

COMUNICACIÓN CLÍNICA

La enfermedad de Von Hippel-Lindau y el papel del internista en las enfermedades raras

Von Hippel-Lindau disease and the role of the internal medicine physician in rare diseases

D. Etxeberria-Lekuona^{a,*}, J.M. Casas Fernández de Tejerina^a, I. Zazpe^b
y L. Teijeira Sánchez^c

^a Servicio de Medicina Interna, Hospital de Navarra, Pamplona, Navarra, España

^b Servicio de Neurocirugía, Hospital de Navarra, Pamplona, Navarra, España

^c Servicio de Oncología Médica, Hospital de Navarra, Pamplona, Navarra, España

Recibido el 2 de febrero de 2011; aceptado el 25 de abril de 2011

Disponible en Internet el 29 de mayo de 2012

La enfermedad de Von Hippel-Lindau (EVHL) es un síndrome hereditario autosómico dominante caracterizado por la aparición de diversos tumores benignos y malignos, entre los que destacan los hemangioblastomas de sistema nervioso central y retina, quistes y carcinomas de células claras renales, feocromocitomas, quistes y tumores pancreáticos, tumores del saco endolinfático y cistoadenomas serosos del epidíquimo y del ligamento ancho. Se produce como consecuencia de una mutación en el gen oncosupresor vHL, situado en el brazo corto del cromosoma 3 (región 3p25-26), con penetrancia completa y expresividad variable. Tiene una incidencia de 1/36.000 recién nacidos y aunque puede manifestarse a cualquier edad, la media está entre los 20 y los 30 años¹. El diagnóstico de la enfermedad supone un posterior seguimiento de por vida, así como el estudio familiar para detectar nuevos casos.

Presentamos un paciente que debutó hace 10 años con un hemangioma retiniano, y que recientemente ha manifestado por segunda vez en su vida síntomas de la enfermedad. Se trata de un varón sin antecedentes personales de interés hasta que en el año 2000, con 17 años, presentó problemas

de visión en el ojo izquierdo y se le detectó un hemangioma retiniano. Por este motivo fue intervenido en repetidas ocasiones y finalmente perdió la visión y se le implantó una prótesis ocular. El paciente tiene una tía materna y una prima con diagnóstico de EVHL en otra comunidad, por lo que se le diagnosticó de EVHL. Sin embargo, durante los siguientes años únicamente siguió revisiones oftalmológicas, sin realizarse más estudios ni en él ni en sus familiares cercanos. Permaneció asintomático 10 años, hasta que en 2010 comienza con clínica de mareo e inestabilidad, motivo por el cual se le realizan estudios de tomografía axial computarizada (TAC) y resonancia magnética (RM) cerebral (fig. 1), donde se objetiva un tumor en el hemisferio cerebeloso izquierdo de 3,5 × 4 × 6,2 cm, con hidrocefalia obstructiva secundaria. El paciente es intervenido por el Servicio de Neurocirugía de nuestro hospital y el diagnóstico anatomo patológico del tumor fue de hemangioblastoma cerebeloso. Al alta es remitido a las consultas de Medicina Interna para completar el estudio. Cuando lo atendemos por primera vez se realiza una exhaustiva anamnesis y únicamente refiere un leve mareo con los movimientos en la cama y un ligero estreñimiento. En la exploración física destaca una exploración abdominal anómala con detección de una masa mal delimitada en la palpación profunda del hombro superior, sin signos de irritación peritoneal. La exploración neurológica muestra amaurosis del

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [\(D. Etxeberria-Lekuona\).](mailto:danieletxeberria@yahoo.es)

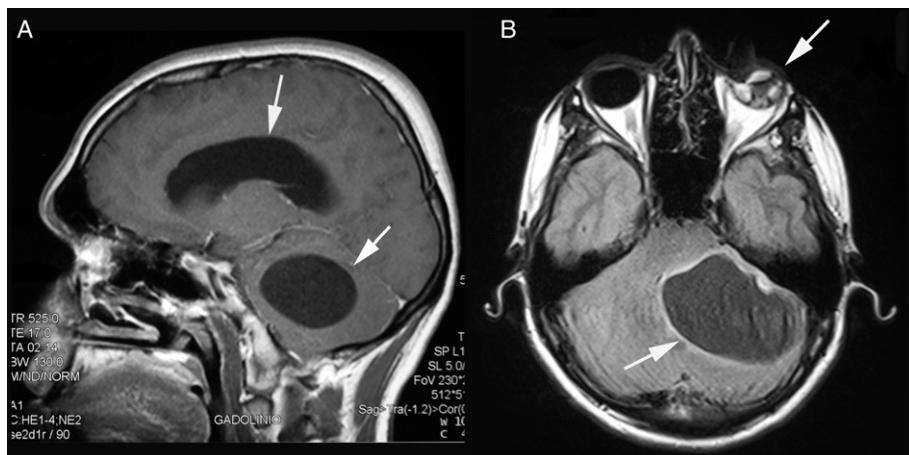


Figura 1 Resonancia magnética craneal: A) Hemangioblastoma en hemisferio cerebeloso izquierdo de $3,5 \times 4 \times 6,2$ cm. Dilatación del ventrículo lateral izquierdo por hidrocefalia obstructiva secundaria al tumor. B) En el corte axial, además del hemangioblastoma también se puede apreciar la prótesis ocular izquierda.

ojo izquierdo, nistagmo horizontal en el ojo derecho, una prueba dedo-nariz-izquierda insegura e inestabilidad en la marcha en tandem. Se solicita: examen por parte de Otorrinolaringología; una batería de pruebas complementarias: electrocardiograma, radiografía de tórax, estudio analítico que incluye catecolaminas y metanefrinas en sangre y en orina de 24 h; una ecografía abdominal y tras ésta, una TAC abdominopélvica. No hay hallazgos vestibulococleares y los estudios analíticos son normales. Sin embargo, la TAC muestra la existencia de una masa hipervascularizada de 7,3 cm de diámetro en el cuerpo del páncreas con varias metástasis hepáticas, oclusión de la vena esplénica por compresión tumoral, esplenomegalia secundaria, múltiples quistes simples menores de 3 cm en ambos riñones y tres nódulos sugestivos de adenocarcinoma en el riñón izquierdo, uno de 3 cm en polo superior, otro de 2,6 cm en el tercio medio y otro de 3,7 cm en el polo inferior (fig. 2). Se

realizó punción-biopsia hepática con diagnóstico anatomo-patológico de «metástasis hepática de carcinoma endocrino de bajo grado de páncreas, variante células claras». En el momento actual el paciente está recibiendo tratamiento con somatostatina intramuscular y está pendiente de una decisión definitiva de cara a una posible nefrectomía izquierda y tratamiento de consolidación hepático mediante embolización portal. Parte de su familia está siendo estudiada y será seguida en la consulta de Medicina Interna.

La EVHL es un síndrome que hay que sospechar ante la aparición de los tumores característicos o la existencia de familiares afectados. Para el diagnóstico se suele requerir la detección de la mutación en el gen vHL, pero también se puede establecer un diagnóstico en caso de que el paciente presente varios tumores característicos o un tumor y el antecedente familiar². La actuación médica no debe darse por finalizada tras el tratamiento de uno de los tumores, sino que siempre debe realizarse un estudio para descartar la existencia de otros, lo que supone que deben examinarse el sistema nervioso central, el oído interno, el fondo de ojo, el páncreas, el riñón, las glándulas suprarrenales y las gónadas¹. Además, debido a que el paciente tiene un alto riesgo de presentar nuevos tumores, hay que hacer un seguimiento con revisiones periódicas. La frecuencia con la que hay que realizar las exploraciones y las pruebas complementarias varía un poco en las diferentes publicaciones¹⁻³. Para los pacientes adultos básicamente se incluyen de forma anual los siguientes procedimientos: anamnesis, medición de la tensión arterial, examen físico completo, analítica sanguínea general que incluya catecolaminas y metanefrinas, fondo de ojo, ecografía abdominal y RM de cerebro y médula espinal con y sin gadolinio. La ecografía abdominal se puede alternar con TAC o RM. El paciente debe tener hecha una audiometría basal y si manifiesta síntomas auditivos se realizará una RM o un TAC del oído interno. Si se objetiva alguna alteración se completarán los estudios con otras pruebas. Otras actuaciones que hay que realizar son el estudio genético del paciente y sus familiares y, en caso de plantearse un embarazo, el consejo genético y considerar la utilización de técnicas de reproducción asistida⁴.

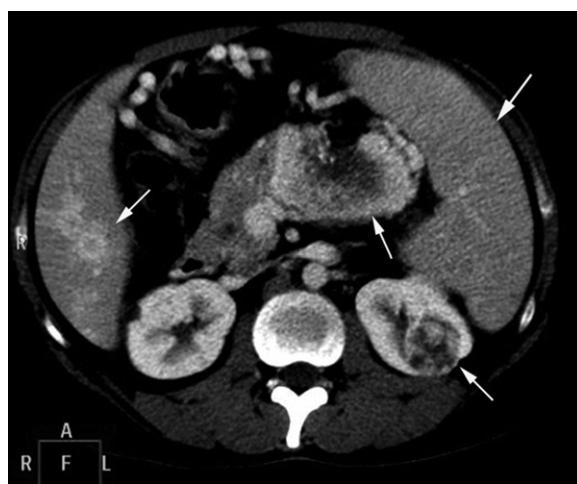


Figura 2 Tomografía axial computarizada abdominal. Masa hipervascularizada en cuerpo de páncreas. Metástasis hepática. Esplenomegalia. Nódulo de aspecto maligno en riñón izquierdo con captación de contraste parcheada y heterogénea. Pequeños quistes simples en riñón derecho.

La EVHL es una enfermedad rara de la que hasta hace unos años se sabía poco. Como consecuencia, está infra-diagnosticada e incluso se producen situaciones como la de nuestro paciente, en las que tras el diagnóstico no se hace el estudio y seguimiento pertinentes⁵. De forma característica, la EVHL es un síndrome con múltiples manifestaciones que requiere habilidad por parte del médico tanto para el diagnóstico inicial, como para el posterior seguimiento y la detección de las nuevas manifestaciones que vayan apareciendo. De cara al paciente adulto, el médico que mejor cumple este perfil es el especialista en Medicina Interna, esencialmente a través del desarrollo de Unidades de Enfermedades Raras. Todavía hay grandes áreas de España en las que no hay un médico o servicio de referencia para la EVHL, y los enfermos son atendidos en cada momento en función de los síntomas que van manifestando. En estos casos, el servicio más adecuado al que se pueden derivar estos pacientes para su diagnóstico y posterior seguimiento es el Servicio de Medicina Interna, desde donde se puede solicitar, de acuerdo con sus manifestaciones, la intervención de otros especialistas.

Conflictos de intereses

Los autores expresan que no hay conflictos de intereses al redactar el manuscrito.

Bibliografía

1. Lonser RR, Glenn GM, Walther M, Chew EY, Libutti SK, Lineham WM, et al. von Hippel-Lindau disease. *Lancet*. 2003;361:2059–67.
2. Hes FJ, Höppener JW, Luijt RB, Lips CJ. Von Hippel-Lindau disease. *Hered Cancer Clin Pract*. 2005;3:171–8.
3. Hes FJ, Feldberg MAM. Von Hippel-Lindau disease: strategies in early detection. *Eur Radiol*. 1999;9:598–610.
4. Obradors A, Fernandez E, Rius M, Oliver-Bonet M, Martínez-Fresno M, Benet J, et al. Outcome of twin babies free of Von Hippel-Lindau disease after a double-factor preimplantation genetic diagnosis: monogenetic mutation analysis and comprehensive aneuploidy screening. *Fertil Steril*. 2009;91:933.e1–7.
5. Richard S, Graff J, Lindau J, Resche F. Von Hippel-Lindau disease. *Lancet*. 2004;363:1231–4.