunos centros proponen tratamiento con Cyber-knife - pues aún no se ha demostrado la seguridad de este tratamiento en estos casos. La radiocirugía estereotáctica en principio funciona mejor con tumores pequeños y no quísticos, pero estas características coinciden con las de los tumores que más probablemente podrían no haber crecido en un corto-medio plazo.

En resumen, en la mayoría de los casos, es más eficiente tratar un tumor mediante cirugía convencional (se extirpa de una vez, y el período de convalecencia está mejor definido) cuando esta se realiza por un neurocirujano con experiencia probada en el tratamiento de pacientes VHL, con resecciones casi siempre completas y con muy bajo riesgo de complicaciones o secuelas.

Otros factores a tener en cuenta al decidir un tratamiento con **radiocirugía**:

**Tamaño del tumor.** Se recomienda **NO** tratar con radiocirugía un hemangioblastoma que mida más de 1,7 centímetros. El tamaño no es el único parámetro a tener en cuenta, pero es muy importante: cuanto mayor es más energía absorbe y más se edematiza tras del tratamiento.

**Localización.** Con el tratamiento, en ocasiones el tumor y los tejidos circundantes pueden edematizarse, particularmente en caso de tratamiento simultáneo ó sucesivo de tumores múltiples. Por tanto en una primera fase el tumor podría aumentar de volumen antes de reducirse, y dependiendo del

espacio que haya, los síntomas pueden empeorar antes de apreciarse mejoría. Este período de tiempo puede durar meses.

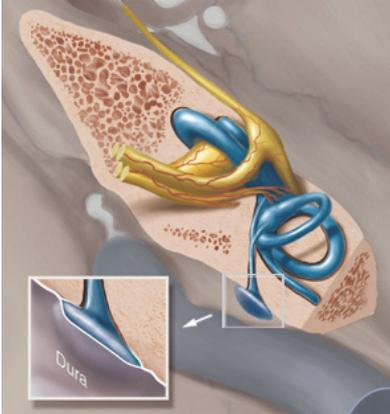
*¿Qué experiencia tiene el equipo médico en el tratamiento de hemangioblastomas con respecto a otros tumores sólidos?* Es importante consultar con un especialista con experiencia en el tratamiento radioterápico de hemangioblastomas, para que participe en la revisión del plan de tratamiento antes de iniciarlo.

Debe tenerse siempre en cuenta que el paciente VHL es un paciente con una enfermedad genética, portador en todas sus células (y desde el nacimiento) de una mutación en el gen VHL. Por tanto, ya tiene la primera mutación de las dos necesarias en los alelos del gen VHL para desencadenar el desarrollo de un tumor, y la radiación utilizada puede tener un carácter genotóxico o mutágeno sobre los genes sanos, incluso a bajas dosis. Éstas son similares a las que recibe el tejido sano vecino al tumor que se está tratando en el caso de la Radiocirugía y, desde luego siempre son superadas en la Radioterapia convencional. Por esta razón la Radiocirugía no debe ser contemplada como opción terapéutica. Aun cuando no hay estudios intencionadamente dirigidos a valorar la eventual inducción de tumores múltiples por encima de la evolución espontánea de la enfermedad tras Radiocirugía, la posibilidad de inducir tumores es posible desde el punto de vista teórico y, por esta razón el principio de precaución aconseja a limitar la administración de cualquier radiación terapéutica ó diagnóstica en los pacientes VHL a aquellas situaciones en las que no se pueda contar con otras alternativas.

Hay muy pocas terapias en fase de prueba, todas ellas sin resultados positivos en los estudios de series de pacientes, aunque sí en casos aislados. Se pueden consultar los diferentes ensayos clínicos que se están llevando a cabo en la URL <http://clinicaltrials.gov>.

## Oído interno

En el oído interno puede aparecer un tumor muy infrecuente en la población general, pero que en el caso de la población VHL aparece en alrededor de un 15%, llamado *tumor del saco endolinfático* o ELST (Endolymphatic Sac Tumor). El saco endolinfático está lleno de líquido (endolinfa) y posee un delicado sistema regulador de presión, responsable del sentido del equilibrio. Los ELST son tumores altamente vascularizados y localmente agresivos, aunque anatomopatológicamente benignos. Clínicamente son a menudo confundidos y diagnosticados como enfermedad de Menière.



**Figura 14. Saco endolinfático.** El conducto endolinfático se extiende desde el oído interno a la superficie posterior del peñasco del hueso temporal, desembocando por debajo de la duramadre, que lo separa del *cerebro*, en forma de expansión aplanada del saco endolinfático. En la ilustración se puede ver que el ELST está en contacto con la duramadre. La acumulación de líquido (hydrops) explica la semejanza con los síntomas de la enfermedad de Menière. El hydrops puede resultar del bloqueo de la reabsorción de endolinfa en el saco endolinfático, inflamación que responde a la hemorragia o a la producción excesiva de líquido por el tumor. Ilustración cortesía del Dr. Lonser, NIH, tal como se publicó en el VHL Family Forum, 12.2, sep. de 2004.

**Diagnóstico.** El paciente suele referir *cambios en la audición* que van desde sutiles modificaciones en la “textura” a pérdidas serias de audición. Otros síntomas que pueden ocasionar son *tinnitus* (zumbidos de oídos), mareos, sensación de ocupación en el oído, alteraciones en el nervio facial. Es muy importante prestar atención a los primeros síntomas. La pérdida de audición puede ocurrir gradualmente a lo largo de meses, o presentarse súbitamente. Si hay pérdida de audición, se debe actuar precozmente para evitar una pérdida irreversible.

El protocolo de seguimiento incluye la audiometría periódica. En todo paciente diagnosticado de la enfermedad de VHL debería realizarse un estudio “basal” para documentar el estado de su audición y verificar periódicamente si ha cambiado. Si el paciente nota cambios en la audición u otros síntomas de posibles problemas en el oído interno, debe ser derivado a un otorrinolaringólogo.

La prueba de imagen preferida es la resonancia magnética (RM) del conducto auditivo interno con cortes muy finos, aunque hay que tener presente que puede existir un lapso de tiempo de años desde la aparición de los primeros síntomas hasta que el tumor es visible en las pruebas de imagen. En algunas ocasiones la audición puede estar afectada sin que se vea tumor o hemorragia en la RMN. En algunos casos se ha evidenciado un desfase de hasta 15 años entre la aparición de los primeros síntomas y el diagnóstico radiológico.

Los ELST también pueden aparecer en niños pequeños con VHL, por lo que ante una pérdida de audición con un probable origen en una otitis crónica, debe descartarse un posible tumor de saco endolinfático.

**Tratamiento.** Una vez que el tumor es visible en la RM, hay que considerar la extirpación, que puede realizarse sin perjudicar la audición o el sentido del equilibrio. Esta microcirugía es habitualmente realizada conjuntamente por neurocirujano y otorrinolaringólogo, y es curativa en aquellos casos en que se extirpa completamente el tumor.

Sin tratamiento, el crecimiento tumoral acaba produciendo pérdida irreversible de audición. Además, aunque es de crecimiento lento, este tumor es localmente destructivo, pudiendo erosionar el acueducto vestibular, extenderse a la fosa posterior y afectar a las estructuras nerviosas adyacentes, ocasionando paresia facial, hipoestesia y síndrome del foramen yugular (afectación de los pares IX, X y XI) y pudiendo llegar a producir la muerte del paciente.

Tras la resección quirúrgica, se puede mejorar la audición mediante implantes cocleares e implantes osteointegrados realizados, por manos expertas. Al tratarse de tumores benignos, salvo casos excepcionales, no debe plantearse una alternativa terapéutica con radioterapia.

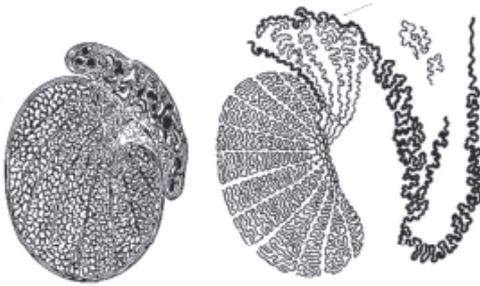
## Aparato genital

### Varones

En la población general, uno de cada cuatro hombres suele presentar un número reducido de quistes en el epidídimo, los cuales no suelen tener trascendencia clínica. Sin embargo, en el contexto de la enfermedad VHL puede aparecer un tipo de tumor quístico, bastante infrecuente en la población general, llamado *cistoadenoma del epidídimo*. Más del 30% de los cistoadenomas epididimarios recogidos en la literatura se han diagnosticado en pacientes VHL.

Son tumores quísticos benignos de entre 1 y 5 cm, de origen mesonéfrico, uni o bilaterales. Aparecen principalmente en pacientes adultos jóvenes, aunque pueden surgir a cualquier edad. Habitualmente son asintomáticos y suelen ser un hallazgo casual, aunque en su evolución pueden ocasionar hematuria o molestias cuando son numerosos, llegando en algún caso a originar problemas de fertilidad.<sup>5,6</sup> En algunas familias, hasta el 50% de los varones con VHL desarrollan estos tumores.

El paciente suele referir notarse como una pequeña induración próxima al testículo, normalmente indolora y estable. El diagnóstico se realiza por palpación y se confirma mediante la realización de ecografía.



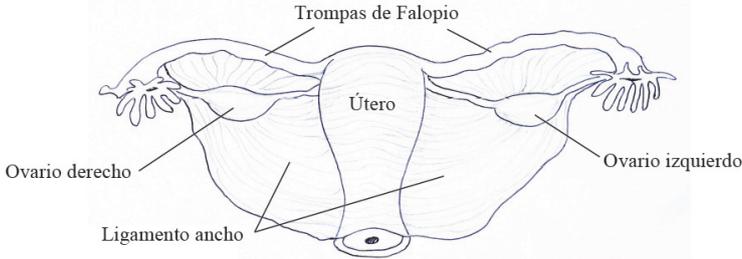
**Figura 15. Epidídimo.** Izquierda, sección transversal del testículo y el epidídimo. Derecha, sistema tubular del testículo y del epidídimo (flecha). Ilustración de Gerhard Spitzer basada en la de Rauber-Kopsch, del Atlas Ilustrado de Kahle *et al.*, 2:261.

Habitualmente no interfieren con la función sexual. Si son dolorosos, pueden extirparse. La intervención es muy parecida a una vasectomía y puede llegar a impedir el transporte del espermatozoides del lado intervenido. Ocasionalmente, dependiendo de su posición, los adenomas quísticos podrían bloquear el transporte del espermatozoides en el lado afectado y provocar infertilidad, al igual que en algunos casos se produce atrofia del conducto deferente y puede provocar por tanto infertilidad secundaria. Por ello aquellos varones que deseen tener descendencia, deberían plantearse en la adolescencia o poco después la posibilidad de guardar semen en un banco para su posible uso en un futuro.

La mejor manera de vigilar los cistoadenomas del epidídimo es el autoexamen testicular una vez al mes, tal como se recomienda para detectar los tumores testiculares en la población general. El autoexamen ayudará al paciente a familiarizarse con el tamaño y forma de cualquier cistoadenoma así como a asegurarse de que no hay bultos o masas inusuales en los testículos. Si se detecta alguno, debe derivarse al urólogo, como se haría con cualquier bulto detectado en un paciente sin VHL. Hay que dejar claro al paciente que el cáncer testicular no se asocia de forma especial a VHL.

## Mujeres

El tumor equivalente al cistoadenoma testicular que puede aparecer en las mujeres se denomina *cistoadenoma papilar anexo de probable origen mesonéfrico* o del *ligamento ancho* (en inglés, *adnexal papillary cystadenoma of probable mesonephric origin*, y su abreviatura APMO). Es un tumor benigno con uno o más quistes en su interior, cuya densidad es mayor que la de un quiste simple. Es un tumor infrecuente en la población general.



**Figura 16. Ligamento ancho.** El ligamento ancho es un tejido que recubre la parte superior de los órganos reproductores femeninos. Algunos de los cistoadenomas que aparecen en el VHL se hallan en los tejidos anexos y suelen surgir debajo de éste. Se denominan cistoadenomas papilares anexos de probable origen mesonéfrico (APMO). *Ilustración de Karina Villar.*

El ligamento ancho envuelve el útero, las trompas de Falopio y los ovarios. Las células de esta zona tienen el mismo origen en el desarrollo embrionario que el epidídimo. Los quistes localizados aquí son muy comunes en la población general. Sin embargo, si se observa un quiste inusual o tumor en la zona del ligamento ancho o las trompas de Falopio, debe considerarse la posibilidad de que se trate de un cistoadenoma asociado a VHL. Al igual que ocurre con el cistoadenoma del epidídimo, es un tumor casi siempre inofensivo, aunque puede causar molestias. Al ser tan raro, no es infrecuente que se informen como *'tumor papilar con bajo potencial de malignidad'* e incluso a veces se han diagnosticado erróneamente como cáncer de ovario, con todo lo que esto implica de cara al tratamiento y seguimiento.

No hay una recomendación definitiva sobre el uso de píldoras contraceptivas, pero dado que hay receptores de progesterona en los tumores VHL, el Grupo Francés de Estudio de la Enfermedad VHL recomienda utilizar píldoras con bajo nivel de progesterona. Otra alternativa es el uso de DIUs, liberadores de cobre o liberadores de bajas dosis de progestágenos.

## VHL y embarazo

*Colaboración y aportaciones de M<sup>a</sup> José Trujillo, Ismael Ejarque y Ana Bustamante*

Una mujer con VHL que desee quedarse embarazada, debe realizarse un chequeo completo para localizar posibles tumores preexistentes.

Desde hace años se ha planteado la cuestión de si el embarazo puede influir en el desarrollo o crecimiento de los tumores VHL. Las investigaciones del

Grupo Francés de Estudio de VHL (Dr. Stéphane Richard) parecen indicar que el embarazo favorece el crecimiento de algunos tumores, especialmente en la retina, encéfalo y médula espinal. Otros autores descartan la influencia del embarazo en la evolución de la enfermedad, por lo que este tema sigue actualmente en discusión.

Dado que los cambios fisiológicos que se producen durante el embarazo pueden enmascarar síntomas y signos tumorales, el Grupo Francés recomienda realizar RMN sin contraste en el 4º mes de gestación, para controlar cualquier cambio. Esto es especialmente importante en el caso de un tumor preexistente.

Si la paciente tiene un hemangioblastoma en el encéfalo, la médula espinal o la retina, el aumento del flujo sanguíneo puede expandir el tumor, y así, algunas mujeres han descrito un empeoramiento de los síntomas seguido de una disminución de los mismos después del parto. En algunos casos la evolución fue desde síntomas leves o ausentes hasta niveles críticos.

Es especialmente importante descartar la existencia de un *feocromocitoma*, *antes de* que la mujer se quede embarazada; si ya está embarazada, deben realizarse tan pronto como sea posible y especialmente antes del parto. El estrés del embarazo y el parto pueden poner de manifiesto un feocromocitoma silente, por lo que debe descartarse su presencia cuanto antes. Su presencia no diagnosticada puede elevar la mortalidad materna en un 2-4% y el embarazo con un feocromocitoma ya conocido, elevar dicha mortalidad hasta un 25%, por lo que una vez diagnosticado se recomienda su resección previo al parto.

Los dolores de cabeza y los vómitos requerirán mayor vigilancia que en la mayoría de las embarazadas, pues pueden ser síntomas de tumores encefálicos o medulares. No se deben ignorar estos síntomas, especialmente si persisten o si son particularmente frecuentes, pues ya se han dado casos de gestantes con feocromocitomas, diagnosticadas erróneamente de preeclampsia.

Aproximadamente dos o tres meses después de que nazca el bebé, la madre debe someterse a otro chequeo a fondo para evaluar posibles cambios.

## Diagnóstico genético preimplantacional

El llamado diagnóstico genético preimplantacional es posible en España gracias a la aprobación de la Ley 14/2006, de 26 de mayo, sobre técnicas de reproducción humana asistida. Dicha Ley vino a regular la aplicación de las técnicas de reproducción humana asistida acreditadas científicamente y

clínicamente indicadas, en la prevención y tratamiento de enfermedades de origen genético. Esto ofrece, en el caso de enfermedades de origen incurable, la posibilidad de seleccionar entre los óvulos fecundados en procesos de reproducción asistida aquel embrión que no tenga la variante genética responsable de la enfermedad, y por tanto dé origen a un niño sin esa enfermedad. Según esta ley, el diagnóstico genético preimplantacional está autorizado para la **detección de trastornos de origen cromosómico o genético graves, de aparición precoz y no susceptibles de tratamiento curativo con arreglo a los conocimientos científicos actuales**, con objeto de llevar a cabo la selección de los embriones no afectados por la enfermedad, para su transferencia.

En la actualidad, con el desarrollo alcanzado por las técnicas disponibles de reproducción asistida y también con los avances de la genética molecular, se puede realizar una **fecundación in vitro y un diagnóstico de los embriones antes de ser transferidos al útero materno**. Para ello, las parejas han que acudir a un servicio de reproducción asistida especializado en el manejo de este tipo de diagnósticos, es decir que trabaje coordinadamente con un Servicio de Genética.

Si los estudios iniciales ofrecen resultados favorables para la realización del proceso tanto a nivel ginecológico como a nivel genético, la futura madre (tanto si es ella la afectada como si el afectado es el varón) ha de someterse a un **tratamiento farmacológico de estimulación ovárica**, consistente en la inyección de hormonas estimulantes con la finalidad de que maduren varios óvulos en el mismo ciclo. Cuando esto se ha conseguido, en la clínica se le extraen los óvulos (folículos maduros) y se fecundan *in vitro*, y así se consiguen los embriones. A los 3 (D+3) ó 5 días (D+5) tras la fecundación, el embrión está constituido con un número de células suficiente para poder hacer una biopsia del mismo y recoger una célula (en D+3) o un grupo de células (en D+5). En cada una de las muestras embrionarias recogidas se realiza el análisis genético correspondiente para identificar aquellos embriones que no han heredado la variante genética asociada a la enfermedad familiar (embriones sanos). Posteriormente se realiza la transferencia de 1 ó 2 embriones sanos y la vitrificación (congelación) de los restantes (si hubiese). Al transferir varios embriones en el proceso, es frecuente que el embarazo sea múltiple (mellizos, alguna vez trillizos... pero también hay gestaciones de un único bebé cuando los otros embriones o bien no se implantan o bien degeneran tras la implantación).

En el caso de VHL, si el futuro padre es el afectado, no ha de someterse a ningún tratamiento específico, y por tanto, para él no existe ningún riesgo. En

el caso de una mujer afectada de VHL, se desconoce **hasta qué punto el tratamiento de estimulación ovárica puede influir en la evolución de la enfermedad**, pero es conveniente que antes de someterse a dicho tratamiento la mujer se haga un chequeo completo, con el fin de conocer si tiene algún tumor y cómo es, por si fuera conveniente tratarlo previamente a la estimulación ovárica.

Hay que saber que no se puede analizar el embrión para descartar todas las posibles enfermedades que se conocen. Es decir, este estudio sirve para asegurarse de que el embrión no tendrá VHL, pero puede tener cualquier otra alteración (no tiene porqué, pero conviene saberlo). En ocasiones, tras la fecundación de los óvulos obtenidos, al analizarlos puede ocurrir que todos ellos sean portadores de VHL. En ese caso, la mujer debe someterse a un nuevo ciclo de estimulación ovárica para comenzar de nuevo el proceso.

Desde el punto de vista técnico, el diagnóstico genético preimplantacional supone un proceso largo, principalmente para la madre, y tienen un grado de efectividad muy bajo, estimándose que sólo el 15-20 % de parejas que inician el procedimiento van a conseguir el nacimiento de un hijo libre de la enfermedad. La **tasa de embarazo** tras el sometimiento a estas técnicas es bajo (en torno al **20%** en cada ciclo que se intente) y a esto, hay que sumar que **el error diagnóstico se estima en torno a un 5-8%** (es decir, hay una probabilidad de un 5-8% de que el futuro niño tenga VHL) aunque esta cifra varía dependiendo del laboratorio que realiza la prueba, por lo que el protocolo recomienda, a pesar de todo, someterse a un diagnóstico prenatal para confirmar los resultados. El diagnóstico prenatal consiste en la biopsia de vellosidades coriales (BVC) en el primer trimestre del embarazo, o en la amniocentesis (en el segundo trimestre del embarazo). El objetivo es tomar una muestra de ADN del feto para asegurarse de que el feto no es portador de la mutación del gen VHL. Si con BVC o amniocentesis se ve que sí porta la mutación, se ofrece la posibilidad del aborto "terapéutico", y en caso contrario, se sigue adelante con el embarazo.

En caso de que los futuros padres no consideren la posibilidad de un aborto terapéutico, no se realizará ninguno de los dos estudios anteriores (BVC o amniocentesis). En el caso concreto de la enfermedad de von Hippel-Lindau, estaría recomendado realizar el estudio genético al niño cuando nazca.

Como ya se ha comentado, el diagnóstico genético preimplantacional está incluido dentro de las prestaciones del Sistema Nacional de Salud en el caso de esta enfermedad, por lo que el procedimiento es gratuito para las parejas afectadas por VHL que deciden ir a través del sistema sanitario público. Sin

embargo, el SNS sólo cubre 3 intentos, siempre y cuando no tengan ningún hijo sano de la misma pareja, y no cubre el tratamiento si la mujer tiene 40 años (la lista de espera es de 2 meses en la comunidad de Madrid, pero desde la primera consulta hasta que se inicia el tratamiento puede pasar entre 8 meses a 1.5 años en la actualidad, por lo que es conveniente que aquellas parejas afectadas que deseen tener hijos, se decidan lo antes posible). Si se tiene 40 o más años, la única opción es acudir de forma particular a un centro privado. En la comunidad de Madrid el centro de referencia por la seguridad social es la Fundación Jiménez Díaz, que hasta la fecha ha atendido la solicitud de DGP de 9 familias VHL con un resultado de 3 nacimientos.

En el resto de España lo realizan principalmente laboratorios privados, a los que son derivadas desde el sistema sanitario público las parejas afectadas. E A la mayoría se les implantan 2 embriones (3 es el máximo permitido por ley).

## Glándula suprarrenal y tejido cromafín

En las glándulas suprarrenales puede aparecer un tipo de tumor llamado feocromocitoma. Es un tumor productor de *catecolaminas* originado en las células cromafines del sistema nervioso simpático, y se puede originar en cualquier localización donde exista este tipo de tejido, bien en la médula adrenal, bien a lo largo de la cadena ganglionar simpática paraaórtica, en el órgano de Zuckerkandl (en el origen de la arteria mesentérica inferior), en la pared de la vejiga urinaria y en la cadena ganglionar simpática en cuello o mediastino. A los feocromocitomas de localización extraadrenal, se les denomina *paragangliomas*, suponen un auténtico desafío diagnóstico, y en muchos casos han sido hallazgo de autopsia. En el contexto de esta enfermedad, los feocromocitomas raramente son malignos (<7%).

Son más frecuentes en unas familias que en otras, habiéndose asociado este fenómeno al tipo de mutación. Suelen ser hipofuncionantes, diagnosticándose de forma casual con motivo de las pruebas de seguimiento de la enfermedad. Si aumentan la producción y secreción de catecolaminas al torrente sanguíneo, se hacen funcionantes, produciendo la sintomatología típica del feocromocitoma que se observa en la población general. En estos casos, el síntoma principal es la tensión arterial alta o variable: se producen elevaciones súbitas de tensión, lo que indica que la glándula está secretando adrenalina en grandes cantidades y “en ráfagas”. El paciente puede

experimentar cefaleas, sudoración profusa, latidos cardíacos irregulares o palpitaciones, sensación súbita de pánico, miedo, ansiedad o ira.

Si se detectan precozmente, no es complicado tratarlos, pero son potencialmente letales si no se tratan. Es especialmente importante descartar su presencia antes de cualquier cirugía, embarazo o parto. Si se detecta un feocromocitoma, se ha de proceder a un bloqueo adrenérgico mediante la administración de fármacos durante días antes de la intervención.

El tratamiento habitual es quirúrgico, mediante adrenalectomía parcial. Siempre que sea posible, se debe conservar parte del córtex de la glándula adrenal. De esta manera se evitaría la necesidad de reemplazo esteroideo si en el futuro se ha de intervenir la otra glándula. En los últimos años, al igual que para los tumores renales, se está utilizando la *laparoscopia* para intervenirlos quirúrgicamente. La adrenalectomía parcial mediante *laparoscopia* es hoy en día posible en la mayoría de los casos, con lo que existe menor riesgo de infección y la recuperación es más rápida.

**Diagnóstico.** Las metanefrinas fraccionadas en orina de 24h (MN urinarias) y las metanefrinas libres en plasma (MLP) son las pruebas bioquímicas con mayor rendimiento diagnóstico. Ésta última analiza las catecolaminas y metanefrinas en plasma y es la prueba más sensible y específica, ofreciendo los valores de metanefrina (metabolito de la adrenalina) y de normetanefrina (metabolito de la normetanefrina). En VHL el más importante es la normetanefrina, ya que los feocromocitomas asociados a VHL no producen adrenalina o su metabolito en cantidades significativas.

Las MLP presentan con respecto a las MN urinarias, la ventaja de la obtención relativamente sencilla de la muestra, y la posibilidad de utilización en pacientes con enfermedad renal crónica, donde las MN urinarias carecen de utilidad 25. Por otro lado, como la secreción de catecolaminas fluctúa a lo largo del día la determinación de metanefrinas o catecolaminas en orina de 24 horas puede detectar un exceso de producción que pasaría desapercibido con la determinación en la sangre.

Desde 2011 se dispone de un nuevo biomarcador para el diagnóstico del feocromocitoma, la metoxitiramina, presente en el 17% de pacientes VHL y que puede ser de ayuda en los casos de sospecha de malignidad.

Los estudios iniciales se hacen a partir de muestras de sangre y orina y si se precisa información adicional o si hay síntomas de feocromocitoma, pero los exámenes de sangre y orina dan negativos, se recurre a estudios radiológicos. Además, si los análisis bioquímicos indican la presencia de un feo, pero no se

localiza mediante TAC o resonancia magnética nuclear, puede estar indicado realizar una gammagrafía con *MIBG* (metaiodobenzilguanidina), o *PET-TAC* (de superior sensibilidad). Estas pruebas ayudan a localizar el feocromocitoma aunque se encuentre fuera de las glándulas suprarrenales (en este caso reciben el nombre de *paragangliomas*).

Existen diversas variantes de dichas pruebas complementarias y acorde al Instituto Nacional de Salud Americano US-NIH, cada una tiene distintas posibilidades de éxito en localizar el feocromocitoma/paraganglioma y que mencionamos a continuación:

- PET-TAC 18F-FDA localiza el tumor en el 75–92% de los casos.
- PET-TAC 18F-FDOPA localiza el tumor en 67–93% de los casos.
- Gammagrafía con MIBG-I123 localiza el tumor en el 67–86% de los casos.
- PET-TAC 18F-FDG localiza el tumor en el 83–93% (adrenal: 67%) de los casos.

### **Prueba de metanefrinas libres en plasma**

Las metanefrinas libres –metabolitos de las catecolaminas - son producidas de forma continua en el interior de las células tumorales del feocromocitoma, independientemente de la liberación de catecolaminas al torrente sanguíneo por el tumor. La liberación de catecolaminas puede ser episódica, o casi inexistente en el caso de algunos feocromocitomas.

#### **¿Cuál es la precisión de las metanefrinas libres en plasma?**

Se ha determinado una sensibilidad del 99% frente al 63% del ácido vanilmandélico y el 83-85% de las catecolaminas urinarias o plasmáticas.

#### **¿Qué sustancias interfieren con el resultado del estudio de catecolaminas en orina de 24 horas?**

Muchos fármacos pueden potencialmente interferir con los resultados. Esto a menudo depende del método y del laboratorio que realiza el análisis, por lo que las instrucciones antes de la prueba pueden diferir de unos a otros.

#### **¿Qué sustancias interfieren con el test de metanefrinas en plasma?**

La cafeína, el paracetamol y los medicamentos que lo contienen (gelocatil, frenadol, efferalgán, etc.). Debe ser el laboratorio el que nos indique si existe algún problema con alguna medicación concreta.

#### **¿Y si el resultado de las catecolaminas en orina de 24 horas es negativo?**

<sup>(1)</sup>Se recomienda el test de metanefrinas libres en plasma para confirmar o descartar el diagnóstico de feocromocitoma, particularmente si los síntomas

son episódicos. El estudio de catecolaminas en orina de 24 horas no siempre es eficaz en poner de manifiesto tumores que secretan de forma intermitente.\*

1. Este procedimiento puede ser largo y a veces no es útil como parte del preoperatorio de un tumor sintomático (ejemplo: un hemangioblastoma en el sistema nervioso).

En cuanto a la **sensibilidad y especificidad** de cada prueba, reproducimos parte del cuadro publicado en *Biochemical diagnosis of pheochromocytoma. Which test is best? Lenders JWM, Pacak K, Walther MM, y col. JAMA.2002; 287(11):1427-34.*

**Tabla 3. Sensibilidad y especificidad de las pruebas utilizadas para la detección de feocromocitomas.**

Prueba	Sensibilidad (IC 95%)	Especificidad (IC 95%)
Metanefrinas libres en plasma	99% (96-100%)	89% (87-92%)
Metanefrinas fraccionadas en orina	97% (92-99%)	69% (64-72%)
Catecolaminas plasmáticas	84% (78-89%)	81% (78-84%)
Catecolaminas urinarias	86% (80-91%)	88% (85-91%)

Para obtener resultados óptimos de un estudio de orina de 24 horas, es esencial que el paciente siga cuidadosamente las instrucciones que le darán antes de hacerse el análisis. Según el método de análisis, pueden diferir de un hospital a otro.

Algunos alimentos pueden aumentar las catecolaminas urinarias, por lo que el laboratorio que realizará los análisis debe facilitar instrucciones con las restricciones dietéticas. Como normal general, deben evitarse plátanos, chocolate, cítricos, cacao, café (incluso el descafeinado), regaliz, té, vainilla, durante varios días antes de la prueba y durante el tiempo que dure la recogida de orina.

También hay algunos medicamentos que pueden afectar a los resultados de la prueba ocasionando “falsos positivos”, por lo que es importante consultar con el médico acerca de cualquier medicación, suplementos dietéticos o productos de herbolario que se esté tomando. Siempre que sea posible, debe suspenderse cualquier sustancia que pueda interferir con el resultado.

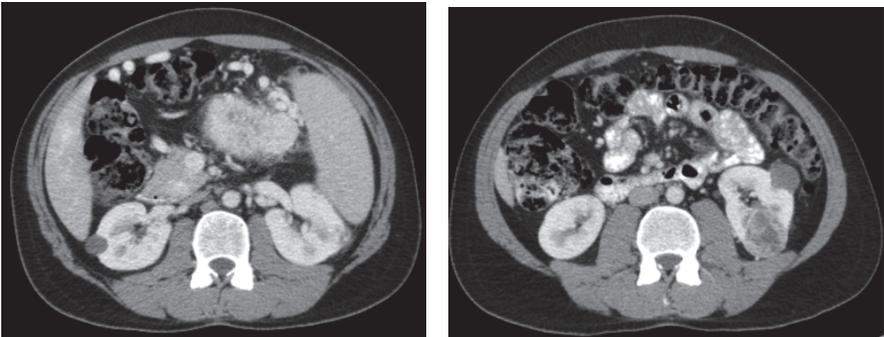
Entre los medicamentos cabe destacar los antidepresivos tricíclicos, antipsicóticos, paracetamol, descongestivos nasales, antitusígenos, broncodilatadores (agonistas adrenérgicos), etanol, levodopa, reserpina, buspirona, proclorperazina, anfetaminas, entre otros.

El estrés físico y emocional, así como el ejercicio intenso pueden producir un aumento de la secreción de catecolaminas, por lo que deberían evitarse antes y durante la recogida de la orina.

## Riñón

Los *quistes renales* que aparecen en la enfermedad de VHL son habitualmente múltiples, pero la presencia de uno o más quistes simples en principio no suponen un problema. El problema es que un quiste en VHL suele ser una lesión preneoplásica, en cuyo interior se desarrollará un carcinoma renal a lo largo de los años. Por ello los quistes renales VHL siempre deben ser monitorizados como parte del seguimiento de la enfermedad.

El *tumor renal* que aparece es un carcinoma renal de células claras. Lo habitual es que no sea necesario realizar biopsia, puesto que en VHL se tiene la casi certeza de la anatomía patológica del tumor. Habrá células cancerosas incluso en tumores diminutos. Como ocurre con el cáncer renal esporádico, *no hay ningún síntoma específico que permita identificar el problema en sus inicios. Por ello es crucial vigilar los riñones mucho antes de la aparición de cualquier signo o síntoma.* Como ya sabemos, los riñones seguirán funcionando mientras se producen estos cambios estructurales, sin producir síntomas y con analíticas de orina normales.



**Figura 17. Varón de 28 años.** En la imagen de la izquierda se aprecia un tumor renal cortical en riñón derecho, y en la imagen de la derecha, se ven dos tumores, uno cortical y otro que invade ampliamente el parénquima renal.

No todos los tumores renales precisan cirugía inmediata, sino que basándose en ciertas características como la densidad, el tamaño, la forma, velocidad de crecimiento y la localización, el especialista recomendará repetir las pruebas

de imagen pasado cierto tiempo, o indicará *resección quirúrgica*. Una vez que aparecen, ***los tumores renales de VHL deben ser considerados como el cáncer renal de la población general, aunque con algunas diferencias:***

- En los afectados por VHL en protocolo de seguimiento, se diagnostican en fases más tempranas que en la mayoría de los afectados por cánceres renales esporádicos.
- El tumor suele estar mejor definido, sin invadir los tejidos circundantes durante más tiempo.
- Metastatizan más tardíamente que el cáncer renal que aparece en la población general.

Todo esto posibilita mejores opciones de tratamiento, logrando mantener la función renal durante mucho tiempo.

Sobre el momento óptimo de la intervención existe más o menos consenso: dado que en esta enfermedad una persona con afectación renal típicamente desarrollará una serie de tumores en ambos riñones a lo largo de varias décadas, no se puede extirpar cada pequeño tumor según se diagnostica, pues implicaría demasiadas cirugías para la persona, y sería difícilmente soportable para el riñón. Los expertos coinciden en que el ***objetivo del tratamiento*** debe ser mantener la función renal del paciente a lo largo de su vida, minimizar el número de cirugías y extraer los tumores antes de que *metastaticen*. El aspecto más delicado es la elección del momento preciso para operar: ni demasiado pronto ni demasiado tarde. *El consenso al que se llegó en el encuentro de Freiburg (Alemania, 1994) fue recomendar la intervención quirúrgica sólo cuando el tumor más grande supere los 3 centímetros*. Esta recomendación fue corroborada en un estudio multicéntrico realizado bajo la dirección del Dr. Andrew Novick (Steinbach, 1995).

Las decisiones sobre cuándo operar y el alcance de la intervención debe tomarlas el equipo médico completo, con la participación del paciente, a quien se le debe ofrecer toda la información. Todos los puntos de vista, la localización del tumor, el estado físico general del paciente e incluso su posible deseo de verse libre del tumor, juegan un papel importante.

En los pacientes con una función renal reducida, medido por la tasa de filtración glomerular (TFG), se deben tomar ciertas precauciones para evitar los efectos adversos de los agentes de contraste usados en las pruebas de imagen. En aquellos pacientes con una TFG < 45 se recomienda no administrar contrastes iodados en la realización de TAC, por el alto riesgo que tienen de daño renal; en los casos de TFG entre 45-60, una adecuada

hidratación previa y tras la prueba debe de ser contemplada para permitir una adecuada eliminación del contraste.

En el caso de la RM, la sustancia de contraste utilizada es el gadolinio, que en pacientes con muy baja función renal, puede desencadenar una fibrosis nefrogénica sistémica. Este es proceso esclerosante multiorgánico secundario a la administración de contrastes basados en gadolinio en pacientes con enfermedad renal crónica avanzada, y actualmente no tiene tratamiento. La recomendación en los pacientes con TFG>60 es la administración de las dosis habituales de gadolinio, en TFG de 30-60 la mitad de la dosis y en los casos de TFG<30, no administrar gadolinio, recomendando en estos casos aprovechar las secuencias T1, T2 y las secuencias de supresión grasa para compensar parcialmente esta carencia de contraste en estas pruebas de imagen.

En los casos en que los dos riñones hayan sido extirpados, se ha demostrado que los pacientes VHL son buenos candidatos para trasplante renal (ver Goldfarb, 1997). Puesto que los tumores VHL se desarrollan debido a la mutación existente en las células renales del afectado, y el riñón trasplantado posee el material genético del donante, no hay más riesgo de desarrollar un cáncer renal en un paciente VHL trasplantado que en la población general. El tratamiento inmunosupresor utilizado en los trasplantados no parece influir en el crecimiento de otros tumores VHL.

## Páncreas



**Figura 18.** Varón de 32 años. Se aprecian múltiples quistes pancreáticos y cistoadenomas.

Las lesiones pancreáticas pueden ser la única manifestación de la enfermedad. La mayoría de las lesiones que presentan los pacientes son asintomáticas, diagnosticadas durante el screening sistemático de los portadores de la mutación, y son quistes o cistoadenomas serosos, únicos o múltiples, que aparecen en alrededor de un 50% de los portadores de la mutación.

Se han identificado tres tipos de lesiones pancreáticas características:<sup>7</sup>

- Quistes
- Adenomas serosos microquísticos o “cistoadenomas” serosos

- Tumores de células de los islotes pancreáticos o tumores neuroendocrinos pancreáticos (TNEP)

Es necesario realizar el diagnóstico diferencial entre quistes, cistoadenomas serosos y tumores neuroendocrinos pancreáticos. Los quistes y cistoadenomas generalmente no precisan tratamiento. Los quistes múltiples coalescentes puede confundirse con cistoadenomas, pero esto no modifica la estrategia de tratamiento.

Los adenomas microquísticos serosos, o **cistoadenomas serosos**, son tumores benignos, sin implicaciones clínicas. Rara vez producen dolor abdominal e incluso ictericia colestásica, cuando se trata de tumores muy grandes. En ocasiones es difícil distinguir entre un cistoadenoma multiquístico benigno y un tumor neuroendocrino pancreático. Habitualmente no requieren cirugía, pero que pueden ocasionar insuficiencia pancreática y diabetes mellitus cuando invaden todo el tejido glandular. No tienen potencial maligno, y rara vez requieren intervención.

Los **tumores neuroendocrinos pancreáticos** son las lesiones pancreáticas sólidas que aparecen en esta enfermedad. Se presentan en un 8-17% de los pacientes, a una edad media de 35 años. Habitualmente están bien circunscritos y encapsulados, son múltiples en más de la mitad de los pacientes, y suelen tener preferencia por la cabeza del páncreas. Suelen ser no funcionantes, por lo que no aparecen síntomas relacionados con hipersecreción hormonal, y su diagnóstico suele ser casual, con motivo de las pruebas radiológicas de seguimiento de la enfermedad. Requieren un cuidadoso y estrecho seguimiento, pues pueden malignizarse y metastatizar a distancia, habiéndose estimado ser la causa de la muerte en alrededor de un 8% en largas series de pacientes. El hígado y los ganglios linfáticos son las localizaciones preferentes.

Se debe realizar el diagnóstico diferencial con el adenoma microquístico del páncreas y la metástasis de carcinoma renal. Las áreas sólidas del adenoma microquístico pueden ser difíciles de diferenciar de un TNEP de células claras.

En el año 2007 se publicó un trabajo llevado a cabo por un grupo de investigadores en los NIH (Libutti et al.). Este estudio identificó 3 variables importantes a la hora de decidir si el TNEP debe ser extirpado:

1. **Mutación en el exón 3.** En los pacientes portadores de la mutación en el exón 3 del gen VHL, el TNEP puede comportarse como maligno y metastatizar incluso antes de alcanzar los 3 cm de diámetro máximo, por

lo que la caracterización genética del paciente puede utilizarse como criterio de riesgo en relación con estos tumores.

**2. Tiempo de duplicación tumoral** (tiempo que tarda el tumor en duplicar su tamaño). Si éste es <500 días, se considera de alto riesgo.

**3. Tamaño  $\geq 3$  cm.**

Así, se ha consensuado un protocolo consensuado a nivel internacional para determinar el riesgo potencial de malignización y orientar sobre el momento óptimo de intervención.

**Tabla 4. Recomendaciones de tratamiento para TNEP asociados a VHL.**

<b>Criterios: tamaño &gt;3 cm/mutación exón 3/t de duplicación tumoral&lt;500 días</b>			
Nº de criterios	0	1	2 o 3
Potencial metastásico	Bajo	Moderado	Alto
Recomendación	Seguimiento clínico TAC/RMN cada 2-3 años	Seguimiento clínico TAC/RMN cada 6-12 meses	Valorar cirugía

La decisión de resección quirúrgica debe tomarse basada en el riesgo de metástasis y de su posible impacto en la supervivencia del paciente. Si el paciente no tiene ninguno de estos factores, la probabilidad metastásica es baja y únicamente se recomendaba realizar seguimiento.

Para aquellos pacientes con lesiones primarias pequeñas (<3 cm), sin mutación en el exón 3 y con un tiempo de duplicación >500 días, se recomienda una actitud expectante con el fin de preservar en lo posible la función del órgano y reducir las cirugías.

Actualmente es posible operar estos tumores por *laparoscopia*.

## Tumores en otras localizaciones

Varios autores han recogido en sus tratados sobre la enfermedad tablas con los tumores en localizaciones atípicas, e incluso tumores atípicos en el contexto de la enfermedad VHL. En este sentido cabe mencionar los trabajos de Neumann (Alemania, 1998) y Hes (Países Bajos, 2000).

Se han descrito tumores como cistoadenoma papilar pulmonar, hemangioblastoma pulmonar, hemangioblastoma hepático, adenoma

hipofisario, angioma esplénico, pulmonar y hepático, astrocitoma, neuroblastoma, tumor de células germinales en testículo, carcinoma medular de tiroides, entre otros.

## Diagnóstico genético

Se debe realizar estudio genético a todo paciente que presente criterios clínicos de la enfermedad y a todos los familiares en riesgo. El estudio se realiza a partir de una muestra de sangre.

Mediante el estudio genético de los familiares, se identificará a los portadores de la mutación para incluirles en el protocolo de seguimiento recomendado. Asimismo, servirá para descartar a aquellos que no son portadores, y por tanto no precisan de seguimiento.

Los portadores de la mutación y los familiares que aún no tengan el resultado del estudio genético, deben continuar en seguimiento independientemente de su edad, puesto que la primera manifestación de la enfermedad puede ocurrir en la vejez. Una persona puede estar afectada tan levemente que la enfermedad parece haber saltado una generación, pero hay que tener en cuenta que existen casos en que la enfermedad ha sido diagnosticada en mayores de 80 años con motivo del diagnóstico de sus hijos o nietos.

Incluso cuando con un único tumor típico de VHL y aun sin historia familiar de enfermedad, debe tenerse presente el posible diagnóstico de VHL y debe llevarse a cabo una evaluación completa del resto de órganos que podrían estar afectados, debido al elevado porcentaje de pacientes con mutación *de novo*.

Los estudios de diagnóstico genético en España están cubiertos por el Sistema Nacional de Salud. Con la identificación del gen, ha aumentado considerablemente la esperanza de obtener una cura, y un mejor manejo de la enfermedad. Mientras se encuentra una terapia curativa eficaz, son cruciales la detección precoz y el tratamiento adecuados.

Los investigadores tienen todavía mucho trabajo por delante para determinar mejor las funciones de la proteína VHL (cuya funcionalidad queda alterada debido a la mutación), lo que ocurre cuando es defectuosa o está ausente. Quizás algún día sea posible reemplazarla farmacológicamente. Algunos métodos experimentales en el campo de la terapia génica o terapia con células madre permiten reemplazar o corregir la información genética.

## Tratamiento

Las opciones de tratamiento sólo pueden determinarse mediante una cuidadosa valoración de la situación global e individualizada del paciente: sus síntomas, los resultados de las pruebas médicas (analíticas y/o radiológicas), y el estado de salud general. Las siguientes recomendaciones únicamente tratan de ser pautas generales de tratamiento.

**Angiomas de retina.** En la periferia se suele utilizar *láser* para el tratamiento de las lesiones pequeñas y la *crioterapia* para las más grandes. Si el angioma está en la papila del nervio óptico, hay que vigilar el ritmo de crecimiento. En esta localización hay pocas opciones de tratamiento. La mejor sería un fármaco, pero a la fecha de publicación de este manual, los fármacos están en fase experimental.

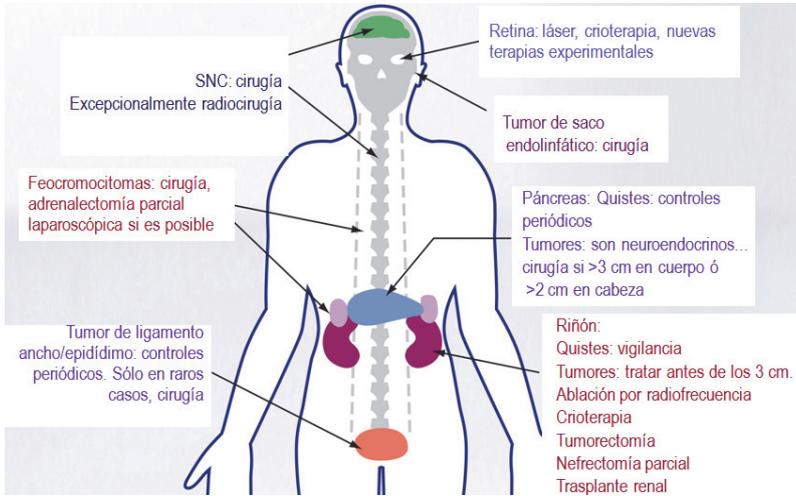
**Hemangioblastomas encefálicos y medulares.** Los síntomas dependerán de la localización del tumor y de su tamaño, y de la presencia de edema o quistes asociados. Las lesiones sintomáticas crecen más rápidamente que las asintomáticas. El quiste a menudo causa más síntomas que el tumor en sí. Una vez reseca la lesión (*tumor sólido*) el quiste se colapsa. Si se deja una porción del tumor, el quiste se rellena de nuevo de líquido. Los hemangioblastomas pequeños (menos de 3 cm cúbicos o 1.7 cm de diámetro) no asociados con un quiste a veces han sido tratados con *radiocirugía estereotáctica*, pero este tratamiento no tiene carácter resolutivo definitivo a largo plazo.

**Tumores del saco endolinfático.** Los pacientes que tienen un tumor o una hemorragia visible en la RMN pero que todavía pueden oír, precisan cirugía para evitar la progresión. Los pacientes sordos con evidencias radiológicas de tumor deben someterse a cirugía si tienen además síntomas neurológicos para prevenir un empeoramiento de sus problemas de equilibrio. Se precisan más estudios para determinar si los pacientes con síntomas clínicos de tumor de saco endolinfático, pero sin evidencias radiológicas del mismo o de hemorragia, deben operarse para prevenir la pérdida de audición o para aliviar los síntomas (*Lonser et al, N.E.J.M.*). En aquellos pacientes que han perdido la audición cabe la posibilidad de poner un implante coclear o una prótesis osteointegrada (el otorrinolaringólogo será quien establezca lo más adecuado a cada caso concreto).

**Fecromocitomas.** Actualmente es de elección la *adrenalectomía parcial vía laparoscópica*. Se recomienda descartar la presencia de fecromocitoma antes de cualquier cirugía, embarazo o parto, pues por el riesgo de secreción

excesiva de catecolaminas en estas situaciones. Actualmente hay bastante controversia sobre si deben intervenirse o no los feocromocitomas aparentemente inactivos.

**Figura 19. Tratamientos de las diferentes manifestaciones de la enfermedad VHL.**



**Carcinomas renales.** Con los avances radiológicos, los tumores renales pueden ser detectados cuando son aún muy pequeños. Para que el individuo mantenga suficiente funcionalidad renal a lo largo de su vida, es aconsejable controlar muy de cerca el crecimiento de estos tumores y operar sólo cuando el tamaño del tumor (aproximadamente 3 cm.) o su rápido crecimiento sugieren potencial metastásico. En este contexto, la *nefrectomía parcial* laparoscópica es ampliamente utilizada y recientemente la cirugía robótica ha conseguido minimizar aún mas el daño del tejido sano. La *ablación por radiofrecuencia* y la *crioterapia* constituyen actualmente buenas alternativas principalmente en tumores de pequeño tamaño o estadios iniciales.

**Tumores neuroendocrinos pancreáticos.** Se precisa un análisis cuidadoso para diferenciar entre cistoadenomas serosos y tumores neuroendocrinos pancreáticos. Los quistes y cistoadenomas generalmente no precisan tratamiento. En los tumores neuroendocrinos pancreáticos de más de 3 cm o mayores de 2 cm pero con paciente portador de mutación del exón 3 en el estudio molecular, debe considerarse la *resección*.

Hay varios fármacos autorizados para el cáncer renal avanzado (metastático), gracias en gran parte a la investigación realizada en el gen VHL: Bevacizumab (Avastín®), Sunitinib (Sutent®), Sorafenib (Nexavar®), Everolimus (Afinitor®), Temsirolimus (Torisel®) y Pazopanib (Voltrient®). Se han realizado algunos ensayos clínicos de estos fármacos en pacientes VHL. Hasta ahora, los tumores renales y pancreáticos muestran respuesta limitada a estas drogas, y los tumores del SNC todavía no han mostrado respuesta. Otro medicamento a considerar es propranolol, betabloqueante que ha sido ensayado como posible tratamiento de los hemangioblastomas de retina, con buenos resultados.

Quizás algún día sea posible reemplazar químicamente a la proteína VHL. Algunos métodos experimentales en el ámbito de la terapia génica y células madre pueden permitir la sustitución o corrección de la información genética. Estas tecnologías están aún en sus inicios. El éxito en el uso de estas tecnologías para cualquier enfermedad puede proporcionar una alternativa interesante también para VHL.

## Protocolo de seguimiento

(Esquema en la página 63)

*Está demostrado que un afectado de VHL vive sano durante más tiempo si es incluido en un protocolo de seguimiento.* Estas revisiones periódicas detectan los tumores en fases incipientes y asintomáticas. Aun cuando los resultados de las pruebas sean negativos, el paciente debe continuar dentro del protocolo a lo largo de toda su vida, debido a la elevada penetrancia de la enfermedad y por tanto al riesgo de desarrollar tarde o temprano quistes o tumores. Desafortunadamente siguen dándose casos de ***pacientes a los que únicamente se les hacen las revisiones periódicas de un órgano afectado, olvidando el resto de los órganos que pueden llegar a afectarse.***

Los médicos experimentados en la enfermedad en ocasiones introducen modificaciones en el protocolo de seguimiento establecido a nivel internacional, para adecuarlo a cada paciente concreto.

Una vez que una persona desarrolla alguna manifestación de VHL, el protocolo de seguimiento debe ser revisado con los especialistas que le traten, pues puede ser necesaria una mayor frecuencia de las pruebas para vigilar el desarrollo y crecimiento de lesiones conocidas. Asimismo, si una persona portadora de la mutación, llega a la edad de 60 años sin haber tenido síntomas de VHL ni tiene hijos con VHL, las revisiones pueden espaciarse, aunque nunca deben abandonarse.

En los últimos años se han añadido al protocolo de seguimiento los exámenes audiométricos básicos y las pruebas radiológicas del conducto auditivo interno (CAI) apenas aparezcan signos o síntomas de pérdida de audición, tinnitus y/o vértigo (mareo, pérdida de equilibrio). Los radiólogos expertos en RM son los más indicados para interpretar los resultados de estos estudios. El protocolo de seguimiento que figura a continuación está basado en las recomendaciones consensuadas en a nivel internacional, actualizadas periódicamente.

**A cualquier edad.** Es recomendable realizar el estudio genético a todos los individuos en riesgo, con el fin de identificar a los portadores de la mutación. Aquellos individuos en los que el resultado sea negativo serán excluidos del protocolo.

**En el embarazo.** El obstetra ha de estar informado de la historia familiar de VHL. Si es la madre la que tiene VHL, se recomienda leer el apartado “VHL y embarazo”. Si la gestante pertenece a una familia con VHL y no se ha

descartado anteriormente la enfermedad, debería realizarse el estudio genético cuanto antes.

**Desde el nacimiento.** El pediatra debe estar informado igualmente de la historia familiar de la enfermedad, y deberá prestar atención a posibles síntomas neurológicos, como nistagmo, estrabismo, leucocoria u otras manifestaciones que requieran ser valoradas por un especialista de retina. Debería además realizarse de manera rutinaria un screening de audición.

#### **1-4 años de edad. Anualmente:**

- El pediatra debe buscar posibles alteraciones neurológicas, nistagmo, estrabismo, leucocoria, y alteraciones de la tensión arterial.
- El oftalmólogo (retinólogo preferiblemente con experiencia en VHL) debe realizar examen de retina mediante oftalmoscopio indirecto. Esto es especialmente importante en el caso de niños portadores de la mutación VHL.

#### **5 a 15 años. Anualmente:**

- El pediatra realizará valoración física y neurológica completa, prestando especial atención a la tensión arterial en decúbito y en bipedestación. Debe buscar posibles alteraciones neurológicas, nistagmo, estrabismo, leucocoria, y alteraciones de la tensión arterial.
- Examen de retina con oftalmoscopio indirecto por un oftalmólogo familiarizado con VHL, con pupilas dilatadas.
- Metanefrinas libres en plasma siempre que sea posible, buscando alteraciones en la normetanefrina. En su defecto *metanefrinas* en orina de 24 horas.
- Ecografía abdominal anual a partir de los 8 años o antes si es preciso.
- Resonancia magnética o gammagrafía con *MIBG* si hay alteraciones bioquímicas.
- Desde los 8-10 años debería considerarse la realización de estudios con RMN de *encéfalo* y médula espinal con contraste (*gadolinio*), - que pueden requerir sedación - y están particularmente indicados si hay mínima sospecha de síntomas neurológicos. Repetir anualmente si se observan tumores en el primer estudio.

Cada 2 - 3 años: valoración audiológica por otorrino (anualmente si hay pérdida auditiva, tinnitus o vértigo). Si hay alteraciones, RMN con contraste del conducto auditivo interno para descartar ELST.

Se debe prestar especial atención a posibles cambios en la visión, audición, presión arterial, cambios de humor y posibles alteraciones neurológicas en los niños afectados.

## Mayores de 16 años

### Anualmente:

- Examen físico y valoración neurológica por un médico familiarizado con la enfermedad. Examen escrotal en varones.
- Examen de retina con oftalmoscopio indirecto y pupila dilatada por un oftalmólogo familiarizado con la enfermedad.
- Metanefrinas libres en plasma buscando alteraciones en la normetanefrina. En su defecto, *metanefrinas* en orina de 24 horas. RMN abdominal o gammagrafía con MIBG si hay alteraciones bioquímicas.
- Ecografía abdominal (riñones, páncreas y glándulas suprarrenales) en un centro de referencia para pacientes VHL, alternando cada año con RMN. En caso contrario RMN anual con y sin contraste, salvo en situación de embarazo.

### Cada 2 años:

- RMN de *encéfalo* y médula espinal con contraste (*gadolinio*) con cortes finos.
- Valoración audiológica por un otorrinolaringólogo. Si hay pérdida de audición, tinnitus y/o vértigo, además se debe realizar:
- RMN del conducto auditivo interno para buscar un posible tumor de saco endolinfático.

## Durante el embarazo.

- Examen de retina por un oftalmólogo familiarizado con la enfermedad antes del embarazo y al 4º mes, para anticipar lesiones rápidamente progresivas.
- Estudio de feocromocitomas antes del embarazo, 4º mes y 8º mes para descartar un feocromocitoma activo durante el embarazo y especialmente durante el trabajo de parto.
- RM de cerebro y columna antes del embarazo y a partir del 4º mes de embarazo sin contraste para valorar posible hemangioblastomas.
- Se recomienda en las pacientes con hemangioblastomas considerar el parto por cesárea.
- Se recomienda un estudio basal de la enfermedad a los 2m tras concluido el embarazo.

## “¿Y qué si no se sigue?”

Desgraciadamente en muchos casos aún no se realiza seguimiento protocolizado a los afectados, de forma que acaban presentando discapacidades precoces, incluso personas jóvenes:

- Amaurosis unilateral y bilateral debido a hemangioblastomas de retina dejados a su libre evolución
- Cáncer renal alrededor de los 20-25 años, con casos documentados de nefrectomía radical a los 25 y metástasis o insuficiencia renal en tratamiento con diálisis.
- Vértigos, acúfenos, sordera uni/bilateral a los 30 años, debido a tumores de saco endolinfático que han crecido sin control.
- Tumores neuroendocrinos que han producido metástasis hepáticas antes de llegar a los 30 años.
- Hemangioblastomas cerebelosos que acaban produciendo hidrocefalia debido a su crecimiento sin control ni seguimiento, e incluso muerte súbita.
- Crisis hipertensivas, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular, condicionado por la hipersecreción de catecolaminas por un feocromocitoma que ha pasado desapercibido.

## Investigación en España

Como se ha descrito en el apartado *Tratamiento*, no existe ningún fármaco específico comercializado para VHL, siendo la resección quirúrgica el único tratamiento disponible para tratar los tumores que van apareciendo. Adicionalmente, los fármacos utilizados en ensayos clínicos, como bevacizumab, sunitinib, sorafenib, everolimus, temsirolimus o pazopanib, presentan un limitado efecto terapéutico y producen importantes efectos secundarios (provocando el abandono del tratamiento).<sup>8,9</sup>

En **2012** la Alianza VHL comenzó a buscar un medicamento ya comercializado que pudiera servir como tratamiento farmacológico. Dado que los tumores tienen un importante componente vascular, se buscó un medicamento con efecto antiangiogénico, y tras descartar otros antiangiogénicos por los efectos adversos, se identificó como posible candidato un medicamento llamado propranolol, el cual se había consolidado como tratamiento de primera elección para el hemangioma infantil.<sup>10</sup>

Propranolol es un bloqueante beta adrenérgico, comercializado en España hace más de 50 años, con una amplia experiencia de uso para diferentes patologías y con un conocido perfil de seguridad. Las contraindicaciones y los efectos adversos son limitados. Con la seguridad que ofrece un medicamento ampliamente utilizado a nivel internacional, se realizaron las gestiones necesarias para comenzar a probarlo en cultivos de pacientes.

Así, en **2013** se comenzó a financiar un proyecto de investigación preclínica en el Centro de Investigaciones Biológicas del CSIC, bajo la dirección de la Dra. Luisa María Botella Cubells, consistente en tratar con propranolol varios cultivos celulares de hemangioblastomas obtenidos a partir de excedentes de cirugías. En este estudio participaron investigadores básicos y clínicos, y los resultados fueron positivos, por lo que se decidió avanzar hacia la experimentación clínica.

La Dra. Gemma Serrano de las Heras, de la Unidad de Investigación del Complejo Hospitalario Universitario de Albacete, logró establecer la tecnología de trabajo *in vitro* con cultivos primarios de hemangioblastomas (HB) de SNC procedentes de excedentes de neurocirugías realizadas en la Fundación Jiménez Díaz (Madrid) por el Dr. José María de Campos. Desde entonces, y ampliando dichas colaboraciones con numerosos hospitales, se ha logrado **almacenar y cultivar** con éxito más de **60 cultivos primarios de tumores VHL como hemangioblastoma, feocromocitoma y carcinoma renal de células claras (ccRCC)**.

Cabe destacar que los mayores avances en la investigación se han conseguido gracias a la estrecha colaboración y coordinación entre estos investigadores, y los pacientes.

**Figura 20. Hospitales colaboradores en la investigación de VHL (período 2014-2019).**



Los distintos ensayos realizados indican que propranolol provoca la apoptosis (muerte celular programada) de los cultivos celulares de hemangioblastomas, disminuyendo así su viabilidad y proliferación celular.

Propranolol, a la dosis de 100  $\mu\text{M}$ , disminuye la viabilidad del cultivo de células de hemangioblastoma de SNC (A) hasta un 60% respecto a la población control (B). C) Los niveles secretados de VEGF por hemangioblastomas de SNC son reducidos hasta un 40% tras el tratamiento con propranolol. D) La presencia de las proteínas HIF1 $\alpha$  y HIF2 $\alpha$  disminuyen su expresión en lisados de células de hemangioblastomas tratadas con propranolol.

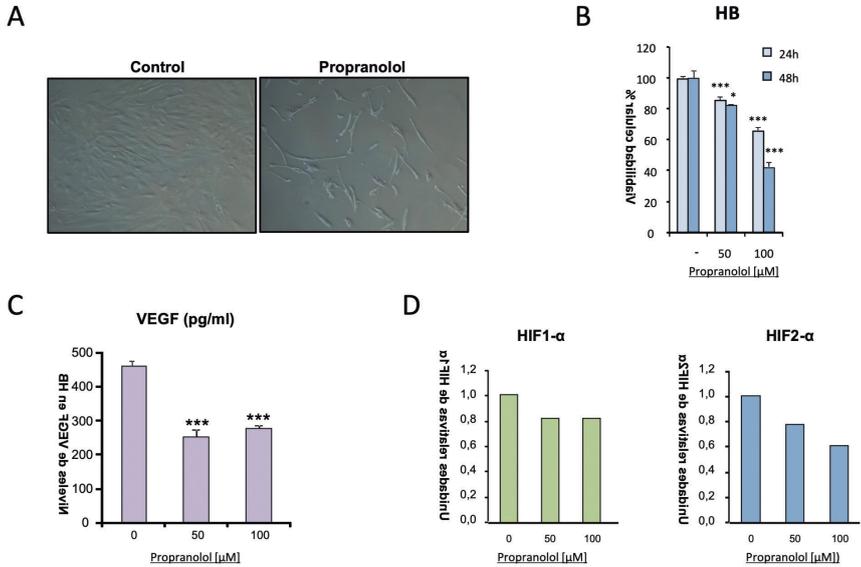


Figura 21. Figuras representativas de Albiñana et al, 2015.<sup>11</sup>

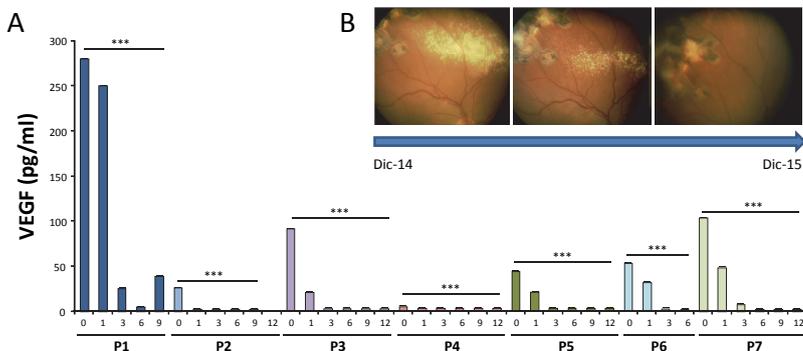
**Propranolol reduce además los niveles de expresión del Factor Inducible por Hipoxia (HIF)**, altamente expresado en los tumores VHL; dicha reducción tiene como consecuencia la no activación de genes diana de HIF, como **VEGF** (Factor de Crecimiento Endotelial Vascular), **EPO** (eritropoyetina) o **SOX2**, implicados en angiogénesis, eritropoyesis o desdiferenciación, respectivamente. Por último, los niveles proteicos de VEGF secretados por las células tumorales tratadas mostraban una disminución significativa con respecto a los no tratados.<sup>11</sup>

Tras el éxito obtenido en la investigación preclínica, el siguiente paso era llevarlo a la clínica. Así, en **2014** el Servicio de Oftalmología del Hospital Virgen de la Salud (Servicio de Salud de Castilla-La Mancha), bajo la dirección de la Dra. Rosa M<sup>a</sup> Jiménez Escribano y en colaboración con la U707 y la Alianza VHL, puso en marcha el ensayo clínico titulado **“Efecto terapéutico de propranolol en una serie de pacientes con enfermedad de von Hippel-Lindau y hemangioblastomas de retina, a corto, medio y largo plazo”**, N<sup>o</sup> de EudraCT **2014-003671-30**. El objetivo era evaluar la efectividad del tratamiento con propranolol oral en pacientes con tumores para los que no existía opción terapéutica por estar localizados en el área yuxtapapilar. Se incluyeron 7 pacientes procedentes de diferentes regiones de España, afectados de hemangioblastomas de retina, a los que se les pautó propranolol oral a dosis de 120 mg/día durante un año. En las evaluaciones

trimestrales, se realizó valoración oftalmológica así como extracción de sangre para la monitorización de dos posibles biomarcadores: el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) y **miRNA 210** (micro RNA). La sangre era procesada por técnicas inmunoquímicas (ELISA) en el CIB-109.

El ensayo clínico finalizó a mediados de **2016**, con los siguientes resultados: todos los tumores permanecieron estables y no aparecieron tumores nuevos; hubo reabsorción significativa de exudado en los dos pacientes que tenían tumores exudativos. No hubo efectos adversos al tratamiento, y los niveles de VEGF y miRNA 210 descendieron en todos los casos desde el primer mes de tratamiento, lo que los posicionaba para su consideración como posibles biomarcadores de actividad de la enfermedad.<sup>12,13</sup>

**Figura 22.** A) Disminución estadísticamente significativa de los valores de VEGF en todos los 7 pacientes del estudio. B) Desaparición del exudado del hemangioblastoma de retina en uno de los pacientes integrantes del estudio tras un año con tratamiento con Propranolol.



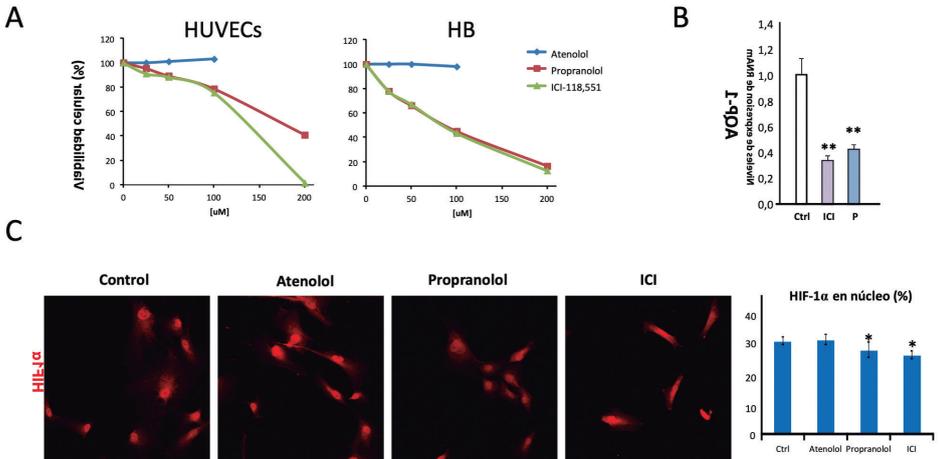
En enero de **2017**, la **EMA (European Medicines Agency)** concedió la designación de medicamento huérfano para la enfermedad de von Hippel-Lindau a propranolol (EU/3/17/1841), siendo el primer medicamento así reconocido para la enfermedad VHL, en base a estas investigaciones realizadas en nuestro país y promovidas por la Alianza VHL.

Propranolol actúa disminuyendo la frecuencia cardíaca, pudiendo generar también cuadros de bradicardia. Estos efectos son causados por el bloqueo del receptor adrenérgico  $\beta_1$ , y no así del receptor adrenérgico  $\beta_2$ . Con el objetivo de confirmar la estrategia del **bloqueo del receptor adrenérgico  $\beta_2$  como posibilidad terapéutica antitumoral**, se inició la caracterización y determinación de las propiedades de un antagonista del receptor adrenérgico  $\beta_2$  llamado ICI-118,551. Éste fármaco había sido utilizado a finales de la

década de los 80 en diversos ensayos clínicos como control frente a otros antagonistas adrenérgicos, sin reportar efectos adversos, lo que le confiere una ventaja sobre propranolol para su posible uso como agente antitumoral.

En **2017** la Alianza VHL continuó financiando la investigación en el CIB, para la realización de diversos estudios funcionales con el fin de determinar el posible uso de ICI 118,551 en VHL. Los resultados obtenidos fueron similares a los obtenidos con propranolol. Tal como se representa en la figura 23, **ICI-118,551 disminuye la viabilidad celular al activar mecanismos de apoptosis** en cultivos primarios de hemangioblastomas del SNC, además de secuestrar parcialmente la entrada de HIF en el núcleo.<sup>14</sup> Este comportamiento viene exclusivamente dado por el bloqueo del receptor adrenérgico  $\beta_2$ , ya que el tratamiento con atenolol, antagonista específico del receptor  $\beta_1$ , no muestra efecto terapéutico alguno.

**Figura 23.** A) Disminución de la viabilidad celular en cultivos primarios de células de HB y células endoteliales HUVECs tras el tratamiento con propranolol e ICI-118,551, mientras que atenolol no muestra diferencias entre ellos. B) Disminución de los niveles de ARNm de Aquaporina 1 tras tratamiento con ICI-118,551 y Propranolol, proteína esencial en la formación del quiste que acompaña al hemangioblastoma C) Reducción significativa de la presencia de HIF1- $\alpha$  en el núcleo de células de hemangioblastoma tras el tratamiento con ambos betabloqueantes.<sup>14</sup>



La **expresión de los genes BAX y CASPASA 9**, genes relacionados con la iniciación y ejecución del **proceso apoptótico**, respectivamente, aparecen aumentados, promoviendo así la muerte celular. De la misma manera y al contrario de lo que se observó con propranolol e ICI-18,551, atenolol no

impide la entrada al núcleo de HIF, activando la expresión de genes diana como la proteína transportadora de agua de la membrana celular aquaporina-1 (AQP1). AQP1 es esencial en la formación de los quistes que rodean los hemangioblastomas del SNC, siendo su crecimiento el que provoca la compresión del tejido circundante y la consecuente sintomatología.

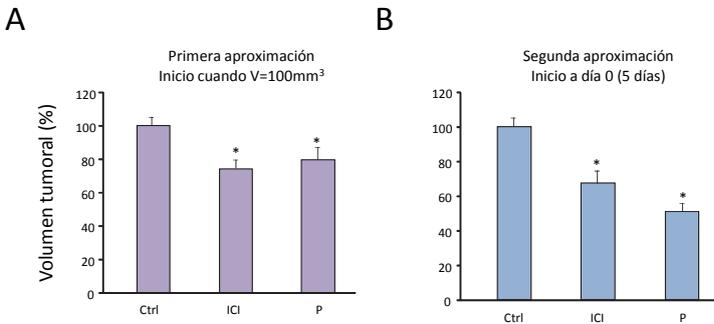
Tras comprobar la utilidad de la estrategia del bloqueo del receptor adrenérgico  $\beta 2$  para los HB de SNC, el siguiente paso fue su aplicabilidad en el tercer tipo más frecuente de tumor en VHL, el **carcinoma renal de células claras**. La diferencia fundamental de ccRCC con respecto a HB de retina o de SNC es su **capacidad metastásica**, siendo por ello de vital importancia poder retardar o parar su crecimiento tumoral. De este modo, cultivos primarios procedentes de muestras tumorales de pacientes de VHL y de la línea celular de carcinoma renal 786-O (también carente de la expresión del gen VHL), fueron tratados con propranolol e ICI-118,551 y se analizó el efecto en la viabilidad celular y expresión génica y de proteínas.

Ambos antagonistas fueron capaces de **activar la cascada apoptótica** de las Caspasas 3/7, **disminuyendo la viabilidad celular**, tanto en los cultivos primarios como en la línea celular. Del mismo modo, **redujeron los niveles de HIF 1 y 2**, modulando su distribución subcelular, quedando secuestrado en el citoplasma, al igual que NF $\kappa$ Bp65. Esta reducción y secuestro de HIF tiene como consecuencias la reducción de los niveles de expresión de VEGF y de la proteína NF $\kappa$ Bp65 y sus genes diana relacionados con procesos inflamatorios que están vinculados con procesos angiogénicos y metastásicos, en definitiva, con la malignidad del tumor.<sup>15</sup>

El último paso para validar las propiedades terapéuticas de los dos antagonistas ha sido la realización de **modelos tumorales in vivo**. Se llevaron a cabo dos aproximaciones diferentes generando xenoinjertos de células de ccRCC humano, subcutáneamente implantados en ratones inmunodeficientes. La **primera aproximación** imita una situación de un tumor sólido común, que inicia un crecimiento asintomático y siendo una vez detectado, se inicia una terapia antitumoral. Así, cuando los tumores alcanzaron un volumen determinado, se inició el tratamiento con los  $\beta$ -bloqueantes y se midió el crecimiento de los tumores. La **segunda aproximación** imita la patología VHL, cuyo escenario tiene ya el tumor identificado y localizado, y cuyo inicio terapéutico comienza cuando el tumor comienza a crecer. De este modo, se inició el tratamiento, durante 5 días, al día siguiente de la implantación tumoral.

En la siguiente figura se muestra la media de los volúmenes tumorales alcanzados por cada grupo al final del ensayo. Se puede apreciar que tanto **propranolol como ICI-118,551 son capaces de retardar de manera significativa el crecimiento tumoral con respecto al grupo control o placebo**. Estos datos indican que las propiedades que se observaban in vitro tienen su reflejo in vivo, presentándose propranolol e ICI-118,551 como potenciales agentes terapéuticos para los tumores asociados a la enfermedad VHL.

**Figura 24.** Inhibición del crecimiento tumoral mediante los antagonistas de los receptores adrenérgicos  $\beta$  Propranolol e ICI-118,551. Se inocularon subcutáneamente 1 millón de células tumorales de carcinoma renal en ratones inmunodeficientes, posteriormente recibieron tratamiento sistémico de Propranolol o ICI-118,551 (10mg/Kg/día) en dos estrategias diferentes: cuando los tumores alcanzaron 100mm<sup>3</sup> de volumen (A) o al día siguiente de la implantación, durante 5 días consecutivos (B). En ambos casos se observa una reducción del volumen de los tumores.<sup>15</sup>



## Bibliografía

1. Murgia A, Martella M, Vinanzi C, Polli R, Perilongo G, O. G. *et al.* Somatic mosaicism in von Hippel-Lindau Disease. *Hum. Mutat.* **15**, 114 (2000).
2. Sgambati, M. T. *et al.* Mosaicism in von Hippel-Lindau Disease: Lessons from Kindreds with Germline Mutations Identified in Offspring with Mosaic Parents. *Am. J. Hum. Genet* **66**, 84–91 (2000).
3. Wu, P. *et al.* Mosaicism in von Hippel-Lindau disease with severe renal manifestations. *Clin. Genet.* **84**, 581–584 (2013).
4. Coppin, L. *et al.* VHL mosaicism can be detected by clinical next-generation sequencing and is not restricted to patients with a mild phenotype. *Eur. J. Hum. Genet.* **22**, 1149–1152 (2014).
5. Richard, S., Gardie, B., Couvè, S. & Gad, S. Von Hippel-Lindau: How a

- rare disease illuminates cancer biology. *Seminars in Cancer Biology* **23**, 26–37 (2013).
6. Neumann, B. H. P. H. & Hufeland, C. W. *Von Hippel-Lindau disease : A Model Project Prevention and preventive intervention in a hereditary tumor syndrome.* (1998).
  7. Keutgen, X. M. *et al.* Evaluation and management of pancreatic lesions in patients with von Hippel-Lindau disease. *Nature Reviews Clinical Oncology* **13**, 537–549 (2016).
  8. Capitanio, J. F., Mazza, E., Motta, M., Mortini, P. & Reni, M. Mechanisms, indications and results of salvage systemic therapy for sporadic and von Hippel-Lindau related hemangioblastomas of the central nervous system. *Critical Reviews in Oncology/Hematology* **86**, 69–84 (2013).
  9. Jonasch, E. *et al.* Pazopanib in patients with von Hippel-Lindau disease: a single-arm, single-centre, phase 2 trial. *Lancet Oncol* **19**, 1351–59 (2018).
  10. Léauté-Labrèze, C. *et al.* Propranolol for Severe Hemangiomas of Infancy. *N Engl J Med* **358**, 2649–2651 (2008).
  11. Albiñana, V. *et al.* Propranolol reduces viability and induces apoptosis in hemangioblastoma cells from von Hippel-Lindau patients. *Orphanet J. Rare Dis.* **10**, 118 (2015).
  12. Albiñana, V. *et al.* Repurposing propranolol as a drug for the treatment of retinal haemangioblastomas in von Hippel-Lindau disease. *Orphanet J. Rare Dis.* (2017). doi:10.1186/s13023-017-0664-7
  13. González-Rodríguez, B. *et al.* Evaluation of the safety and effectiveness of oral propranolol in patients with von Hippel-Lindau disease and retinal hemangioblastomas: phase III clinical trial. *BMJ Open Ophthalmol.* **4**, e000203 (2019).
  14. Cuesta, A. M. *et al.* The  $\beta_2$ -adrenergic receptor antagonist ICI-118,551 blocks the constitutively activated HIF signalling in hemangioblastomas from von Hippel-Lindau disease. *Sci. Rep.* **9**, 10062 (2019).
  15. Albiñana, V. *et al.* Targeting  $\beta_2$ -Adrenergic Receptors Shows Therapeutical Benefits in Clear Cell Renal Cell Carcinoma from Von Hippel-Lindau Disease. *J. Clin. Med.* **9**, 2740 (2020).

## Especialistas de referencia en España

Los especialistas que figuran a continuación tienen una experiencia contrastada en la enfermedad y colaboran con la Alianza Española y los afectados desde hace más de 10 años. Por su experiencia les consideramos “de referencia”, lo que no implica necesariamente que sean especialistas de la enfermedad, sino que cada uno, *dentro de su campo*, conoce bien las manifestaciones que la enfermedad puede ocasionar, y los tratamientos que deben aplicarse.

En 2010 comenzó a funcionar en la Fundación Jiménez Díaz la **Unidad de atención integral a la enfermedad VHL**, coordinada por el Dr. José María de Campos y formada por un equipo de médicos de las diferentes especialidades. Este hospital fue reconocido por la *Comunidad de Madrid, en su Guía de Enfermedades Raras*, como el centro con más experiencia en VHL. \*Miembros del equipo multidisciplinar de la Unidad de la Fundación Jiménez Díaz.

### Neurocirugía - Consulta de Neurooncología familiar

#### **Daniel T. Aguirre Mollehuanca\***

Servicio de Neurocirugía  
Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz.  
Avda. Reyes Católicos, 2 - 28040 Madrid  
Tfno.: 915 504 800 ext. 3128  
E-mail: [dtaguirre@fjd.es](mailto:dtaguirre@fjd.es) - Web: [www.fjd.es](http://www.fjd.es)

### Oftalmología

#### **Rosa M<sup>a</sup> Jiménez Escribano**

Jefe del Servicio de Oftalmología  
Hospital Virgen de la Salud  
Av. Barber, s/n -45004 - TOLEDO  
Tfno.: 925 26 92 00

#### **Beatriz González Rodríguez**

Servicio de Oftalmología  
Hospital Virgen de la Salud

#### **José García Arumi**

Jefe del Servicio de Oftalmología  
Hospital Vall d'Hebrón  
Paseo Vall d'Hebrón, 119.129  
08035 Barcelona

José García Arumi (c. privada)  
IMO Instituto Microcirugía Ocular  
Josep María Lladó, 3  
08035 Barcelona  
Web: [www.imo.es](http://www.imo.es)

## Otorrinolaringología

### Carlos Cenjor Español\*

Jefe del Servicio de Otorrinolaringología  
Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz.  
Avda. Reyes Católicos, 2 - 28040 Madrid  
Tfno.: 915 504 800 ext. 4984  
E-mail: [ccenjor@fjd.es](mailto:ccenjor@fjd.es) - Web: [www.fjd.es](http://www.fjd.es)

## Urología

### Luis Martínez Piñeiro

Jefe del Servicio de Urología  
Hospital La Paz  
Pº de la Castellana, 261 - 28046 Madrid  
Tfno.: 91 727 70 00

Martínez-Piñeiro urólogos

(Consulta privada)  
Plaza del Conde de Valle Suchil  
17, 1ºB - 28015 Madrid

### Carmen González Enguita\*

Jefa de Servicio de Urología  
H Universitario Fundación Jiménez Díaz.  
Avda. Reyes Católicos, 2 - 28040 Madrid  
Tfno.: 915 504 800 ext. 3111-3235  
E-mail: [cgenguita@fjd.es](mailto:cgenguita@fjd.es) - Web: [www.fjd.es](http://www.fjd.es)

## Análisis Genético

### Josep Oriola Ambrós

Servicio de Bioquímica y Genética  
Molecular  
Hospital Clínico  
C/ Villarroel, 170  
08036 Barcelona  
Tfno.: 93 227 55 10  
Fax: 93 227 54 54  
E-mail: [joriola@clinic.ub.es](mailto:joriola@clinic.ub.es)

### Mercedes Robledo

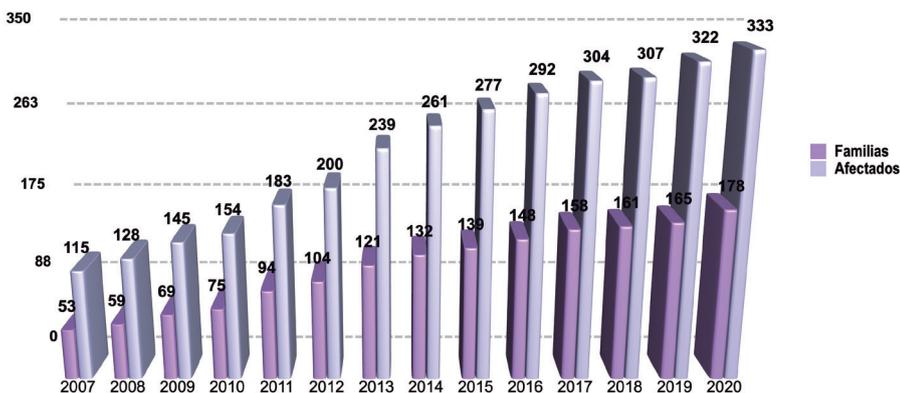
Laboratorio de Cáncer Endocrino  
Hereditario  
Programa de Genética del Cáncer  
Humano  
Centro Nacional de Investigaciones  
Oncológicas (CNIO)  
C/ Melchor Fernández Almagro, 3  
28029 Madrid  
Tfno: 91 224 69 48  
Fax: 91 224 69 23  
E-mail: [mrobledo@cnio.es](mailto:mrobledo@cnio.es)  
Web: [www.cnio.es](http://www.cnio.es)

## Datos de interés estadístico

Según los últimos datos publicados por el Instituto Nacional de Estadística ([www.ine.es](http://www.ine.es)), la población de España a 01/01/2019 era de 47.007.367 habitantes. Dado que la prevalencia aproximada de la enfermedad es de 1/36.000, se estima que en España hay unos 1.300 afectados.

En el registro de pacientes que va realizando la Alianza VHL conforme van contactando nuevos afectados, hasta el momento hay 178 familias con un total de 333 afectados, lo que equivale al 25% de los afectados estimados para la población actual de España.

*Figura 25. Evolución del registro de familias y afectados de la Alianza 2007-2020.*

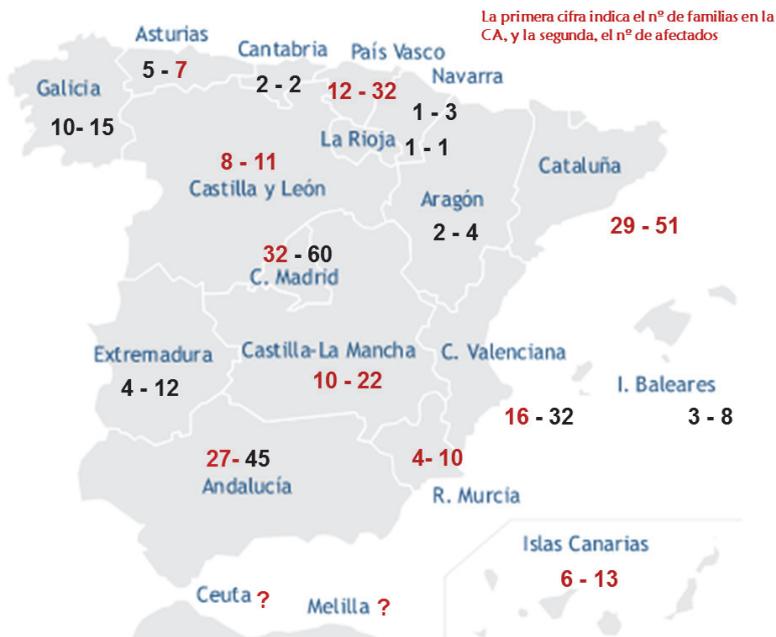


Es nuestra intención continuar con este registro de pacientes dependiente directamente de nuestra asociación, pues nos facilita los datos para poder tratar problemas concretos de la asistencia sanitaria que se está prestando a los pacientes en las diferentes comunidades autónomas.

Hasta el momento, los registros internos de las asociaciones de pacientes de las diferentes enfermedades raras han demostrado ser mucho más fiables y completos que la información pública de los registros oficiales. Los proyectos de investigación en nuestra enfermedad necesitan de datos de tipo clínico que son muy difíciles de obtener sin la colaboración directa de los afectados.

En el siguiente mapa se representan los afectados por comunidades autónomas, desglosado por familias y por número de afectados.

*Figura 26. Distribución de las familias y afectados en nuestro país, a partir del registro de la Alianza VHL 2020.*



## Protocolo internacional de seguimiento – enfermedad VHL

Seguimiento del paciente VHL.	Síntomas/signos	<1 año	1-4 años	5-15 años	>16 años
<b>Atención Primaria:</b> exploración física completa, con especial atención a estos signos	Neurológicos	Cualquiera	Cualquiera	Cualquiera	Cualquiera
	Oftalmológicos	Nistagmo, estrabismo, leucocoria, etc.	Nistagmo, estrabismo, leucocoria, etc.	Nistagmo, estrabismo, leucocoria, etc.	Nistagmo, estrabismo, leucocoria, etc.
	Endocrinológicos		Alteraciones en la tensión arterial	Tensión arterial en decúbito y bipedestación	Tensión arterial en decúbito y bipedestación
	Laboratorio			Metanefrinas libres en plasma. En su defecto, metanefrinas en orina de 24h.	Metanefrinas libres en plasma. En su defecto, metanefrinas en orina de 24h.
	Radiología			≥ 8 años: ecografía abdominal. Antes, si hay indicación	Ecografía abdominal en centro especializado
<b>Atención Especializada</b> y pruebas complementarias	Oftalmología		Oftalmoscopia indirecta con pupilas dilatadas	Oftalmoscopia indirecta con pupilas dilatadas, cada 6-12 meses	Oftalmoscopia indirecta con pupilas dilatadas, cada 6-12 meses
	Otorrino	Pruebas auditivas en recién nacido		Cada 2 años, con audiometría. Anualmente si hay pérdida auditiva, tinnitus o vértigo. RMN de conducto auditivo interno (con contraste), con cortes finos en caso de otitis de repetición (para descartar ELST)	Cada 2 años, con audiometría. Anualmente si hay pérdida auditiva, tinnitus o vértigo. El ORL determinará la frecuencia de RMN (siempre con cortes muy finos)
	Neurología/ Neurocirugía			Valoración clínica. Desde los 8-10 años y cada 2 años, RMN con contraste de SNC (encefalo y médula espinal)	RMN con contraste de SNC (encefalo y médula espinal), con cortes finos a nivel de fosa posterior y hueso petroso (para descartar ELST)

A partir de los 65 años de edad, en aquellos pacientes que nunca han tenido manifestaciones de la enfermedad, las revisiones pueden limitarse únicamente a la valoración física anual, la toma de tensión arterial y pulso y el examen oftalmológico.



**Alianza Española de Familias de von Hippel-Lindau**

C/ Santa Marta, 24. Olías del Rey – 45280 – Toledo

Teléfonos: +34 616 05 05 14, +34 607 68 07 59

+34 93 712 39 89

[info@alianzavhl.org](mailto:info@alianzavhl.org) - [www.alianzavhl.org](http://www.alianzavhl.org)



**VHL Family Alliance - Alianza Familiar VHL**

2001 Beacon St, Suite 208, Boston, MA 02135-7787 USA

Teléfono: +1 617-277-5667, Fax: +1-858-712-8712

Toll-free +1 800 767-4VHL (-4845), US, Canadá, México

[info-es@vhl.org](mailto:info-es@vhl.org)

[www.vhl.org](http://www.vhl.org)

**Asociaciones VHL en Europa**

[www.vhl-europa.org](http://www.vhl-europa.org)

**Comunidad virtual VHL (Eurordis):**

<https://www.rareconnect.org/es/community/von-hippel-lindau>



La enfermedad de von Hippel-Lindau es una rara enfermedad cancerosa familiar, habitualmente infradiagnosticada y con un alto porcentaje de pacientes sin seguimiento.

Basada en el “Manual VHL, todo lo que necesita saber sobre la enfermedad de von Hippel-Lindau”, esta guía para profesionales sanitarios pretende dar a conocer la gravedad de la enfermedad en toda su intensidad, así como las recomendaciones de seguimiento y tratamiento consensuadas por expertos a nivel internacional.

Esta edición ha sido financiada gracias a la generosidad y el cariño de muchas personas anónimas.