

### **Trabajo a Convención Salud 2012**

**TÍTULO:** Protocolo para el diagnóstico y seguimiento de la Enfermedad de Von Hippel-Lindau en Cuba.

Protocol for the diagnosis and surveillance of Von Hippel-Lindau disease in Cuba.

**AUTORES:** Dra. Inés Virginia Noa Hechavarría. Dra. Marta Llorens Núñez.

**INSTITUCIONES:** Centro Nacional de Genética Médica. Hospital Hermanos Ameijeiras.

### **RESUMEN:**

**Introducción:** La enfermedad de Von Hippel-Lindau es un trastorno neoplásico hereditario caracterizado por una elevada predisposición a la aparición de tumores benignos y malignos en múltiples localizaciones. Su manejo se basa en evitar complicaciones y reducir la mortalidad, estableciendo protocolos de seguimiento para un diagnóstico y tratamiento precoces. En nuestro país se realiza desde el año 2008 una consulta multidisciplinaria para brindar atención médica integral a estos pacientes. **Objetivos:** Mostrar el protocolo de diagnóstico y seguimiento de la enfermedad Von Hippel-Lindau en Cuba enfatizando los principales resultados obtenidos tras 4 años de su aplicación. **Materiales y Métodos:** Se revisó la literatura y elaboró un protocolo para el manejo de la enfermedad Von Hippel-Lindau basado en la mejor evidencia científica disponible. Los pacientes acudieron remitidos por distintas especialidades médicas. Se confeccionaron historias clínicas completas y elaboró un registro lineal de cada caso. Se resumen los resultados del periodo entre marzo de 2008 y abril de 2012. **Resultados:** El protocolo es multidisciplinario y va dirigido a pacientes afectados y a familiares en riesgo. Consiste en la realización de chequeos periódicos con frecuencia anual para detectar lesiones características en órganos diana, junto a ofrecimiento de diagnóstico molecular confirmatorio y asesoramiento genético. Desde su implementación se da seguimiento a 25 casos y 7 familiares en riesgo, distribuidos en 5 familias. **Conclusiones:** La aplicación de este protocolo asistencial ha tenido un favorable impacto sobre la calidad del seguimiento a pacientes y familias afectados por la enfermedad Von Hippel-Lindau. Recomendamos que todo paciente con diagnóstico presuntivo o confirmado de la enfermedad sea monitoreado según la estructura propuesta.

### **Title: Protocol for the diagnosis and surveillance of Von Hippel-Lindau disease in Cuba.**

**Introduction:** Von Hippel-Lindau disease is a hereditary neoplastic disorder characterized by a high predisposition to the development of benign and malignant tumors in multiple locations. Disease management is centered on avoid complications and reduce mortality, by establishing protocols for early diagnosis and treatment. Since 2008 we are conducting in our country a multidisciplinary consultation to provide comprehensive medical care to these patients. **Objectives:** Describe the diagnostic protocol and monitoring of Von Hippel Lindau disease in Cuba emphasizing the main results obtained after four years of implementation. **Materials and Methods:** We reviewed the literature and developed a protocol for VHL disease surveillance based on the best scientific evidence available. Patients attended were referred by various medical specialties. Full medical records were compiled and developed a linear log of each case. We summarize the results for the period between May 2008 and April 2012. **Results:** The protocol is multidisciplinary and is aimed

to affected patients and relatives at risk. It consists in performing annual checkups to detect characteristic lesions in target organs, along with offering confirmatory molecular diagnosis and genetic counseling. Since its implementation we have followed 23 cases and 7 family at risk, distributed into 5 families. Conclusions: The application of this protocol has had a positive impact on the quality of medical assistance directed to patients and families affected by Von Hippel-Lindau disease. We recommend that all patients with confirmed or presumptive diagnosis are monitored according to the proposed protocol.

## **INTRODUCCIÓN**

La enfermedad de Von Hippel-Lindau (VHL) (OMIM 193300) es un síndrome neoplásico familiar autosómico dominante caracterizado por una elevada predisposición a la aparición de tumores muy vascularizados, tanto benignos como malignos, en múltiples localizaciones. Sus manifestaciones más importantes son los hemangioblastomas del sistema nervioso central y la retina, así como el carcinoma renal, que constituyen frecuentes causas de discapacidad y muerte. Su causa son mutaciones germinales en el gen VHL localizado en el cromosoma 3. <sup>1</sup> La enfermedad puede debutar en un amplio rango de edades, esto unido a la variabilidad en su expresión clínica, hace que el diagnóstico y tratamiento de los pacientes y sus familiares en riesgo constituya un desafío. <sup>2</sup>

En los últimos años se ha incrementado el conocimiento acerca de la historia natural y la fisiopatología de esta condición, lo que ha conducido a la introducción de mejores estrategias de diagnóstico y seguimiento que garantizan intervenciones precoces y la aplicación de novedosos tratamientos. Esto ha resultado en un sustancial incremento de la calidad del pronóstico de los pacientes con enfermedad VHL. <sup>2</sup>

En nuestro país existían reportes de casos diagnosticados con esta condición,<sup>3,4</sup> pero los pacientes conocidos se atendían de manera aislada en diferentes centros y con diversos especialistas, sin que primara el enfoque de que se trata de una enfermedad genética y hereditaria que requiere vigilancia profiláctica de por vida, dirigida no solo a los casos ya diagnosticados, sino también a sus familiares en riesgo. Hoy se reconoce que su manejo, del que forma parte integral el asesoramiento genético, se centra en el establecimiento de protocolos de diagnóstico y seguimiento que permiten proporcionar el tratamiento oportuno, adecuado a cada caso, que evite las complicaciones y reduzca la mortalidad. <sup>5,6</sup> Orientados hacia ese propósito desde el año 2008 en el hospital Hermanos Ameijeiras se realiza una consulta multidisciplinaria para brindar atención médica integral a los pacientes con enfermedad VHL y sus familiares.

## **OBJETIVO**

Mostrar el protocolo de diagnóstico y seguimiento de la enfermedad Von Hippel-Lindau en Cuba enfatizando los principales resultados obtenidos tras 4 años de su aplicación.

## **MATERIALES Y MÉTODOS**

Se trata de un estudio descriptivo para el cual se realizó una exhaustiva revisión de la literatura nacional e internacional acerca del tema diagnóstico y seguimiento de la enfermedad Von Hippel-Lindau. Para obtener la información necesaria se utilizaron importantes fuentes bibliográficas como PubMed, Medline, Cochrane, Dynamed,

Excelencia clínica, TRIP, Hinari y LILACS. Los artículos nacionales los buscamos a través de la Biblioteca Virtual de Salud de Cuba. Los términos empleados para la búsqueda fueron: enfermedad Von Hippel-Lindau, diagnóstico, tratamiento, guías práctica clínica, y otros relacionados en los idiomas inglés y español. Se revisaron resúmenes y textos completos de artículos hasta identificar aquellas publicaciones con información relevante relacionada con el manejo de pacientes y familiares con la enfermedad. En base a las estrategias descritas se elaboró un protocolo sustentado en la mejor evidencia científica disponible. Tomando en consideración la experiencia acumulada por sus especialistas a lo largo de varios años de trabajo con estos pacientes, se escogió el hospital Hermanos Ameijeiras para establecer la consulta de referencia.

Los pacientes con diagnóstico confirmado o presuntivo de enfermedad VHL acudieron remitidos por distintas instituciones y especialidades médicas. Solo fueron incluidos luego de emitir voluntariamente su consentimiento, siguiendo los principios éticos de la Declaración de Helsinki de 1975, modificada en 2008. Se confeccionaron historias clínicas completas a través de entrevistas y del examen físico, se hizo una evaluación de los estudios imagenológicos, histológicos y moleculares aportados por los pacientes. Se confeccionó el árbol genealógico de al menos tres generaciones de cada familia y además se elaboró un registro lineal para el seguimiento de cada caso. En los casos en los que se realizó estudios moleculares se obtuvo el consentimiento informado de manera escrita siempre en el marco del asesoramiento genético.

Se describen las características del protocolo de atención a pacientes y familiares en riesgo seguido en nuestra consulta de referencia. Se muestran los principales resultados de la consulta a través del análisis de los datos recogidos en dichos registros entre marzo de 2008 y abril de 2012, resumidos con ayuda de estadígrafos descriptivos.

## RESULTADOS

La enfermedad de Von Hippel Lindau (VHL) es una rara enfermedad genética de herencia autosómica dominante caracterizada por la aparición de quistes y masas viscerales benignas, pero con un alto potencial de transformación maligna, en múltiples órganos y sistemas. Es una de las enfermedades de predisposición hereditaria al cáncer. Su causa son mutaciones germinales en el gen VHL, un gen supresor de tumores clásico localizado en 3p25-26.<sup>7-9</sup>

La incidencia de esta enfermedad es de alrededor de 1 en 36 000 nacimientos y alcanza una penetrancia cercana al 100% hacia los 65 años de edad.<sup>10</sup>

Los pacientes pueden desarrollar a todo lo largo de su vida: hemangioblastomas del sistema nervioso central y la retina, múltiples quistes de páncreas y riñones, carcinoma renal, feocromocitomas, tumores del saco endolinfático, cistoadenomas del epidídimo y ligamento ancho, entre otras lesiones menos frecuentes. La enfermedad tiene una expresividad muy variable y al igual que la edad de debut de las primeras manifestaciones clínicas. Dentro de una misma familia, las manifestaciones de VHL entre los individuos afectados pueden ser muy diferentes, tanto en la localización de las lesiones como en su severidad.<sup>7-10</sup>

En base a la presencia o no de feocromocitoma y cáncer renal se han definido tres subgrupos dentro de la misma:<sup>8</sup>

- Tipo 1: no presentan feocromocitomas (suponen alrededor de 80 % de los casos).
- Tipo 2: con feocromocitomas (aproximadamente 20% de los casos, y de peor pronóstico que los de tipo 1).
  - Tipo 2A: ausencia de carcinomas de células renales y quistes pancreáticos.
  - Tipo 2B presencia de carcinomas de células renales y quistes pancreáticos (mayor mortalidad y peor pronóstico)
  - Tipo 2C: feocromocitomas como única manifestación.

Los criterios diagnósticos aceptados internacionalmente y que se han venido utilizando para el diagnóstico clínico son los siguientes: <sup>7,8</sup>

- a) Con historia familiar: un hemangioblastoma en el Sistema Nervioso Central o retina 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 concluyente por sí mismo, incluso en pacientes aun sin manifestaciones clínicas: Diagnóstico genético molecular positivo de mutaciones en el gen *VHL*. <sup>11,12</sup>

En la revisión realizada constatamos que 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 a través de la inclusión de los afectados en un protocolo de seguimiento que permita intervenir en el momento preciso, para así minimizar o retrasar la aparición de las discapacidades que se producen cuando la enfermedad se deja a su libre evolución, o cuando los diagnósticos se realizan en fase avanzada momento en el cual los tratamientos son menos efectivos. Aun cuando los resultados de los chequeos periódicos sean negativos, el paciente debe continuar dentro del protocolo a lo largo de toda su vida, debido al riesgo de desarrollar tarde o temprano quistes o tumores. Una vez que aparece alguna manifestación de la enfermedad pueden ser necesarios chequeos mas frecuentes. Por otra parte si una persona portadora de la mutación llega a la edad de 60 años sin haber tenido síntomas de *VHL*, las revisiones pueden espaciarse, aunque nunca abandonarse. <sup>5-10</sup>

Los médicos con experiencia en el manejo la enfermedad en ocasiones introducen modificaciones en el protocolo de seguimiento internacionalmente aceptado, a fin de adecuarlo a cada paciente. El protocolo de seguimiento más aceptado se basa en las recomendaciones hechas en el Congreso Internacional *VHL* celebrado en Río de Janeiro en 2010. <sup>13</sup>

El protocolo va dirigido a individuos con la enfermedad *VHL*, aquellos con mutaciones causales de la enfermedad en el gen *VHL* y todos los familiares en riesgo de cualquier edad cuya condición genética es desconocida. Este propone que desde las edades pediátricas se comience a dar seguimiento anual a los hijos de pacientes con la enfermedad dado su riesgo de un 50% de haberla heredado. El pediatra debe estar informado de la historia familiar de la enfermedad, y prestará atención a posibles síntomas neurológicos, como nistagmo, estrabismo, leucocoria, alteraciones de la tensión arterial u otras manifestaciones que

requieran ser valoradas por un especialista. Las lesiones de la retina suelen ser de las primeras en presentarse y, además a esas edades se han descrito casos de feocromocitoma en ciertas familias con la variedad VHL tipo 2.<sup>6,10, 13-15</sup>

Desde el nacimiento debe ser visto por un oftalmólogo (preferiblemente un especialista en retina con experiencia en VHL) que anualmente realizará examen de retina mediante oftalmoscopia indirecta. Esto es especialmente importante en el caso de niños portadores de la mutación VHL. A partir de los 8 años, o antes de ser preciso, se debe comenzar a realizar ecografía abdominal anual. En general a partir de esta edad se acepta la indicación de la determinación de metanefrinas libres en plasma o catecolaminas y metanefrinas en orina de 24 horas siempre que sea posible.<sup>6,10</sup>

Además desde los 10 años se sugiere considerar la realización de estudios con Resonancia Magnética Nuclear (RMN) con contraste de encéfalo y médula espinal. Estos están particularmente indicados si hay mínima sospecha de síntomas neurológicos y deben repetirse anualmente si se observa alguna lesión. Además cada 2 o 3 años es valiosa la valoración por otorrinolaringología (anualmente si hay pérdida auditiva, tinnitus o vértigo) y si hay alteraciones, RMN con contraste del conducto auditivo interno para descartar tumores del saco endolinfático.<sup>13,14</sup>

A partir de los 16 años y también anualmente, debe continuarse realizando el examen físico y la valoración neurológica por un médico familiarizado con la enfermedad. Además en los varones está indicado un examen escrotal. Debe darse continuidad anual a los exámenes de retina y la determinación de marcadores bioquímicos de feocromocitoma en plasma u orina. De estar estos alterados se indica RMN abdominal o gammagrafía. Las ecografías abdominales para chequeo de riñones, páncreas y glándulas suprarrenales pueden alternar cada 2 años con RMN. Igualmente cada 2 años están indicados RMN de encéfalo y médula espinal con contraste y valoración por otorrinolaringología seguida por RMN del conducto auditivo interno de existir pérdida de audición, tinnitus y/o vértigo.<sup>6,10, 13-14</sup>

En general se recomienda a cualquier edad 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 de seguimiento. De esa manera se elimina la necesidad de realizar costosos estudios a individuos sanos.<sup>6, 9-10</sup>

Igualmente se reconoce la necesidad de un abordaje multidisciplinario en la atención a estos pacientes. Entre los especialistas se destaca la participación del genetista clínico en su papel de ayudar a enfermos y familiares a entender y lidiar con los eventos relacionados con el diagnóstico, el riesgo, el tratamiento, el pronóstico y la evolución de esta condición, a través del asesoramiento genético.<sup>6, 9-10</sup>

### **Protocolo para el diagnóstico y seguimiento de la enfermedad VHL en Cuba**

El protocolo escogido para su aplicación en Cuba está fundamentado en la mejor y más actualizada evidencia científica encontrada. Este dio inicio en el año 2008 ante la necesidad de homogenizar la atención a estos pacientes. Se tomó en consideración la experiencia acumulada por varios especialistas del hospital Hermanos Ameijeiras que por muchos años habían atendido a estos pacientes, y se escogió esta institución para establecer la consulta de referencia, convocándolos a participar en el protocolo. Los pacientes en edad pediátrica son atendidos en el hospital William Soler. El equipo multidisciplinario encargado de

brindar seguimiento a estos pacientes quedo integrado por clínicos, genetistas, oftalmólogos, neurólogos, neurocirujanos, urólogos, imagenólogos y otorrinolaringólogos; siendo los especialistas en medicina interna o pediatría y genética quienes coordinan el funcionamiento del protocolo.

Los pacientes con diagnóstico confirmado o presuntivo de enfermedad VHL acudieron remitidos por distintas instituciones y especialidades médicas, y solo fueron incluidos luego de dar su consentimiento de manera voluntaria. Los pacientes ya conocidos fueron interrogados para la elaboración de las historias clínicas, como parte de estas se confeccionó el árbol genealógico de al menos tres generaciones de cada familia.

Esto forma parte del proceso de asesoramiento genético que se ofrece a estos pacientes. Este proceso en el caso de la enfermedad VHL toma en consideración que se trata de una condición genética, monogénica, que se hereda de forma autosómica dominante. Los descendientes de un individuo afectado, independientemente de su sexo, tienen un riesgo de un 50% de haber heredado la mutación causal de la enfermedad.<sup>10</sup>

Sin embargo solo el 80% de los individuos enfermos tienen así mismo un progenitor afectado, mientras que cerca del 20 por ciento de los estudiados a nivel mundial presentan una nueva mutación, o sea son el primer caso en su familia. Esto enfatiza 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.<sup>10-12</sup>

De esta manera se identificaron los familiares de los enfermos en riesgo de haber heredado la mutación causal, a los que se les hizo llegar una invitación a incorporarse, si así lo deseaban, al protocolo de seguimiento, ya que la vigilancia clínica de los individuos asintomáticos en riesgo, incluyendo los niños, ha demostrado ser una estrategia útil para reducir la probabilidad de una evolución desfavorable.

Resulta de mucha importancia la confirmación, a través de la realización de los estudios genéticos moleculares, del diagnóstico de la enfermedad en los individuos ya enfermos, ya que la identificación de la mutación causal en un miembro de la familia simplifica el estudio en cascada del resto. Estos estudios son útiles y están recomendados por la Asociación Americana de Oncología Clínica para la identificación en etapa presintomática de aquellos familiares en riesgo que han heredado la mutación incrementando la certeza del diagnóstico y reduciendo la necesidad de realizar costosos estudios en aquellos que no la han heredado.<sup>16-18</sup>

En nuestro caso y como parte del protocolo este diagnóstico solo se ofrece a todos los individuos clínicamente afectados que cumplen los criterios diagnósticos de la enfermedad VHL o donde existe elevado nivel de sospecha clínica, y siempre se obtuvo el consentimiento informado de manera escrita en el marco del proceso de asesoramiento genético. Los familiares que todavía no tienen el resultado del estudio genético siguen incluidos en el protocolo de seguimiento independientemente de su edad, puesto que la primera manifestación de la enfermedad puede ocurrir en etapas tardías de la vida.

Los estudios moleculares se realizan en nuestro país en el laboratorio de Biología Molecular del Centro Nacional de Genética Médica de Cuba por el método de análisis de polimorfismo conformacional de simple cadena de ADN (SSCP) de los tres exones del gen seguido por secuenciación.

La evaluación inicial de todos los casos, para establecer el grado de afectación que tenían producto de la enfermedad o confirmar si existían los criterios para establecer el

diagnóstico, incluyó: un examen neurológico completo, examen oftalmológico y evaluación audiológica en busca de lesiones actuales características de la enfermedad o secuelas producidas por lesiones ya tratadas. Se hizo chequeo de la tensión arterial y de haber alteraciones de esta, unido a la existencia de antecedentes familiares de feocromocitoma, se indicaron las pruebas bioquímicas necesarias. También se ordenaron ecografías abdominales en busca de lesiones en riñones, glándulas suprarrenales y páncreas. Además se indicaron estudios de química sanguínea.

La conducta a seguir con cada caso se particularizó en dependencia de los resultados de esta evaluación inicial. Así por ejemplo: la detección de un quiste o tumor sólido en el riñón o una lesión en el SNC o medula espinal pueden motivar un monitoreo más estrecho y/o el empleo de otras tecnologías diagnósticas como la RMN o la Tomografía Axial Computarizada (TAC) para definir la magnitud de la misma y sus posibilidades de tratamiento.<sup>19, 20</sup>

Los familiares en riesgo que se acercaron a incorporarse al protocolo fueron evaluados de la misma manera y también recibieron asesoramiento genético. De resultar negativos todos los estudios realizados tanto los individuos enfermos como sus familiares son seguidos anualmente con: examen neurológico completo, RMN o TC de cerebro, c/contraste, USD de abdomen y epidídimo, interconsulta con Oftalmología y ORL. No somos partidarios de la indicación de modo rutinario de estudios costosos como la RMN, cuyo valor real en el pronóstico de la enfermedad en adultos jóvenes aun asintomáticos sigue siendo cuestionado por algunos autores.<sup>18-21</sup> Por lo que damos mucho valor al examen físico que se realiza por especialistas familiarizados con la atención a estos casos.

Tampoco hay que olvidar que por la misma naturaleza de esta enfermedad el paciente VHL es portador en todas sus células y desde el nacimiento de una mutación en un gen supresor tumoral. Por tanto ya tiene en los alelos del gen VHL la primera de las dos mutaciones necesarias para desencadenar el desarrollo de un tumor, y la radiación utilizada por ciertos equipos diagnósticos puede tener un carácter genotóxico o mutágeno sobre los alelos normales del gen, incluso a bajas dosis. Esto obliga a hacer una cuidadosa valoración riesgo-beneficio antes de indicar cualquier complementario a estos pacientes.<sup>6, 10, 21</sup>

***Principales resultados de la consulta de referencia HHA: periodo marzo de 2008 - abril de 2012***

Desde el inicio del protocolo asistencial se han atendido en consulta 25 casos confirmados clínica y/o molecularmente y 7 familiares en riesgo, distribuidos en 5 familias:

**Tabla 1: Distribución de los casos vistos en consulta según sexo.**

<b>Sexo</b>	<b>Masculino</b>	<b>Femenino</b>
Familia 1	4	7
Familia 2	5	1
Familia 3	2	1
Familia 4	2	2
Familia 5	1	0
<b>Total</b>	<b>14</b>	<b>11</b>
<b>Por ciento</b>	<b>56,0 %</b>	<b>48,0 %</b>

Como corresponde por el modo de herencia de esta enfermedad no hay predominio de ningún sexo entre los casos estudiados.

**Tabla 2: Distribución de los casos vistos en consulta según edad de debut de la enfermedad.**

<b>Grupos etáreos</b>	<b>15 -- 25</b>	<b>26 -- 50</b>	<b>50 -- 65</b>	<b>65 y +</b>
Familia 1	4	4	2	1
Familia 2	2	3	1	0
Familia 3	2	1	0	0
Familia 4	1	2	1	0
Familia 5	1	0	0	0
<b>Total</b>	<b>10</b>	<b>10</b>	<b>4</b>	<b>1</b>
<b>Por ciento</b>	<b>40,0 %</b>	<b>40,0 %</b>	<b>16,0 %</b>	<b>4,0 %</b>

La edad de debut de esta enfermedad varía considerablemente de familia a familia e incluso entre individuos emparentados que presentan la misma mutación causal. En la actualidad y gracias al incremento de la calidad de las técnicas diagnósticas, sobre todo las de imágenes, el diagnóstico se hace a edades cada vez más tempranas. Esto no significa que el diagnóstico de una lesión en etapa presintomática motive siempre la toma de una conducta



terapéutica. Solo debe hacerse una cuidadosa vigilancia de su progresión para actuar en el momento apropiado.<sup>19-22</sup>

**Tabla 3. Manifestaciones clínicas asociadas a la enfermedad más frecuentemente vistas en los pacientes en consulta.**

<b>Manifestación clínica</b>	<b>Total</b>	<b>Frecuencia en los pacientes (%)</b>
Hemangioblastomas de retina	3	12,0%
Hemangioblastoma del SNC	10	40,0%
Carcinoma renal	8	32,0%
Quistes renales	10	40,0%
Quistes pancreáticos	15	60,0%
Ca neuroendocrino páncreas	2	8,0%
Feocromocitomas	2	8,0%

De los pacientes asintomáticos que se incorporaron al protocolo ninguno ha presentado hasta el momento manifestaciones de la enfermedad. Los pacientes con el diagnóstico confirmado clínica y molecularmente, en general mantienen una mejor adhesión al protocolo de seguimiento establecido y por lo tanto han estado sujetos a un mayor número de revisiones que aquellos en los que solo existe la sospecha clínica de la enfermedad. Los estudios moleculares han permitido descartar la existencia de mutaciones del gen VHL en 3 de estos últimos.

Desde el establecimiento del protocolo en la serie de pacientes con enfermedad de VHL fallecieron 6, de ellos solo uno por causas no relacionadas con la enfermedad. Entre las causas de muerte: enfermedad neoplásica por carcinoma renal de células claras y hemangioblastomas múltiples del SNC.

## **CONCLUSIONES**

El protocolo de diagnóstico y seguimiento de la enfermedad VHL en Cuba consiste en la realización de revisiones médicas periódicas con frecuencia anual para detectar y tratar oportunamente lesiones características en órganos diana. El mismo va dirigido a individuos afectados y a familiares en riesgo y es coordinado por clínicos y genetistas con experiencia en el manejo de la enfermedad. La Consulta Multidisciplinaria para el seguimiento de pacientes con enfermedad Von Hippel Lindau funciona regularmente desde Marzo 2008 en el HHA brindando a pacientes y familiares un adecuado seguimiento y continuo apoyo en el orden médico, psicológico y social. Los resultados obtenidos en estos años de trabajo han tenido un favorable impacto en la atención a las familias afectadas por la enfermedad y respaldan la calidad de la consulta multidisciplinaria para el seguimiento a pacientes y familiares. Recomendamos que todos los pacientes con diagnóstico confirmado o

presuntivo de enfermedad VHL, dado lo difícil de su abordaje terapéutico, sean monitoreados de acuerdo a protocolos estructurados y en instituciones de referencia especializadas.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Shehata BM, Stockwell CA, Castellano-Sanchez AA, Setzer S, Schmotzer CL, Robinson H. von Hippel-Lindau (VHL) Disease. An Update on the Clinico-pathologic and Genetic Aspects. *Adv Anat Pathol* 2008;15:165–171
2. Kim JJ, Rini BI, Hansel DE. Von Hippel Lindau syndrome. *Adv Exp Med Biol*. 2010;685:228-49.
3. Senra L, Hernández JL, Cand C, Calderín R, Suárez E, Hernández E. Tumor neuroendocrino del páncreas en paciente con enfermedad de Von Hippel Lindau. *Rev cubana med. abr.-jun 2008* 47(2).
4. González Jara, JL; Martín García, O; Pérez Zavala, G. Enterorragia masiva en paciente con enfermedad de Von Hippel Lindau. *Acta méd centro* 2008; 2(1).
5. Rasmussen A, Alonso E, Ochoa A, De Biase I, Familiar I, Yescas P, et al. Uptake of genetic testing and long-term tumor surveillance in von Hippel-Lindau disease. *BMC Med Genet*. 2010 Jan 12;11:4.
6. Poulsen ML, Budtz-Jørgensen E, Bisgaard ML. Surveillance in von Hippel-Lindau disease (vHL). *Clin Genet*. 2010 Jan;77(1):49-59. Epub 2009 Oct 15.
7. Lonser R, Glenn GM, Walther McC, Chew EY, Libutti SK, Linehan WM, et al. von Hippel-Lindau disease. [seminar]. *Lancet*. 2003; 361:2059-67
8. Maher ER, Yates JRW, Harries R, et al. Clinical features and natural history of von Hippel Lindau disease. *Q J Med*. 1990; 283:1151–63.
9. Maher ER, Hartmut PH, Neumann SR. von Hippel–Lindau disease: A clinical and scientific review. *Eur J Hum Genet*. 2011;19(6):617–623. Epub 2011 Mar 9.
10. Pagon RA, Bird TD, Dolan CR, et al., editors. GeneReviews[Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-(fecha de acceso: 20 de julio 2012). Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/GeneTests/review>
11. Richards FM, Webster AR, McMahon R, et al. Molecular genetic analysis of von Hippel-Lindau disease. *J Intern Med*. Jun 1998;243(6):527-33.
12. Nordstrom-O'Brien M, van der Luijt RB, van Rooijen E, van den Ouweland AM, Majoor-Krakauer DF, Lolkema MP, et al. Genetic analysis of von Hippel-Lindau disease. *Hum Mutat* 2010; 31:521–537.
13. Abadie C, Croupier I, Bringuier-Branchereau S, Mercies G, Deveaux S, Richard S. Role of pregnancy on hemangioblastomas in von Hippel-Lindau disease: A retrospective French study. Rio de Janeiro, Brazil: 9th International Medical Symposium on VHL. 2010.
14. Poulsen ML, Gimsing S, Kosteljanetz M, Møller HU, Brandt CA, Thomsen C, Bisgaard ML. von Hippel-Lindau disease: surveillance strategy for endolymphatic sac tumors. *Genet Med*. 2011 Dec;13(12):1032-41.
15. Lammens CR, Aaronson NK, Hes FJ, Links TP, Zonnenberg BA, Lenders JW, et al. Compliance with periodic surveillance for Von-Hippel-Lindau disease. *Genet Med*. 2011 Jun;13(6):519-27.

16. Bertelsen M, Kosteljanetz M. An evaluation of the Danish national clinical guidelines for von Hippel-Lindau (VHL). *Acta Neurochir (Wien)*. 2011 Jan;153(1):35-41.
17. American Society of Clinical Oncology: American Society of Clinical Oncology Policy Statement update: Genetic testing for cancer susceptibility. *J Clin Oncol*. 2003;21(12):2397-2406.
18. Wilding A, Ingham SL, Lalloo F, Clancy T, Huson SM, Moran A, Evans DG. Life expectancy in hereditary cancer predisposing diseases: an observational study. *J Med Genet*. 2012 Apr;49(4):264-9. Epub 2012 Feb 23.
19. Leung RS, Biswas SV, Duncan M, Rankin S. Imaging features of von Hippel-Lindau disease. *Radiographics*. 2008 Jan-Feb; 28(1):65-79.
20. Lonser RR, Kim HJ, et al. Tumors of the endolymphatic sac in von Hippel-Lindau disease. *NEJM* 2004; **350**: 2481-86.
21. Asthagiri AR, Metha GU, Zach L, Li X, Butman JA, Camphausen KA, Lonser RR. Prospective evaluation of radiosurgery for hemangioblastomas in von Hippel-Lindau disease. *Neuro Oncol*. 2010;12:80-6.
22. Catapano D, Muscarella LA, Guarnieri V, Zelante L, D'Angelo VA, D'Agruma L. Hemangioblastomas of central nervous system: molecular genetic analysis and clinical management. *Neurosurgery*. 2005;56:1215-21.