

# Manual VHL

Todo lo que necesita saber sobre  
la enfermedad de von Hippel-Lindau







*Manual de la enfermedad VHL*

Todo lo que necesita saber sobre la  
enfermedad de von Hippel-Lindau

*Libro de referencia  
dedicado a las personas afectadas,  
a sus familias y a sus cuidadores*

*Copyright 1993, 1997, 1999. 2005 VHL Family Alliance  
Todos los derechos reservados*

Edición internacional (Inglés) ISBN 1-929539-05-3

Ed. francesa ISBN 1-929539-06-1  
Ed. japonesa ISBN 1-929539-08-8  
Ed. china ISBN 1-929539-09-6  
Ed. holandesa ISBN 1-929539-10-X  
Ed. italiana ISBN 1-929539-11-8  
Ed. ucraniana ISBN 1-929539-12-6  
Ed. croata ISBN 1-929539-13-4  
Ed. portuguesa ISBN 1-929539-14-2  
Ed. española 2005 ISBN 1-929539-07-X

Disponible en otros idiomas bajo pedido

Edita: Alianza Española de Familias de VHL  
Con la autorización de la VHL Family Alliance

*La presente edición impresa en España ha sido preparada y la traducción adaptada  
por la Dra. Karina Villar Gómez de las Heras.*

*Diseño y fotografía de portada: Carlos Enrique Casal Novo*



Centro Cívico Rogelio Soto, apdo. nº 5  
C/ Campoamor 93-95  
Sabadell 08204 BARCELONA  
E-mail: [alianzavhl@alianzavhl.org](mailto:alianzavhl@alianzavhl.org)  
[www.alianzavhl.org](http://www.alianzavhl.org)

Teléfonos: +34 616 05 05 14, +34 607 68 07 59  
+34 93 712 39 89



2001 Beacon Street, Suite 208, Boston  
Massachusetts 02135 USA  
+1-617-277-5667, +1 (800) 767-4VHL  
Fax: +1-858-712-8712;  
E-mail: [info@vhl.org](mailto:info@vhl.org)  
[www.vhl.org](http://www.vhl.org)  
[www.vhl-europa.org](http://www.vhl-europa.org)

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

# Índice

<b>Prólogo .....</b>	<b>6</b>
<b>Breve historia de la Alianza Española de Familias de VHL .....</b>	<b>8</b>
<b>Derechos y Deberes de los pacientes en España.....</b>	<b>15</b>
<b>1. ¿Qué es la enfermedad de VHL? .....</b>	<b>18</b>
Angiomas, hemangioblastomas, quistes y tumores .....	19
¿Qué es el cáncer? .....	21
¿Cómo se contrae la enfermedad de VHL? .....	22
Diagnóstico precoz .....	23
Recomendaciones generales para las revisiones periódicas.....	25
<b>2. Posibles manifestaciones de VHL .....</b>	<b>27</b>
En la retina.....	27
En el encéfalo y la médula espinal .....	28
Consideraciones sobre la radiocirugía estereotáxica .....	29
En el oído interno (cambios auditivos en VHL).....	32
VHL y aparato reproductor .....	33
• En varones .....	33
• En mujeres .....	35
VHL y embarazo .....	36
VHL en las glándulas suprarrenales.....	38
VHL en el riñón .....	40
VHL en el páncreas .....	43
<b>3. Diagnóstico, tratamiento e investigación .....</b>	<b>46</b>
Investigación genética y VHL .....	47
Avances hacia la curación .....	50
<b>4. Vivir bien con VHL .....</b>	<b>53</b>
La pirámide nutricional de la salud .....	55
Vivir sabiendo .....	57
El apoyo familiar .....	59
Lo que puede preguntar a su médico .....	60
El atleta VHL.....	61

<b>5. Modelo de protocolo de seguimiento.....</b>	<b>62</b>
Manifestaciones comunes de VHL.....	65
Recomendaciones generales de tratamiento.....	65
Preparación para pruebas de feocromocitoma .....	67
• Preparación para los análisis de sangre .....	70
• Recogida de orina de 24 horas.....	71
<b>6. Análisis de ADN.....</b>	<b>72</b>
<b>7. Especialistas de referencia en España .....</b>	<b>75</b>
<b>8. Banco de tejidos VHL: su contribución a la investigación ..</b>	<b>77</b>
Bancos de tejidos VHL a nivel internacional.....	78
En España.....	79
Formulario para Registro de Donantes .....	81
Modelo de documento de consentimiento informado .....	82
<b>Terminología médica .....</b>	<b>85</b>
<b>Referencias: lecturas recomendadas.....</b>	<b>91</b>
<b>Preparado por .....</b>	<b>95</b>
<b>Formulario para nuevos socios .....</b>	<b>97</b>
<b>Índice alfabético .....</b>	<b>99</b>

## Prólogo

El objetivo de este manual informativo es ayudar a las personas y familias que padecen la enfermedad de VHL y, en general, a todas las personas interesadas en conocer la enfermedad. La información se concibió para servir de complemento a la que reciba de su médico y del resto del personal de la salud. Ningún manual puede reemplazar la comunicación personal con su médico ni el consejo individualizado que de él reciba respecto del tratamiento.

Uno de nuestros principales propósitos es ofrecer a las personas y familias afectadas más confianza en el futuro. El diagnóstico y tratamiento precoces han hecho posible que hoy haya más esperanza que nunca para las familias que padecen la enfermedad de von Hippel-Lindau. Los recientes avances en la investigación de VHL y enfermedades relacionadas han proporcionado mejores métodos de diagnóstico y tratamiento. El conocimiento de la enfermedad se está incrementando rápidamente gracias al intercambio de información entre las familias, y las comunidades médica y científica del mundo entero.

Queremos agradecer la importante contribución para la elaboración de este manual a numerosos colaboradores, tanto miembros de familias afectadas, como médicos y científicos. El conocimiento y el tratamiento efectivo de la enfermedad de VHL han sido impulsados enormemente desde 1993, a través de la cooperación internacional, especialmente gracias a los congresos

- Freiburg, Alemania, 1994, dirigida por el Dr. Hartmut Neumann
- Honolulu, Hawai, Estados Unidos, 1996 dirigida por los Dres. Y. Edward Hsia, Berton Zbar, y J. M. Lamiell.
- París, Francia, 1998, dirigida por el Dr. Stéphane Richard
- Rochester, Minnesota, Estados Unidos, 2000, dirigida por la Dra. Virginia Michels
- Padua, Italia, 2002, dirigida por el Dr. Giuseppe Opocher
- Kochi, Japón, 2004, dirigida por el Dr. Taro Shuin

y a diversos y extensos proyectos – en Estados Unidos bajo la dirección de los Dres. W. Marston Linehan y Edward Oldfield; en Francia, del Dr.

Stéphane Richard; en Alemania, del Dr. Hartmut Neumann, y en Japón, del Dr. Taro Shuin.

Varios de nuestros afiliados alrededor del mundo están preparando ediciones en idiomas diversos. La revisión 3, del año 2005, actualiza la información clínica general y refleja los múltiples adelantos en *screening*, diagnóstico, tratamiento y calidad de vida. Gracias a la investigación realizada queda claro que la mejor manera de controlar el VHL es identificar precozmente el problema, monitorizar y tratar de manera apropiada con un grado mínimo de invasión y daño, y un enfoque en la salud a largo plazo. Deseamos trabajar con ustedes y sus equipos médicos.

Este texto está también disponible en Internet, para consulta online y/o para descarga, en la página [www.vhl.org](http://www.vhl.org) (también se encuentra en la página de la Alianza Española, [www.alianzavhl.org](http://www.alianzavhl.org)).

A lo largo de este manual aparecen palabras en cursiva que el lector quizá no haya visto antes. Las definiciones de éstos y de otros términos médicos relacionados con la enfermedad de VHL aparecen al final de este manual (*Terminología médica*).

Agradecemos todas las sugerencias y comentarios que el lector quiera dirigirnos para mejorar las futuras ediciones de este manual.

Joyce Wilcox Graff, Editora  
Enero de 2005



## Breve historia de la Alianza Española de Familias de VHL

Fue en el año 2001 cuando tres miembros de tres familias afectadas por la enfermedad, decidimos formar una asociación de autoayuda, gracias a la mediación de tres personas: **Joyce Graff** – esposa y madre de afectados, y cofundadora de la VHL Family Alliance –, **Myriam Gorospe** – investigadora española residente en Estados Unidos, y **Mercedes Robledo** - investigadora del Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas CNIO (pág. 76)-. Las tres nos facilitaron el contacto entre nosotras, además de ofrecernos todo su apoyo. A las tres les debemos nuestro más profundo agradecimiento.

Joyce Graff inició los foros de VHL en internet (e-groups), entre ellos el de español, y pidió a Karina Villar que fuera moderadora del mismo. Joyce es una mujer con una gran energía y sensibilidad, que se ha mantenido a nuestra disposición desde que la conocimos a través de internet, facilitándonos tanto información de tipo médico como contacto con médicos de todo el mundo en caso de necesidad. Myriam Gorospe nos asesora por su doble condición de hispanohablante y conocedora de la enfermedad, hace de traductora cuando requerimos su ayuda, e igualmente nos apoya continuamente en todo lo que precisamos. Mercedes Robledo ha realizado el diagnóstico genético a muchas familias españolas y a algunas de Sudamérica que le han pedido ayuda, implicándose más de lo que su deber y su trabajo le exigen, y facilitando en todo momento que las familias afectadas pudieran tener lo antes posible un estudio genético.

El principal problema que nos impulsó a formar la asociación española fue el gran desconocimiento de la enfermedad por parte de los médicos, pues al ser una enfermedad rara, apenas es estudiada en las facultades de medicina. Cuando un médico tiene que enfrentarse a un cuadro sugestivo de enfermedad de von Hippel-Lindau, es comprensible que le pasen desapercibidos síntomas, e incluso el diagnóstico se demore durante años, hasta que aparece otra afectación característica de la enfermedad. Desde el principio hemos querido favorecer que los médicos tengan a su disposición la mayor y mejor información posible sobre VHL, aunque los medios económicos de que disponemos – nuestra asociación se mantiene únicamente gracias a las cuotas de los socios – no nos ha permitido hasta ahora el poder hacer una difusión de material didáctico. Pero además, este manual y el resto de la información que distribuimos, van también y especialmente dirigidos a

los afectados y sus familias, pues la sensación de estar perdido en el abismo de la angustia, la incertidumbre, la falta de información y sin nadie que conozca la enfermedad, es algo que pretendemos evitar a los nuevos diagnosticados.

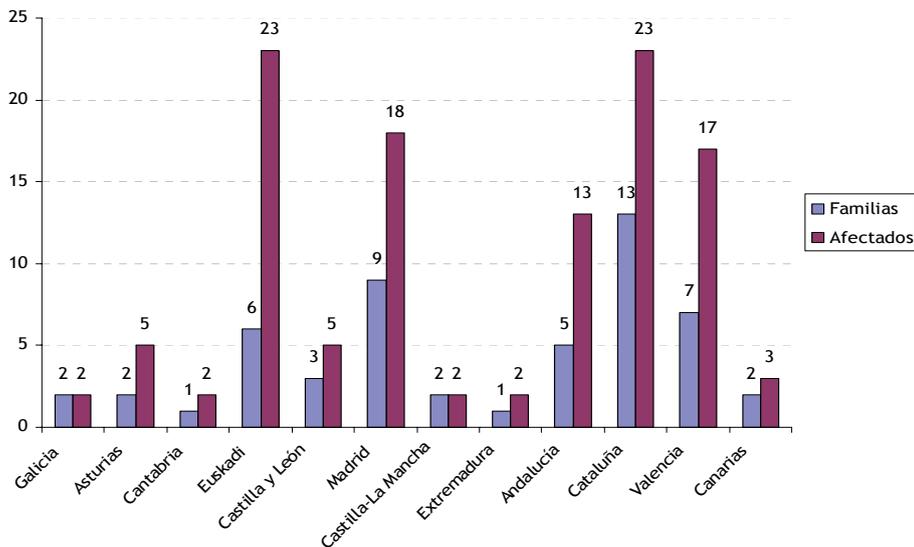
Por suerte, poco a poco hemos ido localizando a médicos españoles que conocían la enfermedad o tenían un interés particular en conocerla, y que han venido favoreciendo que los afectados pudieran consultar con ellos, salvando los trámites burocráticos que lo hacían imposible. Muchos de ellos han atendido a los afectados fuera de agenda, o en horario de guardia. También a ellos queremos darles las gracias por su labor, su interés y humanidad.

Decidimos escribir a las Consejerías de Sanidad de todas las comunidades autónomas para pedir que esto que se hacía gracias a la buena voluntad y comprensión de los profesionales, se hiciera de forma reglada, estableciendo algún mecanismo burocrático ágil que dirigiera a los afectados a las consultas de estos médicos. Fue la *Consejería de Sanidad y Bienestar Social de la Junta de Comunidades de Castilla y León, a través de la Dirección General de Asistencia Sanitaria*, la primera y única que nos respondió, poniendo además a disposición de los afectados a una de las personas que más respetamos y admiramos, por su conocimiento de la enfermedad y por su gran humanidad, el Dr. José María de Campos Gutiérrez, entonces Jefe del Servicio de Neurocirugía del Hospital Río Hortega de Valladolid. Era el año 2002.

En Noviembre de 2003 y gracias al patrocinio del *Ayuntamiento de Sabadell* pudimos celebrar las *I Jornadas sobre VHL* en nuestro país, con el afán de dar a conocer la enfermedad entre médicos y afectados. Participaron varios de los especialistas que consideramos de referencia, una vez más desinteresadamente y ofreciéndose a seguir colaborando con quien lo necesitara, independientemente del respaldo de la consejería de sanidad de su comunidad de origen. De estas primeras jornadas grabamos dos DVDs que iremos distribuyendo entre hospitales y afectados.

A lo largo de estos años, cada vez más afectados ha ido contactando con nosotros, bien porque los médicos les han dado nuestros datos, bien porque han visitado nuestra página web en internet: [www.alianzavhl.org](http://www.alianzavhl.org). Algunos de ellos se han hecho socios de la Alianza, otros nos han solicitado puntualmente información sobre la enfermedad y sus cuidados, y muchos de ellos han pasado a ser parte de nuestros amigos. La información que tenemos

hasta Junio de 2007 sobre las familias y número de afectados queda resumida en los siguientes gráficos:



El primer número representa el nº de familias, y el segundo, el de afectados.

Todos los años nos vemos en la *reunión anual de la Alianza*, que suele celebrarse a finales del mes de Mayo o principios de Junio en Madrid, en la Sede de la **Fundación ONCE** (C/ Sebastián Herrera, 15), y a la que solemos invitar a diferentes especialistas para que nos hablen de su experiencia en la enfermedad (médicos que tienen un interés en la misma, investigan, y tienen pacientes afectados). En 2005 contamos con la presencia del **Dr. Alberto Cascón** (CNIO) y el **Dr. José María de Campos** (neurocirujano, actualmente en la Fundación Jiménez Díaz). En Junio de 2006 el **Dr. Martínez Piñeiro** (urólogo de La Paz), el **Dr. Alfredo Guillén** (Instituto Valenciano de Infertilidad) y la **Dra. Mercedes Robledo** (CNIO). En 2007 nos acompañó de nuevo el Dr. José María de Campos.

Las familias afectadas con las que mantenemos contacto, nos van facilitando los nombres de los médicos que les llevan, con el fin de incluirles entre los destinatarios de información sobre VHL. También nos van informando de las nuevas técnicas y tratamientos a los que se han sometido. Gracias a este intercambio de información, sabemos – por ejemplo – que en el **Hospital Universitario La Paz** se realiza *ablación por radiofrecuencia* para los tumores renales, y cirugía laparoscópica cuando no es viable la ablación. En el **IMO (Instituto de Microcirugía Ocular, Barcelona)** utilizan tratamientos novedosos para los *hemangioblastomas* de retina. En el **IVI (Instituto Valenciano de Infertilidad)** - con sede en varias ciudades españolas -, se lleva a cabo el estudio genético preimplantacional – para evitar que los hijos hereden esta patología. Esta técnica se ha utilizado ya con éxito en al menos tres parejas españolas afectadas.

La mayoría de los centros sanitarios con técnicas novedosas no disponibles en los hospitales públicos, tienen *conciertos* con el Sistema Nacional de Salud a través de los Servicios de Salud de las comunidades autónomas, y muchos pacientes son derivados desde las consultas de los hospitales públicos a estos centros, sin coste alguno para el paciente. En el caso de los centros públicos, nuestro sistema sanitario garantiza la atención de quien lo necesite en hospitales de otros puntos del país, si no se dispone de la técnica o la habilidad en el hospital de origen. Para ello, los médicos especialistas que estén llevando a un paciente, tienen que realizar una *“propuesta de canalización”*, que es enviada a los servicios de inspección del servicio de salud, donde un médico inspector estudia la conveniencia de derivar al paciente en base a los informes disponibles, y realiza los trámites pertinentes para que se lleve a cabo, en caso de que apruebe la propuesta. El afectado recibiría una comunicación de la cita en la consulta propuesta, sin

más trámites por su parte. En algunos casos – Castilla y León – el propio paciente puede solicitar la *orden de asistencia* a través de atención al paciente.

Sobre la *investigación de la enfermedad de VHL en nuestro país*, hasta ahora sabemos que realizan diversos estudios los siguientes centros e investigadores:

- **CNIO. Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas. Dra. Mercedes Robledo.** La información correspondiente a su equipo está disponible en la página web del CNIO, [www.cnio.es](http://www.cnio.es).
- **Hospital de la Princesa. Dr. Manuel Ortiz de Landázuri.** Conocimos a varios miembros de su equipo en el V Simposium Internacional sobre VHL (Padua, 6-8 de Junio de 2002).

La *difusión del conocimiento de la enfermedad* se ha realizado hasta el momento a través de afectados voluntarios, que han llevado trípticos informativos a los médicos que les tratan. La **Dra. Karina Villar** escribió algunos artículos para diversas revistas (entre ellas *Anales de Medicina Interna, Alfaquim* – revista del colegio de médicos de Toledo-, *Papeles de Feder*). También hemos enviado libros (donados por **Pierre Jacomet**, afectado de Chile y presidente de la Alianza chilena) a médicos que sabemos atienden pacientes afectados.

Varias comunidades autónomas han legislado ya el *derecho a la segunda opinión médica*, que contempla, entre los supuestos, el hecho de padecer una enfermedad rara (Andalucía, Extremadura, Castilla-La Mancha, Comunidad Valenciana, Murcia y Cataluña), aunque dependiendo de la comunidad autónoma, recogen expresamente la posibilidad de consultar con médicos de otras comunidades, o lo acotan a sus especialistas (esta última posición es criticable, si tenemos en cuenta que es ya raro encontrar un especialista - entre todos los del país - que conozca una enfermedad rara, y lo es aún más cuando la posibilidad de consulta se limita a los facultativos del servicio de salud de una comunidad concreta). Es uno de los frentes que tenemos abiertos en pro de la buena atención de los afectados, dirigido a romper las barreras que la organización política de España ha supuesto en el tratamiento de las enfermedades raras.

Todos los que trabajamos por la Alianza somos voluntarios: afectados, familiares de afectados y amigos. Los voluntarios colaboran cada uno en lo

que mejor sabe hacer. Así, tenemos diseñador gráfico, enfermera, psicóloga, abogada, informáticos, administrativos, periodista, médico, etc.

Nuestra *financiación* procede íntegramente de las cuotas de los socios y de donativos de particulares. No tenemos personal asalariado, pues es una asociación pequeña, y preferimos destinar los fondos a difusión informativa.

Nuestra sede central está en Sabadell, Barcelona, pues allí vive la presidenta, **Susi Martínez Gómez**, que fue nombrada por la VHL Family Alliance **Voluntaria del Año 2006**, un reconocimiento a nivel internacional del apoyo que brinda a los afectados a través de la Alianza Española, a nivel individualizado y particular. En el año 2007 hemos abierto *Delegaciones* en varias comunidades autónomas: **Andalucía, Canarias, Castilla-La Mancha, Castilla y León, Madrid, País Vasco y Comunidad Valenciana.**

Con nuestro esfuerzo, pretendemos que tanto nuestras familias y amigos como nuestros médicos, conozcan un poco mejor la enfermedad, mientras la ciencia y el tesón de los hombres, médicos e investigadores, dan con las soluciones definitivas. **Carmen Gómez**, esposa de un afectado y voluntaria de la Alianza, lleva la contabilidad y asesoría, y está preparando la solicitud de reconocimiento de *asociación de utilidad pública*.

Mantenemos contacto con afectados de países de Centro y Sudamérica: Méjico, Colombia, Chile, Ecuador, Argentina (de este país son la mayoría de los que han contactado con nosotros), Cuba y Costa Rica. Con estos hemos mantenido contactos telefónicos puntuales, pero principalmente a través del *foro vhl*: <http://es.groups.yahoo.com/group/vhl-es>.

La Alianza Española de Familias, además de formar parte de la VHL Family Alliance, es miembro de **FEDER** (Federación Española de Enfermedades Raras - [www.enfermedades-raras.org](http://www.enfermedades-raras.org)) y **Eurordis** (European Organisation for Rare Diseases – [www.eurordis.org](http://www.eurordis.org)).

Gracias a la VHL Family Alliance, disponemos de este completo material didáctico que ahora publicamos. Si bien se ha mantenido el formato original y la estructura general, esta versión española del *Manual de VHL* presenta algunas variaciones con respecto a la versión en inglés, para una mejor adaptación a nuestra lengua y sociedad. Si el lector conoce la versión original del Manual VHL, echará en falta algunas páginas del apartado “Banco de Tumores”. Esto es debido a que en nuestro país y hasta el momento no se ha planteado la necesidad de crear bancos específicos para la investigación de la enfermedad de von Hippel-Lindau. Las secciones que

aparecen en esta edición española y que no forman parte de la versión original, son las siguientes: “*Derechos y deberes de los pacientes en España*” (pág. 15), las páginas 68 y 69 de “*Preparación de pruebas para feocromocitoma*”, “*Especialistas de referencia en España*” (pág. 75), las páginas 79 y 80 de “*Banco de tumores*” y el “*Modelo de consentimiento informado*” adaptado a nuestra legislación (pág.82) y cuya presencia aquí le debemos al **Dr. Manuel Morente**, Director del Banco de Tumores del Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas (CNIO, Madrid).

Nuestra experiencia personal - no sólo como afectados, sino también gracias al contacto con muchas otras personas diagnosticadas de VHL - nos ha enseñado que es posible tener una buena calidad de vida y una vida plena con un buen equipo médico y un buen seguimiento. La vida no se acaba con el diagnóstico, sino que empieza una vida diferente no menos valiosa. Muchas de las personas afectadas que hemos conocido disfrutaban más de cada momento, porque la enfermedad les ha enseñado a saborear lo que tienen.

Un buen seguimiento da 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. Por ello seguiremos dedicando nuestro esfuerzo a difundir el conocimiento de la enfermedad entre aquellas personas que pueden hacer posible un buen seguimiento: los médicos que cuidan de nosotros.

Gracias a todos por vuestro apoyo.

## Derechos y Deberes de los pacientes en España (Ley 14/1986, de 25 de abril, General de Sanidad)

Hemos extraído los artículos que hacen referencia expresa a los derechos y deberes que tenemos todos los ciudadanos con respecto al sistema sanitario (artículos 10 y 11), así como el que trata de la igualdad en política sanitaria (artículo 12).

**Artículo Diez.** Todos tienen los siguientes derechos con respecto a las distintas administraciones públicas sanitarias:

- Al respeto a su personalidad, dignidad humana e intimidad, sin que pueda ser discriminado por razones de raza, de tipo social, de sexo, moral, económico, ideológico, político o sindical.
- A la información sobre los servicios sanitarios a que puede acceder y sobre los requisitos necesarios para su uso.
- A la confidencialidad de toda la información relacionada con su proceso y con su estancia en instituciones sanitarias públicas y privadas que colaboren con el sistema público.
- A ser advertido de si los procedimientos de pronóstico, diagnóstico y terapéuticos que se le apliquen pueden ser utilizados en función de un proyecto docente o de investigación, que, en ningún caso, podrá comportar peligro adicional para su salud. En todo caso será imprescindible la previa autorización, y por escrito, del paciente y la aceptación por parte del médico y de la dirección del correspondiente centro sanitario.
- A que se le asigne un médico, cuyo nombre se le dará a conocer, que será su interlocutor principal con el equipo asistencial. En caso de ausencia, otro facultativo del equipo asumirá tal responsabilidad.
- A participar, a través de las Instituciones comunitarias, en las actividades sanitarias, en los términos establecidos en esta Ley y en las disposiciones que la desarrollen.
- A utilizar las vías de reclamación y de propuesta de sugerencias en los plazos previstos. En uno u otro caso deberá recibir respuesta por escrito en los plazos que reglamentariamente se establezcan.
- A elegir el médico y los demás sanitarios titulados de acuerdo con las condiciones contempladas en esta Ley, en las disposiciones que se

dicten para su desarrollo y en las que regule el trabajo sanitario en los centros de Salud.

- A obtener los medicamentos y productos sanitarios que se consideren necesarios para promover, conservar o restablecer su salud, en los términos que reglamentariamente se establezcan por la Administración del Estado.
- Respetando el peculiar régimen económico de cada servicio sanitario, los derechos contemplados en los apartados anteriores en letra de color azul, serán ejercidos también con respecto a los servicios sanitarios privados.

**Artículo Once.** Serán obligaciones de los ciudadanos con las Instituciones y organismos del sistema sanitario:

- Cumplir las prescripciones generales de naturaleza sanitaria comunes a toda la población, así como las específicas determinadas por los servicios sanitarios.
- Cuidar las instalaciones y colaborar en el mantenimiento de la habitabilidad de las Instituciones sanitarias.
- Responsabilizarse del uso adecuado de las prestaciones ofrecidas por el sistema sanitario, fundamentalmente en lo que se refiere a la utilización de servicios, procedimientos de baja laboral o incapacidad permanente y prestaciones terapéuticas y sociales.

**Artículo Doce.** Los poderes públicos orientarán sus políticas de gasto sanitario en orden a corregir desigualdades sanitarias y garantizar la igualdad de acceso a los servicios sanitarios públicos en todo el territorio español, según lo dispuesto en los artículos 9.2 y 158.1 de la Constitución.

**BOE n. 102 de 29/4/1986**

La amistad nace en el momento en que una persona le dice a otra,  
“¡Cómo! ¿tú también? creía que yo era el único al que le pasaba”  
— *C.S. Lewis*

# 1. ¿Qué es la enfermedad de VHL? diversidad y variabilidad de los síntomas

La enfermedad de von Hippel-Lindau o VHL, es una de las más de 7.000 patologías hereditarias conocidas. Su manifestación principal es la aparición de *tumores* en distintos órganos, y muchos de ellos son debidos al crecimiento anormal de vasos sanguíneos en dichos órganos.

Mientras que los vasos sanguíneos normalmente se van dividiendo y ramificando como las ramas de un árbol, en las personas con la enfermedad de VHL pueden aparecer pequeños “nudos” de *capilares* sanguíneos en la retina, médula espinal o *cerebro*.

Estos “nudos” reciben el nombre de *angiomas* o *hemangioblastomas*. En otras partes del cuerpo los tumores VHL tienen otras denominaciones. Estos tumores pueden causar problemas por sí mismos o por compresión del tejido circundante. Por esta razón su equipo médico debe vigilarlos cuidadosamente y controlar su evolución.

La enfermedad de VHL *es distinta en cada paciente*. Incluso en una misma familia, las personas afectadas pueden presentar una o varias manifestaciones. Puesto que es imposible predecir con exactitud qué órgano u órganos se afectarán, *es imprescindible continuar con las pruebas médicas de seguimiento a lo largo de toda la vida de la persona*.

El doctor Eugen von Hippel, *oftalmólogo* alemán, describió por primera vez los angiomas oculares en 1895. Su nombre se usó inicialmente asociado sólo a las manifestaciones de VHL en la retina.

El doctor Arvid Lindau, *patólogo* sueco, describió por primera vez los angiomas 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 de von Hippel-Lindau (VHL) se diferencia de otras enfermedades en que no presenta un único *síntoma* principal, no aparece exclusivamente en un órgano del cuerpo (aunque sí afecta a determinados órganos y no a otros – ver *figura 1*) y la edad de aparición es muy variable. La enfermedad es hereditaria, pero los problemas de salud de las familias afectadas y las especialidades médicas que involucran son tan variados que la causa común puede no ser reconocida, retrasándose el diagnóstico. Además,

las manifestaciones y gravedad de la enfermedad son tan variables que muchos miembros de la familia pueden tener una afectación leve, mientras que otros pueden tener manifestaciones graves.

Con revisiones frecuentes, detección precoz y tratamiento adecuado, las peores consecuencias de la enfermedad de von Hippel-Lindau pueden atenuarse significativamente, e incluso, en algunos casos, prevenirse por completo.

Los investigadores se están encontrando con un número significativo de casos nuevos (*mutaciones de novo*, familias hasta entonces no afectadas). Cerca del 20 por ciento de las familias estudiadas a nivel mundial corresponde a este tipo. Todavía no comprendemos porqué, pero subraya la importancia de la necesidad de un cuidadoso diagnóstico diferencial en todos los individuos, no sólo en las familias en las que ya hay un diagnóstico de la enfermedad.

## Angiomas, hemangioblastomas, quistes y tumores

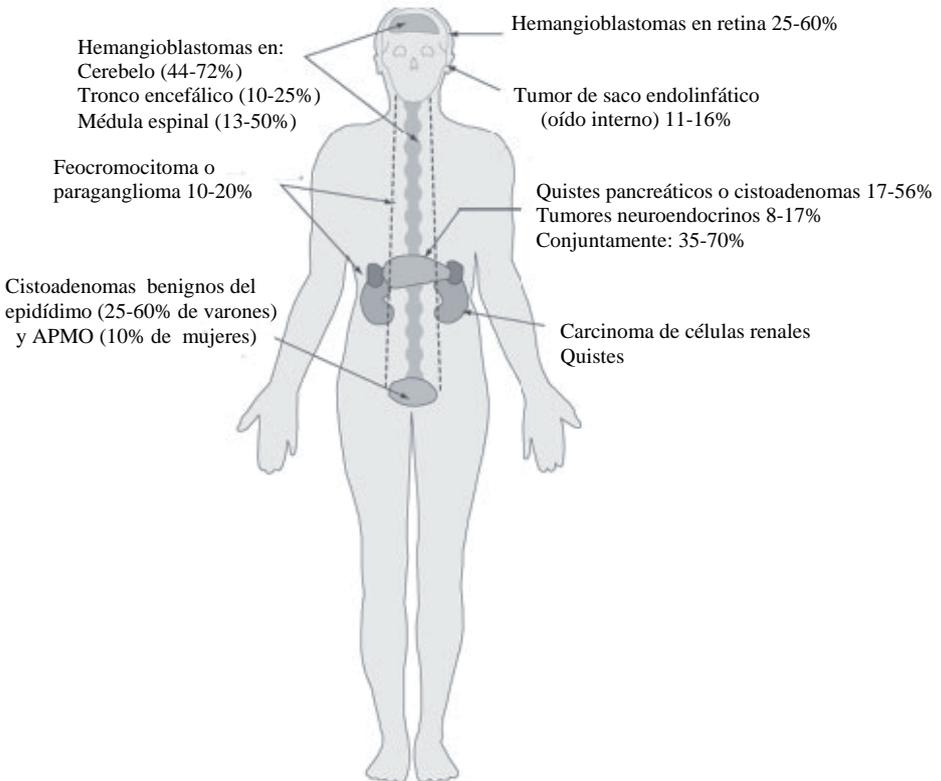
Los angiomas pueden aparecer en distintas partes del cuerpo. Los angiomas del *cerebro* o de la médula espinal - por ejemplo - se llaman *hemangioblastomas*. La presión que el angioma ejerce debido a su tamaño puede causar síntomas. Al presionar sobre los nervios o el tejido cerebral adyacente pueden causar dolores de cabeza, problemas de equilibrio, o debilidad en brazos y piernas. Si el angioma crece, las paredes de los vasos sanguíneos pueden debilitarse y provocar que cierta cantidad de sangre se filtre, lo que puede ocasionar daño a los tejidos circundantes. Así, por ejemplo, la sangre o exudado que se filtra en la retina puede interferir con la visión. La detección precoz, las revisiones oculares frecuentes y el tratamiento adecuado son muy importantes para mantener una visión sana.

Los *quistes* pueden crecer alrededor de los angiomas. Estos quistes son “sacos” llenos de fluido que pueden producir síntomas al ejercer presión o bloquear conductos naturales.

Algunos varones pueden presentar tumores en el escroto. Estos tumores son casi siempre *benignos*, pero deberían ser vigilados por un *urólogo*. De forma análoga, las mujeres pueden tener quistes benignos y tumores en sus órganos reproductores, que deben ser vigilados cuidadosamente.

En los *riñones*, *páncreas* y *glándulas adrenales* pueden aparecer quistes y tumores. Con frecuencia, los quistes que se desarrollan en estos órganos no causan síntomas, pero deben ser vigilados por si se producen

cambios. Un signo de tumores adrenales puede ser la tensión arterial alta. Algunos de estos tumores son benignos, pero otros son *malignos*. La detección precoz de los tumores y el cuidadoso seguimiento de su evolución son particularmente importantes en estos órganos. Este seguimiento generalmente requiere que se lleven a cabo, con periodicidad anual, una o varias de las siguientes pruebas: *ecografía*, resonancia magnética nuclear (RMN o MRI) y tomografía axial computerizada, conocida habitualmente como TAC o escáner (*figura 1*).



**Figura 1. Principales lesiones y su frecuencia.** Las personas afectadas presentarán, a lo largo de sus vidas, uno o más de los tumores indicados. La frecuencia varía según las familias y también posiblemente según el grupo étnico al que pertenezca el individuo. Así, por ejemplo, las familias francesas suelen presentar lesiones del sistema nervioso central, las alemanas feocromocitomas y las japonesas tumores renales. Los rangos mostrados fueron recopilados por los Institutos Nacionales de la Salud (National Institutes of Health – NIH) de los Estados Unidos a partir de un grupo internacional extenso de pacientes. La imagen se basa en una ilustración de los NIH de Estados Unidos. Datos extraídos de Lonser 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.

## ¿Qué es el cáncer?

La palabra “*cáncer*” puede ser aterradora. Las familias tienen que saber que en la enfermedad de VHL pueden aparecer algunos tipos de cáncer. Sin embargo, manteniendo una vigilancia y un tratamiento adecuados, las peores perspectivas del cáncer puede que no ocurran nunca.

“Cáncer” no define una enfermedad única: agrupa a más de 100 enfermedades diferentes. Aunque todas estas dolencias se distinguen unas de otras en muchos aspectos, todas ellas tienen en común el ser una enfermedad de un tipo determinado de células del cuerpo. Igualmente, el cáncer asociado a VHL se limita a unos tipos específicos.

Normalmente, las células que constituyen los tejidos del cuerpo crecen, se dividen y van siendo reemplazadas conforme mueren, de manera organizada. Este proceso mantiene el cuerpo saludable y en equilibrio.

Sin embargo, puede ocurrir que las células normales pierdan la capacidad de limitar y controlar su crecimiento; se dividen demasiado rápido y crecen sin ningún orden. Se produce exceso de tejido y empiezan a formarse tumores:

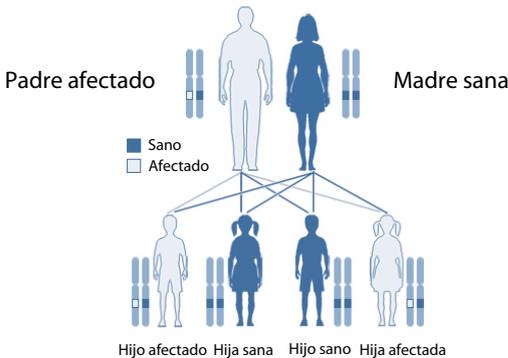
- Los tumores benignos, como los que aparecen en el *encéfalo*, la médula espinal y la retina, no son cánceres.
- Los tumores malignos, como los que pueden aparecer en los riñones, son cancerosos. Pueden invadir y destruir los tejidos y órganos sanos de alrededor. Las células cancerosas pueden dispersarse y dar *metástasis* en otras partes del cuerpo, originando nuevos tumores.

Puesto que puede causar tumores malignos en determinados órganos, la enfermedad de von Hippel-Lindau se incluye en el grupo de enfermedades cancerosas familiares transmitidas genéticamente. El objetivo es detectar los tumores precozmente, y si hay indicios de que alguno empieza a comportarse de manera agresiva, extirparlo antes de que invada otros tejidos. Se precisan pruebas radiológicas para localizarlos y vigilarlos.

No todos los tumores requieren cirugía cuando se detectan. Una de las cuestiones que están tratando de definirse con mayor precisión en la actualidad, es cuándo un tumor se vuelve preocupante y debe intervenir. Compartiendo sus propias experiencias, usted y su familia pueden ayudar a que este tipo de estudios avance y a que los investigadores sepan hasta cuándo los tumores pueden ser vigilados sin necesidad de intervenir. Puede contactar con la Alianza de las Familias VHL para más información sobre el estudio de su árbol familiar.

## ¿Cómo se contrae la enfermedad de VHL?

La enfermedad de von Hippel-Lindau es causada por una alteración en una de las dos copias de un *gen* que se ha dado en llamar VHL. Este gen se encuentra en el brazo corto del **cromosoma 3**, y puede ser transmitido genéticamente siguiendo un patrón de **herencia dominante**. Cada hijo/a recibe un gen de cada progenitor. Si uno de los padres tiene un gen normal y el otro alterado (mutado), cada hijo tiene *un cincuenta por ciento de posibilidades de heredar el gen alterado*. Según el patrón de herencia dominante, basta con tener un gen alterado para desarrollar la enfermedad. Así, un padre afectado (que por tanto, posee un gen mutado y otro normal) podría transmitir el gen mutado a la mitad de sus hijos, quienes a su vez desarrollarán la enfermedad a pesar de tener el otro gen normal. Además de dominante, la enfermedad de VHL es ‘autosómica’, lo que significa que no se limita a un sexo u otro: hombres y mujeres pueden padecerla.



**Figura 2. Herencia de un gen dominante.** El niño recibe un gen de cada progenitor. Si uno de los progenitores tiene un gen afectado, cada niño tiene un 50 por ciento de probabilidades de heredar la condición. Los genes dominantes dominan al normal. El gen dominante puede ser heredado del padre o de la madre. Ilustración de la U.S. National Library of Medicine.

Todas las personas cuyo padre o madre tienen VHL, así como la mayoría de las personas con un hermano o hermana que tenga VHL, tienen un 50% de riesgo de tener VHL. Si la persona tiene un tío/a o primo/a o abuelo/ a con VHL, también tienen riesgo de padecer VHL (ver *sección 6, Análisis de ADN*). La única forma de averiguar definitivamente si la persona está afectada o no, es mediante un estudio genético. Sin embargo, incluso entre personas que tienen el gen VHL, hay una gran variabilidad en cuanto a la edad a la cual empiezan a aparecer los tumores, los órganos donde aparecen y la gravedad de las manifestaciones. Cada persona es diferente.

El folleto “*El árbol genealógico de su salud*”, publicado por la Alianza de Familias VHL (disponible en formato electrónico en la dirección de internet <http://www.vhl.org/es/escpcopy/arbordesalud.pdf>), describe con mayor detalle la base genética de la enfermedad de VHL y explica cómo puede usted recopilar información referente a su historia familiar, lo que puede ser de gran ayuda para su equipo médico. La historia médica familiar es de gran importancia para comprender su propia situación y contribuir al avance en el conocimiento de la enfermedad.

## Diagnóstico precoz

Puesto que la enfermedad de VHL es tan variable, no hay un conjunto de síntomas que se den habitualmente en todos los pacientes. Cada posible manifestación de la enfermedad se detecta de forma distinta.

Si en su historia familiar hay casos de VHL, es importante hacérselo saber a su médico y al pediatra de sus hijos, e iniciar lo antes posible las pruebas y revisiones periódicas, antes de que aparezcan los primeros síntomas. La mayoría de las *lesiones* de VHL son mucho más fáciles de tratar cuando son pequeñas. Debe acordar con su médico el mejor momento para iniciar las pruebas, y fijar un calendario de visitas para las futuras revisiones. *Recomendamos iniciar las revisiones regulares de los niños entre 1 y 3 años* de edad, particularmente los exámenes oculares. Usted y su médico pueden consultar la *sección 5: ‘Modelo de protocolo de seguimiento’*.

Casi todos nos hemos preguntado en uno u otro momento si no sería mejor “no saber” - quizás si no nos hacemos las pruebas no pasará nada. Durante unos años esto puede ser así. Sin embargo, algunas de las complicaciones de la enfermedad de VHL son silentes y puede que la persona no tenga síntomas hasta que el problema se haya desarrollado hasta alcanzar un nivel crítico. Durante unos años puede que no importe, pero a la larga esa falta de atención y cuidado se paga —, el precio es caro y llega de golpe. ***Muchos casos estudiados demuestran claramente que la persona con VHL vive sana durante más tiempo si se somete a chequeos médicos regulares, si mantiene siempre la vigilancia y hace un uso sensato de los resultados obtenidos.***

La detección de las personas afectadas mediante el análisis de ADN a partir de una muestra de sangre, actualmente está al alcance de todas las familias en España. La precisión de los exámenes y su utilidad en más familias está aumentando rápidamente. El análisis de ADN puede utilizarse

para determinar qué miembros de la familia deben ser vigilados, y quienes no tienen el gen alterado. Si no lo tienen, no precisan más exámenes (y no pueden transmitir la enfermedad a sus hijos).

Si usted es portador de un gen VHL o todavía no tiene los resultados del estudio genético de su familia, debe seguir con la evaluación médica. Un solo examen normal no significa necesariamente que el VHL no esté presente, puesto que la primera evidencia de la enfermedad puede ocurrir en la vejez. Ocasionalmente una persona puede verse afectada tan levemente que la enfermedad parece haberse saltado una generación. Pero el VHL ha sido diagnosticado en personas de 80 años, a menudo porque sus hijos o nietos desarrollaron tumores VHL.

Incluso cuando se tiene una sola característica de VHL y aun si no existe una historia familiar de la enfermedad, debe considerarse el diagnóstico de VHL y debe llevarse a cabo una evaluación completa del resto de órganos que podrían estar afectados. Es posible que una persona sea la primera en presentar VHL en la familia (cuando esto ocurre, se dice que ha habido una *mutación “de novo”*). En algunos estudios, como hemos comentado anteriormente, se ha observado que *hasta un 20% de los pacientes eran los primeros en tener VHL en su familia.*

Dependiendo del resultado de su examen, su médico le dirá qué síntomas en particular deben ser vigilados cuidadosamente. En general, los problemas de visión, vómitos, dolores de cabeza, problemas de equilibrio, debilidad progresiva en piernas o brazos, o dolores persistentes (que duren más de uno o dos días) en una zona del cuerpo, deben ser investigados por su médico.

Una vez diagnosticado VHL en cualquier parte del organismo, es crucial someterse a pruebas médicas para buscar posibles evidencias de la enfermedad en otras zonas del cuerpo, y seguir con las revisiones periódicas según el calendario que indique el equipo médico.

*“Mi familia está convencida de que uno no debe ir nunca solo a la consulta del médico. Si las noticias son duras, llega un momento en que el cerebro se cierra y se niega a aceptar un ápice más de información. Ayuda el que haya dos personas, especialmente si la persona que no está afectada anota lo que el médico dice. Si no le queda más remedio que ir solo, llévese una grabadora. Se sorprenderá al oír la grabación al día siguiente.” -- Darlene Y., Massachusetts.*

## Recomendaciones generales para las revisiones periódicas

El equipo médico trabajará con usted para programar las revisiones periódicas indicadas en su caso particular y en el de su familia. Es posible que el médico que le atiende considere necesario realizar determinadas pruebas con mayor frecuencia, para controlar el crecimiento de un tumor ya diagnosticado.

**Hacer un screening** (revisión, chequeo) significa examinar antes de que aparezcan los síntomas, para asegurarse de que las manifestaciones posibles se detecten precozmente (*sección 5: Modelo de protocolo de seguimiento*).

**Monitorizar** significa verificar el estado de lesiones conocidas (quistes, tumores) para asegurarse de que su tratamiento se realice en el momento adecuado, a fin de garantizar la salud a largo plazo. Junto con su equipo médico, usted determinará los intervalos adecuados de control, dependiendo de su situación particular.

En niños que tienen riesgo de tener la enfermedad, es importante empezar los controles tan pronto como sea posible. Mediante el análisis de ADN es posible identificar qué niños necesitan *screening* y cuáles no son portadores de la *mutación VHL* y no precisan más exámenes.

La VHL Family Alliance y sus consejeros médicos recomiendan empezar a controlar a los niños *a partir del primer año de vida*, especialmente los ojos. Asegúrese de que su pediatra sepa que el niño tiene riesgo de padecer VHL. Recomendamos el uso de técnicas indoloras que no incluyan radiación ni inyección de contrastes: un examen exhaustivo por un especialista en retina, un chequeo físico completo que incluya toma de tensión arterial y examen neurológico, y pruebas de audición por un otorrinolaringólogo. *A partir de los 10-12 años* o antes si aparecen síntomas o signos de afectación: estudio del sistema nervioso central mediante pruebas radiológicas (TAC, RMN), ultrasonido (ecografías) del abdomen y estudio de orina de 24 horas.

*El eco es un fenómeno acústico que se produce cuando un sonido choca contra una superficie que lo refleja, este sonido reflejado es lo que denominamos eco. Un ecógrafo (aparato para hacer ecografías o ultrasonidos) funciona como el ‘sonar’ de un submarino, que manda ondas sonoras. El sonido ‘rebota’ si hay un obstáculo delante, y un ordenador a*

bordo del submarino analiza el sonido reflejado y calcula la distancia, profundidad y densidad del objeto – en el caso del ecógrafo, la distancia, densidad y profundidad del tejido en el que se refleja el sonido.



Imagen de la izquierda: fotografía de un ecógrafo. El paciente se tumba en la camilla, y el médico presiona con el transductor sobre la parte del cuerpo a estudiar. Las imágenes van apareciendo en la pantalla.

*“En inglés británico, los pacientes son también llamados ‘sufridores’. Nos gustaría cambiar esta forma de hablar. No somos ‘sufridores’, somos ‘supervivientes’ No somos víctimas, somos veteranos. Así como los profesionales tienen experiencia y conocimientos que nosotros necesitamos y respetamos, también nosotros tenemos experiencia que debe ser considerada con igual respeto. Junto con los médicos e investigadores, haremos todo lo posible para salir victoriosos en nuestra lucha por mejorar el diagnóstico, tratamiento y calidad de vida de las personas con la enfermedad de von Hippel-Lindau. Nuestro propósito principal es dar con una cura para esta enfermedad, pero la cura puede que no llegue en muchos años. Mientras tanto, estamos buscando formas mejores de vivir con este síndrome y ayudarnos todo lo que podamos a través de esta experiencia” — Joyce Graff, cofundadora de la Alianza Familiar VHL, 1994.*

## 2. Posibles manifestaciones de VHL:

### En la retina

Cuando los *capilares* de la retina desarrollan angiomas (también denominados *hemangioblastomas*), empiezan siendo extremadamente pequeños y difíciles de ver. Un capilar sanguíneo tiene un diámetro inferior al de un glóbulo rojo (también llamado hematíe o eritrocito), uno de los tipos de células sanguíneas.

Los angiomas normalmente aparecen alrededor del ecuador o periferia de la retina, lejos del área central de la visión. A diferencia del ecuador terrestre, el ecuador del globo ocular es vertical. De pie, si dibuja un círculo imaginario de arriba a abajo y alrededor por delante y por detrás del ojo, ese círculo es el ecuador del ojo. Para observar esta zona, su *oftalmólogo* necesitará dilatarle la pupila y utilizar lentes especiales de aumento para mirar el ojo desde distintos ángulos; esta técnica se conoce con el nombre de 'oftalmoscopia indirecta'. Es más que una revisión normal. Si hay casos de VHL en su familia, debe decirselo a su oftalmólogo para que le explore de esta manera y encuentre posibles angiomas cuando éstos son aún pequeños, para tratarlos en etapas tempranas. En general, para el tratamiento de estos angiomas, el oftalmólogo le dirá que acuda a un especialista de retina.

No todos los oftalmólogos están familiarizados con esta rara enfermedad. Busque a un profesional que tenga experiencia en VHL y que sea capaz de llevar a cabo un examen exhaustivo del fondo y de la periferia del ojo (con un oftalmoscopio), con la pupila dilatada.

Los tratamientos terapéuticos más utilizados son el *láser* (o *cirugía láser*) y la *crioterapia* (intervención basada en congelación del tejido en un punto muy localizado). Para información específica sobre estas técnicas, debe consultar con su oftalmólogo. Ambas tienen como objetivo prevenir el crecimiento del angioma.

El 60 por ciento de la gente con VHL tiene lesiones en la retina. Niños de 3 años, y a veces incluso menores, pueden tener ya angiomas, por lo que es muy importante el *screening* en niños. Aquellos niños cuyo examen de ADN resulte positivo deben ser examinados a partir del primer año de vida.

A lo largo de la vida pueden aparecer nuevos angiomas lo que hace que los exámenes periódicos sean fundamentales. Las lesiones en el nervio óptico o sus alrededores son difíciles de tratar con éxito. Afortunadamente, tienden a crecer lentamente.

En general, las lesiones pequeñas pueden ser tratadas con más éxito y menos complicaciones que las grandes. Los derrames o sangrados de los angiomas pueden conllevar daño serio de la visión o desprendimiento de retina, por lo que son muy importantes la vigilancia y el tratamiento precoces.

## En el encéfalo y la médula espinal

Los angiomas del *encéfalo* (el cual consta de *cerebro*, cerebelo, bulbo raquídeo y tronco encefálico) y la médula espinal se denominan *hemangioblastomas*. Un quiste que se desarrolle dentro de la médula espinal se llama *siringe* o *syrinx*. Normalmente, los hemangioblastomas sólo se tratan si aparecen síntomas o si crecen muy deprisa. Los dolores de espalda y de cabeza, la pérdida de sensibilidad, los mareos, y la debilidad o dolor en brazos y piernas son los primeros síntomas que suelen aparecer.

Podríamos comparar a los angiomas con verrugas internas. La verruga no representa un problema en sí misma mientras no interfiera con otras funciones. Sin embargo, en estas áreas tan delicadas, donde no hay mucho espacio sobrante, el problema no son las “verrugas” en sí, sino la presión que ejercen, al crecer, sobre los tejidos del *cerebro*, el cerebelo, el tronco encefálico o la médula espinal. De hecho, los síntomas suelen aparecer debido a la presión que ejercen sobre el tejido circundante o a un bloqueo en el paso del líquido cefalorraquídeo. Visitando a su neurólogo periódicamente o con la frecuencia recomendada por su equipo médico, los primeros síntomas pueden ser detectados precozmente, y seguidos de cerca con otros tipos de estudios, como TAC o RMN (resonancia magnética).

Por otro lado, existe también cierto riesgo asociado con la extirpación quirúrgica de las lesiones en estas zonas, así que los riesgos y los beneficios deben sopesarse cuidadosamente. Suele desaconsejarse la cirugía en tumores *asintomáticos* (esto también depende de la localización del tumor, pues en algunos casos es preferible operar antes de que comiencen los síntomas). Si los síntomas aparecen, se aconseja su *resección* antes de que se agraven.

Actualmente hay una nueva serie de terapias en fase de prueba. En determinados casos existe la opción de llevar a cabo intervenciones poco invasivas para frenar el crecimiento del quiste o para impedir que éste se forme. El objetivo, al igual que en el ojo, es mantener la *lesión* con un tamaño lo suficientemente reducido como para que no cause problemas.

La **radiocirugía estereotáxica** (a veces también llamada *cirugía con cuchillo gamma*, *gammaknife*), es un tipo de intervención que no requiere ‘abrir’ al paciente. Consiste en dirigir rayos de radiación gamma desde un número variable de ángulos (hasta 201 ángulos distintos) de manera que la descarga se produzca en un punto muy específico, donde todos los rayos confluyen. Algunos centros médicos utilizan la radiocirugía estereotáxica para frenar el crecimiento de los tumores de VHL encefálicos. Puede hablar de esta opción con su médico, aunque no es un tratamiento apropiado para todos los casos. ***El abordaje de cualquier hemangioblastoma encefálico o medular debe ser discutido con un neurocirujano informado sobre VHL*** (lea el siguiente apartado ‘*Consideraciones sobre la radiocirugía estereotáxica*’).

No hay una solución única adecuada para todas las situaciones. La decisión sobre el tratamiento depende del tumor en concreto, de su localización y tamaño, y de los riesgos asociados a cada alternativa de tratamiento. No tenga miedo a pedir ‘segundas opiniones’. Los hemangioblastomas son tumores raros, tanto si aparecen en pacientes con VHL como en la población general, y muy pocos cirujanos tienen mucha experiencia con ellos. Es muy recomendable, tanto para el paciente como para el neurocirujano, tener varias opiniones sobre la mejor alternativa de tratamiento.

## Consideraciones sobre la radiocirugía estereotáxica

La radiocirugía estereotáxica (gammaknife o cuchillo gamma) es una técnica quirúrgica no invasiva similar a la cirugía con *láser*, que emplea haces de radiación en vez de luz. Los aparatos que se utilizan para aplicarla son el cuchillo gamma, el cibercuchillo o el acelerador lineal.

Puede ser útil en algunos casos, en particular en el encéfalo, pero debería todavía ser considerada una técnica experimental en otros tejidos. Es importante verla como otro procedimiento quirúrgico más, es decir con respeto, precaución, e incluso escepticismo. Es mejor hablar con el médico sobre ella antes que después del tratamiento.

El mejor candidato para la radiocirugía estereotáxica (SRS) es un tumor de menos de 2 centímetros que no tenga un quiste asociado y no esté produciendo síntomas. Los beneficios del tratamiento suelen verse después de dos años, y entretanto, el tumor aumentará de volumen antes de empezar a reducirse de tamaño. Aquellos pacientes que tienen síntomas o quistes suelen precisar una resección (extirpación) quirúrgica convencional.

Como la radiocirugía estereotáxica funciona mejor con tumores pequeños, algunos de los elegidos para tratamiento podrían no haber crecido jamás. La mayoría de los médicos prefiere esperar hasta que el tumor muestra algunos signos de crecimiento - pero sin desarrollo de quistes - antes de considerar tratamiento.

Nos interesa conocer su opinión sobre la siguiente serie de preguntas, a fin de mejorarla. No es nuestra intención alarmarle, pero queremos estar seguros de que usted y su médico examinan todas las posibilidades antes del tratamiento. A continuación detallamos algunos consejos y preguntas que debe plantearse:

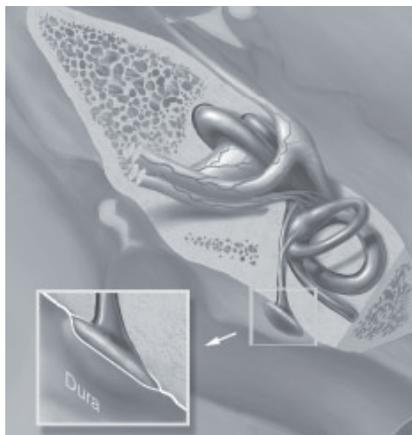
- ❖ ***Pida dos opiniones.*** Recomendamos enfáticamente consultar con un médico que tenga experiencia *tanto en microneurocirugía convencional como en radiocirugía estereotáxica*. NO basta hablar sólo con un oncólogo radioterápico o con alguien que sólo utilice la radiocirugía con cuchillo gamma. Si no puede encontrar a alguien que practique ambas técnicas, asegúrese de consultar con un experto en cada tipo de tratamiento. En muchos casos, es mejor tratar un tumor mediante cirugía convencional. Se lo extirpan de una vez, el tejido se examina con microscopio y el período de convalecencia está mejor definido. Por supuesto, la cirugía convencional tiene sus riesgos y contraindicaciones, así que necesita un equipo de profesionales que pueda ayudarle a evaluar adecuadamente las ventajas y desventajas, a fin de decidir qué es mejor para usted en su situación particular y en el momento actual.
- ❖ ***¿De qué tamaño es el tumor?*** Se recomienda **NO** tratar con radiocirugía un hemangioblastoma que mida más de 2 centímetros. El tamaño no es la única cuestión, pero es muy importante. Como dice el Dr. Nauta, todo reside en la precisión con que se enfoque la radiación. Es similar a intentar generar un agujero mediante la luz solar y una lupa. Para lograr un agujero pequeño es preciso enfocar el rayo en un punto pequeño y usar menos radiación. Para lograr uno más grande es necesario cubrir un campo mayor, emplear menos concentración y mucha más radiación, a fin de tener éxito. El tumor absorbe más energía y se hincha más después del tratamiento.
- ❖ ***¿Dónde está el tumor?*** Una vez tratado, se hincharán (por el *edema*) el tumor y los tejidos circundantes. Para usted esto significa que el tumor

crecerá en un primer momento, antes de reducirse de tamaño y, dependiendo del espacio que haya, sus síntomas empeorarán antes de aliviarse. ¿En qué posición está el tumor? ¿Qué síntomas presenta cuando se hincha? ¿Cómo controlará este edema el médico? ¿Cómo puede usted trabajar con el equipo médico, a fin de minimizar el edema y sobrellevarlo? Este período no se mide en días sino en meses. Pregunte a su médico cuánto tiempo puede durar esta etapa.

- ❖ ***¿Qué peligro corren los tejidos circundantes?*** Es habitual que un margen de tejido sano se vea irradiado con una dosis terapéutica de radiación. ¿Qué tejidos están en ese margen? ¿Qué efectos produciría el daño? Si el tumor está en una posición con líquido a su lado, existe un “margen de error”, pero si está en un punto crítico, el efecto de la radiación en el tejido sano puede ser significativo.
- ❖ ***¿Cuántos tumores se proponen tratar?*** ¿Cuál es el total de radiación al que usted se sometería? Si debe tratarse más de un tumor, ¿es adecuado tratarlos todos al mismo tiempo? La inflamación combinada de varios tumores, ¿podría originar una situación peligrosa? ¿Es mejor tratar uno por vez?. La cadencia del tratamiento puede ser crítica para controlar la hinchazón posterior.
- ❖ ***¿Qué medicamentos podría proponer el médico para el período post-operatorio?*** ¿Ha tomado usted esos medicamentos antes? ¿Pueden verificar una posible sensibilización al medicamento antes de usarlo, para estar seguros de que es improbable una reacción adversa? Los peores problemas que hemos visto en relación con la cirugía estereotáxica se han debido a sensibilizaciones a la medicación.
- ❖ ***¿Qué experiencia tiene el equipo médico en el tratamiento de hemangioblastomas con respecto a otros tumores sólidos?*** Los hemangioblastomas reaccionan de maneras diversas al tratamiento radioterápico. Es importante contar con alguien que tenga experiencia en el tratamiento de hemangioblastomas y que participe en la revisión del plan de tratamiento antes de iniciarlo. Si no puede encontrar a alguien en su área, podemos sugerirle algunos médicos para segundas opiniones. Esto debería ser bien aceptado por su equipo médico, tanto por su protección personal como por la de ellos.

## En el oído interno (cambios auditivos en VHL)

El protocolo de *screening* incluye la recomendación de efectuar un examen audiométrico periódico. Usted debería realizarse un estudio “basal” para documentar el estado de su audición y verificar periódicamente si ha cambiado. Si nota cambios en su audición u otras señales de posibles problemas en el oído interno, debe ser derivado a un otorrinolaringólogo. Mediante una resonancia magnética (RMN) o TAC del conducto auditivo interno, se puede detectar un tumor muy infrecuente llamado *tumor del saco endolinfático* o ELST, que aparece en alrededor del **15 por ciento de las personas con VHL**.



**Figura 3. 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 justo en contacto con la duramadre, la membrana fibrosa que recubre el *cerebro*. La estructura ósea es el hueso petroso. La acumulación de líquido (llamada *hydrops*) explica la semejanza con los síntomas de la enfermedad de Menière (pérdida de audición, tinnitus y vértigo) en pacientes con ELST. 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. La producción de líquido es típica de otros tumores

VHL. Ilustración cortesía del Dr. Lonser, US, NIH. Tal como se publicó en el VHL Family Forum, 12.2, septiembre de 2004.

Los tumores ELST se forman en el *saco endolinfático* o en el hueso temporal, por detrás de la oreja. El conducto endolinfático va desde el oído interno a la parte trasera del hueso petroso y desemboca debajo de la duramadre, en el límite con el *cerebro*, en forma de expansión plana, el saco endolinfático (**figura 3**). Esta pequeña estructura está llena de líquido (denominado endolinfa) y posee un delicado sistema regulador de presión, responsable de nuestro sentido del equilibrio. La enfermedad de Menière es otra enfermedad causada por un trastorno en esta zona y los ELST son a menudo confundidos y diagnosticados como enfermedad de Menière.

La gente 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* (zumbido en los oídos), mareos, sensación de ocupación en el oído, o debilidad en el nervio facial, en la cara. La pérdida de audición puede acontecer gradualmente a lo largo de 3 a 6 meses o más, o en algunos casos presentarse de repente.

Una vez perdida la audición, es muy difícil de recuperar. Aquí de nuevo es muy importante estar atento a los síntomas precoces y controlar el problema, con el fin de preservar la audición. Si hay una pérdida de audición, se debe actuar deprisa para intentar restaurarla.

Una vez que el ELST es visible en la resonancia magnética, hay que considerar la cirugía. La extirpación cuidadosa del ELST prevendrá mayores daños y puede ser llevada a cabo sin perjudicar la audición o el equilibrio. Esta delicada microcirugía habitualmente la realiza un equipo médico en el que trabajan juntos un neurocirujano y un otorrinolaringólogo. Póngase en contacto con la Alianza si necesita encontrar un otorrinolaringólogo familiarizado con este problema.

## VHL y aparato reproductor

Las personas que padecen VHL deben seguir los mismos programas preventivos de cáncer y autoexploraciones que se recomiendan para el resto de la población general. Tener VHL no ‘inmuniza’ a nadie frente al resto de las enfermedades. Es preciso seguir las mismas recomendaciones de autoexploración testicular y de mama, y cuidar de todos los aspectos de la salud de sus órganos sexuales.

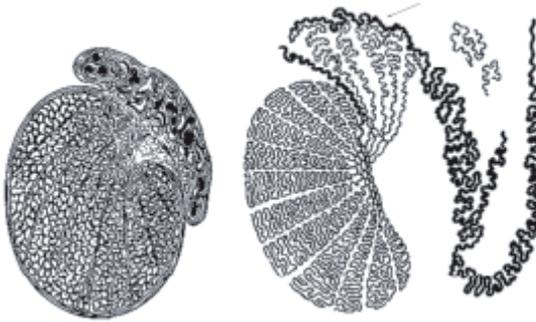
Cabe resaltar que en algunas familias, hasta el 50% de los varones con VHL desarrollan adenomas quísticos del epidídimo. Las mujeres, por su parte, pueden presentar adenomas quísticos en el *ligamento ancho*, cerca de las trompas de Falopio, el equivalente femenino del epidídimo del varón. Ambos tipos de quistes son casi siempre inofensivos, aunque algunas veces causan dolor.

### • En varones

El *epidídimo* es un conducto plegado sobre sí mismo, localizado detrás del testículo, en el escroto, y que se dirige hacia el conducto deferente, el conducto cuya misión es transportar el esperma desde el testículo hasta la próstata. El epidídimo es tan largo como el testículo, y se encuentra aplanado en forma de C contra un lateral del testículo. Es un sistema tubular complejo que recoge y almacena los espermatozoides hasta que éstos se necesiten (*figura 4*). Después de haber sido almacenados en el epidídimo, los

espermatozoides son transportados a través del conducto deferente hasta la próstata, y allí se mezclan con el líquido seminal procedente de las glándulas seminales, y avanzan a través de la próstata hacia la uretra durante la eyaculación.

En la población general, uno de cada cuatro hombres suele presentar un número reducido de quistes en el epidídimo. Los quistes en sí no deben ser motivo de preocupación, ni suelen detectarse normalmente. Sin embargo, dentro del VHL aparecen los llamados *cistoadenomas*, que sí pueden ser importantes. Un cistoadenoma es un tumor benigno que puede presentar en su interior uno o más quistes, con mayor densidad que un quiste simple. Los adenomas quísticos papilares del epidídimo se dan muy raramente en la población general. Pueden aparecer en un testículo (unilateral) o en ambos (bilaterales). La aparición de adenomas quísticos papilares bilaterales es un síntoma casi inequívoco de VHL. Su tamaño varía entre 1 y 5 centímetros. Un hombre con un cistoadenoma papilar puede notar como una pequeña piedrecita en el escroto, normalmente indolora y estable (no sigue creciendo).



**Figura 4. 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.

Pueden aparecer durante los años de adolescencia o más adelante. No es inusual que aparezcan entorno a los 40 años. Pueden extirparse si molestan, pero la intervención, muy parecida a una vasectomía, puede impedir el transporte del espermatozoides del lado intervenido.

No interfieren con la función sexual. En la mayoría de los casos, el único “problema” provocado por los adenomas quísticos es el “fastidio” de saber que están ahí. Ocasionalmente, dependiendo de su posición, los adenomas quísticos podrían bloquear el transporte del espermatozoides en el lado operado y provocar infertilidad, aunque esto es rarísimo. Si el cistoadenoma es doloroso, se debe consultar con el médico, pues en raras ocasiones se han inflamado y se han roto.

La mejor manera de vigilarlos es practicarse un autoexamen testicular una vez al mes, tal como se recomienda para prevenir el cáncer. El cáncer testicular NO se asocia con VHL, pero es un riesgo para todos los varones en la población general. El autoexamen le ayuda a familiarizarse con el tamaño y forma de cualquier cistoadenoma en el epidídimo y asegurarse de que no hay bultos o masas inusuales en los testículos.

- Examínese después de una ducha caliente. La piel del escroto está entonces relajada y blanda.
- Familiarícese con el tamaño, forma y peso habitual de sus testículos.
- Usando ambas manos, gire suavemente cada testículo entre sus dedos.
- Identifique el epidídimo. Es una estructura en forma de cuerda en la región superior y dorsal de cada testículo. Esta estructura NO es un bulto anormal, pero en ella pueden aparecer los cistoadenomas del epidídimo. Tome nota de su forma y tamaño, y lleve un registro para futuras comparaciones.
- Busque con cuidado pequeños bultitos bajo la piel, delante o a los lados de cada testículo. Un bulto puede asemejarse a un grano de arroz o un pequeño guisante.
- Informe de cualquier hinchazón a su médico.

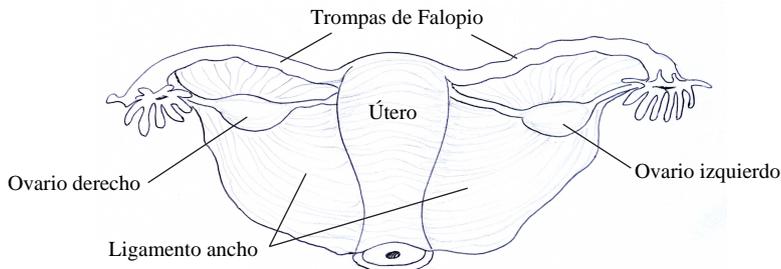
Si tiene inflamación o bultos no significa necesariamente que tenga cáncer testicular, pero debe ser examinado por un especialista (urólogo).

## • En 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* (más conocido por el término inglés: Adnexal Papillary Cystadenoma of Probable Mesonephric origin, y su abreviatura APMO). El cistoadenoma *papilar* es un tumor benigno con uno o más quistes en su interior, cuya densidad es mayor que la de un quiste común. El cistoadenoma *papilar* del ligamento ancho es raro en la población general.

El ligamento ancho es una hoja de tejido doblada que envuelve el útero, las trompas de Falopio y los ovarios (*figura 5*). Las células de esta zona tienen el mismo origen en el desarrollo embrionario que el epidídimo en varones. Los quistes en esta zona 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.



**Figura 5. Ligamento ancho.** El ligamento ancho es un tejido que recubre la parte superior de los órganos reproductores femeninos. Su aspecto es semejante a una sábana con varias dobleces que recubre los ovarios y trompas de Falopio, manteniendo unidas estas estructuras al útero. Algunos de los cistoadenomas que aparecen en el VHL se hallan en los tejidos anexos (adyacentes), que no son parte del ligamento ancho y suelen surgir debajo de éste. Se denominan cistoadenomas papilares anexos de probable origen mesonéfrico (APMO). Ilustración de Karina Villar.

Se ruega a toda persona en quien se confirme el diagnóstico de un adenoma quístico del ligamento ancho o de las trompas de Falopio lo comunique a la base de datos de la Alianza Familiar VHL, para aumentar el conocimiento que tenemos sobre la enfermedad. Puesto que es un tumor tan raro, el anatomopatólogo que lo analice puede informarlo como ‘tumor papilar con bajo potencial de malignidad’.

## VHL y embarazo

Las mujeres con VHL deberían tomar precauciones especiales si están pensando quedarse embarazadas. Las investigaciones parecen indicar que el embarazo *no afecta* al crecimiento de los tumores de VHL: no los hace crecer más deprisa ni más despacio. Los cambios que experimenta la mujer embarazada pueden enmascarar síntomas y signos tumorales, así que es importante conocer a fondo el estado de salud de la mujer antes de comenzar el embarazo.

- El volumen de sangre se duplicará durante el embarazo. Si tiene un hemangioblastoma en el encéfalo, la médula espinal o la retina, este aumento de flujo sanguíneo puede expandir el tumor por lo menos durante un tiempo. 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.

- El peso del feto añadirá tensión a su columna vertebral. Dependiendo de los tumores que ya estén presentes en esa zona, esta tensión adicional puede ocasionar un empeoramiento de los síntomas.
- El aumento del volumen plasmático supondrá una sobrecarga para sus riñones. Debe asegurarse de que su función renal es normal para que sus riñones le sirvan a usted y a su bebé de manera adecuada.
- El estrés del embarazo y el parto pueden poner de manifiesto un feocromocitoma (ver la sección siguiente: *VHL en las glándulas suprarrenales*). Asegúrese de que le descarten la presencia de un feocromocitoma durante el embarazo, para evitar complicaciones.

Una mujer que quiera quedarse embarazada debe, antes que nada, hacerse un examen físico a fondo para localizar e identificar los tumores preexistentes. Es importante que consulte con su médico lo que puede pasar si esos tumores crecen durante el embarazo.

Puesto que es preferible que durante el embarazo no se realicen pruebas diagnósticas que requieran radiación por el riesgo de dañar al bebé, es mejor hacer estos estudios de antemano y saber a qué se le debe prestar atención. Ojalá los tumores no crezcan, pero por si lo hacen, usted debería saber...

- ¿a qué síntomas se debe prestar atención?
- ¿podrían tener consecuencias graves para la salud de la madre?
- ¿cómo podría afectar esto al feto?

Es especialmente importante hacerse una revisión para descartar la existencia de un *feocromocitoma* (también conocido como “feo”). Estos estudios deben hacerse antes de quedarse embarazada; si ya está embarazada, deben realizarse tan pronto como sea posible y especialmente antes de dar a luz.

Todos estos temas debe hablarlos con su pareja antes de ir adelante con el embarazo: debe ser una decisión conjunta. Puede que la mujer esté dispuesta a correr el riesgo, pero es posible que el hombre no quiera arriesgar la vida de su mujer. Es preferible hablar estas cosas y tomar una decisión conjunta, a pasar el resto de la vida con sentimiento de culpa o rabia por haberse dirigido a ciegas hacia una situación de riesgo.

Si usted ya está embarazada, debe hablar con su obstetra (ginecólogo) cuanto antes y ponerle en contacto con sus otros médicos. Esté atenta a los síntomas que puedan aparecer e informe de ellos a su médico. 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 ignore estos síntomas, especialmente si persisten o si son particularmente frecuentes. Algo de malestar por las mañanas es normal; la frecuencia de vómitos es variable también en distintas etapas del embarazo, y siempre debe consultar con su médico para dilucidar si hay razón para preocuparse. No se deje dominar por el pánico; hable con sus médicos.

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

## VHL en las glándulas suprarrenales

Las glándulas suprarrenales (o adrenales) son dos pequeños órganos de 3 x 2 x 2 centímetros, situadas encima de cada uno de los riñones (*figura 6*). En las glándulas adrenales, VHL puede ocasionar un tipo de tumor llamado *feocromocitoma* (también conocido como “feo”). Estos tumores aparecen con más frecuencia en unas familias que en otras. En familias donde la manifestación de VHL afecta a las glándulas adrenales, la aparición de feocromocitomas es bastante común.

En las familias con VHL, los feocromocitomas raramente son malignos (3%). Si se detectan pronto, no es complicado tratarlos, pero son potencialmente letales si no se tratan, por el daño que pueden causar al corazón y a los vasos sanguíneos, y el riesgo potencial de una subida de tensión arterial durante una situación de estrés como es una cirugía, un accidente o un parto.

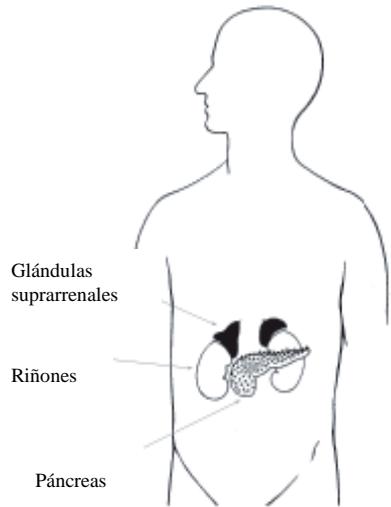
Las glándulas suprarrenales secretan las llamadas ‘hormonas del estrés’: adrenalina y noradrenalina. El cuerpo necesita estas hormonas para poder, entre otras cosas, responder con rapidez y energía en situaciones de emergencia. Lo que ocurre con los feocromocitomas es que secretan cantidades *excesivas* de estas hormonas en el torrente sanguíneo. 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”. Estas elevaciones súbitas dañan el corazón y pueden causar infartos o derrames cerebrales. El paciente puede experimentar dolores de cabeza, aumento de la sudoración, latidos cardíacos

irregulares o palpitaciones, sensaciones súbitas de pánico, miedo, ansiedad o rabia.

Nuevas investigaciones indican que los tumores adrenales son hasta cuatro veces más frecuentes en personas con VHL de lo que antes se pensaba, y que las pruebas tradicionales de sangre y orina son inadecuadas para encontrar la mayoría de los feos. Se recomienda que todos los pacientes con VHL sean estudiados para buscar la presencia de estos tumores.

Habitualmente los estudios iniciales se hacen a partir de muestras de sangre y orina y, si se precisa información adicional o si hay síntomas de feo pero los exámenes de sangre y orina dan negativos, se recurre a estudios radiológicos como *PET* (tomografía por emisión de positrones).

Es muy importante descartar la presencia de feocromocitomas antes de cualquier cirugía, embarazo o parto. Si se diagnostica un feocromocitoma, se pueden evitar complicaciones bloqueando los efectos de las hormonas de estrés mediante fármacos, que se empiezan a administrar unos siete días antes del procedimiento.



**Figura 6. Riñón, páncreas y glándulas adrenales.** La figura muestra la posición relativa de estos órganos. Ilustración por Gerhahrd Spitzer, extraída de Kahle et al, Atlas Ilustrado, 2:141.

La precisión de los estudios de sangre y orina para determinar la actividad de un feocromocitoma dependerá en gran medida de su cooperación durante la preparación de la prueba. Incluso si no le dan instrucciones previas, debe evitar fumar, tomar alcohol y cafeína desde al menos 4 horas antes del comienzo de la prueba. Si está tomando medicación antidepresiva, acuérdesse de comunicárselo al médico y al enfermero. Es conveniente preparar una lista de todos los medicamentos que esté tomando y comentárselo al médico antes de la prueba.

Las instrucciones preparatorias pueden diferir de un hospital a otro dependiendo del método de análisis— siga las instrucciones cuidadosamente

para evitar resultados erróneos. Para más información, consultar en la *sección 5, Preparación para pruebas de feocromocitoma*.

Si los análisis bioquímicos indican la presencia de un feo, pero no se localiza mediante TAC o resonancia magnética nuclear, puede estar indicado realizar gammagrafía con *MIBG* (metayodobencilguanidina), o *PET*. Estas pruebas ayudan a localizar el feo aunque esté fuera de las glándulas suprarrenales (en este caso se les llama también *paragangliomas*). Pueden presentarse en cualquier parte del sistema nervioso simpático, a lo largo de una línea imaginaria que une la ingle con el lóbulo de la oreja. Para encontrarlos, puede ser necesario realizar múltiples estudios.

Si se requiere cirugía, el procedimiento estándar actualmente es la adrenalectomía parcial. Los estudios han demostrado que es mejor conservar incluso una pequeña parte del córtex de la glándula adrenal siempre que sea posible. Aunque todavía tenga la otra glándula sana, recuerde que en el futuro puede aparecer otro feo en ella, de manera que su objetivo debería ser conservar una porción de cada glándula en condiciones de funcionar.

En los últimos años se está utilizando la *laparoscopia* para intervenir quirúrgicamente los feos. La adrenalectomía parcial mediante *laparoscopia* es hoy en día posible en la mayoría de los casos. Con esta técnica hay menor riesgo de infección y la recuperación es más rápida (ver *Referencias*, artículos de Walther et al.).

## VHL en el riñón

Los riñones son dos órganos de unos 12 centímetros de longitud (más o menos del tamaño de un puño) alojados en la cavidad abdominal (*figura 6*). VHL en el riñón puede originar quistes o tumores. En la población general es frecuente encontrar personas adultas con quistes renales. Los quistes que aparecen en la enfermedad de VHL son habitualmente múltiples, pero la presencia de uno o más quistes simples no es un problema en sí. También es posible que aparezcan tumores renales: carcinoma de células renales (RCC), que es un tipo de cáncer renal antaño conocido como *hipernefroma*.

***En general no hay ningún síntoma específico que permita identificar el problema en sus inicios. Es crucial vigilar los riñones mucho antes de la aparición de cualquier signo o síntoma físico.*** Los riñones siguen funcionando mientras se producen estos cambios estructurales, sin producir síntomas y con exámenes de orina normales.

Es como tener un lunar en la piel, excepto que en este caso no podemos ver que está creciendo. Cuando es muy pequeño no hay motivo de alarma. Cuando el lunar empieza a crecer o a cambiar de forma sospechosa, el médico recomendará extirparlo. De forma similar, cuando un tumor renal es bastante grande en el momento del diagnóstico, o si cambia su forma, su tamaño o su ritmo de crecimiento, su equipo médico puede recomendar cirugía. No todos los tumores renales precisan cirugía inmediata, sino que basándose en ciertas características como la densidad, el tamaño, la forma y la localización, los médicos recomendarán bien repetir las pruebas de imagen pasado cierto tiempo, o bien la *resección quirúrgica* (extirpación del tumor). Una vez que aparecen, los tumores renales de VHL son como el cáncer renal de la población general. La principal diferencia es que, en los afectados por VHL, tenemos la oportunidad de encontrarlos antes que en la mayoría de los afectados por cánceres renales esporádicos. Esto nos da opciones mucho mejores para tratarlos tempranamente, manteniendo la función renal normal y evitando las peores consecuencias de un cáncer. Sabiendo que alguien con VHL está en riesgo de desarrollar un cáncer renal, los tumores pueden ser diagnosticados en estadios mucho más precoces. Si se espera a la aparición de síntomas, normalmente el tumor estará en un estadio mucho más avanzado y peligroso en el momento del diagnóstico.

Hay diferentes opiniones en cuanto al momento idóneo para intervenir, pero más o menos existe un consenso. En VHL, una persona con afectación renal típicamente desarrolla una serie de tumores en ambos riñones a lo largo de varias décadas. Es obvio que no se puede extirpar cada pequeño tumor, pues implicaría demasiadas cirugías para la persona, y sería difícilmente soportable para el riñón. Nuestra meta debe ser mantener la función renal del paciente a lo largo de su vida, minimizar el número de cirugías y, con todo, extraer los tumores antes de que *metastaticen* y ocasionen cáncer en otros órganos. El aspecto más delicado es la elección del momento preciso para operar: ni demasiado pronto ni demasiado tarde.

El objetivo es seguir la progresión de las células desde su condición inocua hasta una etapa más avanzada, pero antes de que sean capaces de diseminarse (dar *metástasis*). Imagine una flor como el diente de león: empieza siendo un capullo, se convierte en una bella flor amarilla, se torna blanca, y un día las semillas son esparcidas por el viento para sembrar el prado. Si usted corta la flor amarilla, las semillas aún no están maduras y no pueden esparcirse. De forma semejante, en el cáncer las células deben

madurar hasta el punto de ser capaces de “sembrar el prado”. Ese es el momento preciso que intentamos identificar para los tumores cancerosos.

Los investigadores han identificado una serie de estadios diferentes que las células deben atravesar antes de tener la capacidad de metastatizar. Sería estupendo disponer de algún test sencillo de sangre u orina —algún *biomarcador*— para controlar la progresión de las células, pero hasta el momento este tipo de test no existe. Lo que ha mostrado la investigación clínica sin embargo, es que el tamaño de un tumor sólido es un signo relativamente burdo pero bastante fiable de su progresión.

En estos casos lo habitual es que no se requiera biopsia, puesto que en VHL se tiene la casi certeza de la estructura del tumor. Habrá células cancerosas incluso en tumores diminutos. La pregunta es: ¿cuál es su nivel de progresión?.

Generalmente los quistes no son causa suficiente para una intervención. Habrá pequeñas semillas tumorales en la pared del quiste y lo importante será vigilar el crecimiento del tumor, no el quiste en sí mismo. *El consenso al que se llegó en el encuentro de Friburgo (Alemania, 1994) fue recomendar la intervención quirúrgica sólo cuando el tumor más grande supere los 3 centímetros.* Esta recomendación fue corroborada por un estudio multicéntrico realizado bajo la dirección del Dr. Andrew Novick (Steinbach, 1995) y actualmente todos los grupos de estudio de la enfermedad VHL en todo el mundo están de acuerdo con ella. Hasta ahora sólo hay tres informes confirmados de metástasis aparecidas a partir de tumores de menos de 4 centímetros, aunque todos medían más de 3 centímetros.

Vigilando sus riñones, su equipo médico trabaja para valorar si usted tiene quistes o tumores sólidos. Se necesitarán estudios de imagen, como ultrasonidos (ecografías), *tomografía axial computerizada* (TAC, escáner) o *resonancia magnética nuclear* (RMN). Los médicos estudiarán la densidad de los tejidos, la posición de los tumores, su tamaño y ritmo de crecimiento. Cada uno de estos métodos diagnósticos da un tipo de información diferente. Dependiendo de la localización del tumor y de su propio historial médico, el equipo médico que le atiende recomendará los métodos más adecuados para obtener la mejor y más detallada información, con el mínimo riesgo para usted.

Es importante que comprenda bien los resultados de las pruebas, que participe en la decisión del tratamiento y el momento de efectuarlo. No dude

en pedir una segunda opinión. La distinción entre un quiste y un tumor puede ser discutible, dependiendo de la claridad de la imagen y la pericia del *radiólogo* que revisa los tumores VHL. Nuestra propia experiencia muestra que aun entre los expertos puede haber divergencia de opiniones. Este es un campo en el que la perspectiva de uno o más médicos con una experiencia significativa en VHL puede marcar una enorme diferencia. Actualmente es posible enviar videos o CDs a un médico consultor aunque éste viva lejos, incluso en otro país. Póngase en contacto con la Alianza para encontrar un experto que pueda ayudarle.

Las decisiones sobre cuándo operar y el alcance de la intervención deben tomarlas el equipo médico completo, con la participación del paciente, a quien se le deber presentar 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 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). Los tumores VHL crecen a partir de anomalías existentes en las propias células del riñón. Puesto que el riñón trasplantado posee el material genético del donante (en el cual las dos copias del gen VHL están sanas), no hay riesgo de que aparezcan los tumores renales característicos de VHL.

## VHL en el páncreas

El páncreas es un órgano que se extiende de derecha a izquierda de la cavidad abdominal, en la parte superior y posterior del abdomen, directamente en contacto con el estómago y el intestino delgado. Está formado por dos tipos de glándulas: las primeras producen secreciones esenciales para la digestión, que junto con la bilis producida por el hígado, se vierten al intestino delgado a través del conducto pancreático. Las segundas constituyen los '*islotos pancreáticos*', donde se forman hormonas como la insulina, encargada de regular el nivel de azúcar en la sangre.

Las lesiones pancreáticas son generalmente consideradas las menos *sintomáticas* entre las lesiones de la enfermedad de VHL. Algunas familias no obstante, presentan ciertos síntomas leves causados por quistes pancreáticos.

En el páncreas pueden aparecer tres tipos de lesiones:

- *Quistes*
- *Adenomas serosos microquísticos* o “cistoadenomas”
- *Tumores de células de los islotes pancreáticos* o tumores neuroendocrinos pancreáticos (TNEP)

Se pueden encontrar quistes pancreáticos en muchas personas con VHL, con amplias variaciones entre familias. En dos grandes familias estudiadas, la frecuencia de quistes pancreáticos variaba de 0% a 93%. Muchos quistes, incluso los de mayor tamaño, pueden ser totalmente *asintomáticos* y no requerir tratamiento. En algunos casos, quistes de gran tamaño pueden presionar contra el estómago y causar malestar. El drenaje quirúrgico en estos casos puede proporcionar alivio.

En el páncreas también pueden aparecer tumores. Los más frecuentes son los *adenomas microquísticos serosos*, que son benignos. Generalmente no hace falta extirpar estos tumores a no ser que obstruyan la salida de las secreciones.

Su equipo médico puede solicitar exámenes adicionales para detectar una función hormonal anormal. Dependiendo de su tamaño, tipo y localización, los quistes y tumores pancreáticos VHL pueden ocasionar problemas en el funcionamiento del órgano, además de otros problemas estructurales. Quistes y tumores pueden bloquear uno o más conductos encargados de transportar las secreciones de un órgano a otro. Este bloqueo puede producir problemas digestivos o diabetes, y en ocasiones se hace necesaria la prescripción de enzimas digestivas o insulina. Un médico especialista en *endocrinología* puede colaborar con su equipo médico en la valoración y el tratamiento de los tumores pancreáticos VHL.

Excepcionalmente pueden aparecer tantos quistes en el páncreas que éste deja de funcionar y el paciente empezará a presentar síntomas como deposiciones grasas y diarrea. Estos síntomas pueden aliviarse con tratamiento enzimático sustitutivo (enzimas pancreáticas en forma de fármacos). En raras ocasiones puede aparecer diabetes dependiente de insulina.

Si las lesiones obstruyen el conducto biliar, puede aparecer ictericia, dolor, inflamación o infecciones. La ictericia es la coloración amarilla de la piel y de las mucosas. El dolor en la zona del páncreas es una señal de que algo va mal y debe recibir asistencia médica inmediata, ya que una de las

posibles consecuencias, la *pancreatitis*, es una patología grave que requiere tratamiento médico cuanto antes.

Lo más preocupante en la afectación pancreática son los tumores sólidos - no los quistes - que se forman a partir de los islotes pancreáticos, pues puede tratarse de *tumores neuroendocrinos pancreáticos (TNEP)*. Pueden causar obstrucción del conducto biliar, e incluso metastatizar en los huesos o en el hígado.

La localización del tumor es importante para decidir cuándo operar. Un tumor pequeño que crezca rápidamente cerca de una estructura importante en la cabeza del páncreas, puede precisar cirugía precoz, o un tumor mayor en la cola del páncreas podría ser sólo vigilado. El tipo de cirugía también varía con la localización. Es posible que baste extirpar pequeños tumores o porciones del páncreas. Por ello, es esencial que un cirujano experto en tumores neuroendocrinos pancreáticos ayude al paciente a decidir la mejor opción terapéutica.

La *recomendación general* es extirpar los tumores neuroendocrinos pancreáticos mayores de 3 centímetros localizados en el cuerpo o la cola del páncreas, y los mayores de 2 centímetros situados en la cabeza del páncreas. Actualmente es posible operar estos tumores por *laparoscopia*.

### 3. Diagnóstico, tratamiento e investigación

Su equipo médico le aconsejará sobre las mejores pruebas diagnósticas y el mejor tratamiento para las manifestaciones de VHL que dichas pruebas revelen. En la actualidad existe una serie de tratamientos muy efectivos, y se van descubriendo otros muchos.

Para poder llegar a un *diagnóstico* preciso, además de que su médico le haga un reconocimiento físico general, tendrá que someterse a ciertas técnicas de diagnóstico, como la *resonancia magnética nuclear (RMN)*, la *tomografía axial computerizada (TAC o escáner)*, la *ecografía (ultrasonidos)* y la *angiografía*. Estas pruebas tienen por objeto obtener imágenes de los vasos sanguíneos y los tejidos blandos del organismo. Podría ser necesario inyectar contraste intravenoso para que el médico pueda ver los vasos sanguíneos con más claridad (*el material de contraste aparece dibujando claramente el trayecto de los vasos por los que discurre*). Algunas técnicas son también usadas para determinar la densidad de los tejidos que están siendo examinados, lo que ayuda al equipo médico a determinar si se trata de tejido normal, de un quiste o de un tumor.

Puede ser necesario recurrir a la “tomografía por emisión de positrones” (PET) para determinar el nivel de actividad de ciertos tipos de tumores.

Los *tratamientos* normalmente consisten en algún tipo de *cirugía* para extirpar tumores potencialmente malignos, antes de que ocasionen daños a otros tejidos. Decidir si operar o esperar es siempre una cuestión de escoger el menor de dos males. La cirugía siempre entraña cierto peligro, pero dejar que el angioma o el tumor sigan donde están, también tiene sus riesgos. Los últimos avances están proporcionando alternativas quirúrgicas menos *invasivas*. Es importante que comprenda el riesgo que conlleva cada opción y discutirlo con su equipo médico.

Incluso la lista de riesgos que el anestesista enumera al paciente antes de ser operado, puede resultar aterradora. Puede ser útil preguntarle al médico: “¿qué posibilidades tengo de que me ocurra alguna de esas cosas?”. Es importante caer en la cuenta de que, sumando toda esa lista, el riesgo total no suele superar el 4%, lo que puede ayudar a ver las cosas con la perspectiva adecuada. En el planteamiento de una intervención quirúrgica, cada paciente debe examinar el riesgo y beneficio relativos de la misma, consultando con su equipo médico.

## Investigación genética y VHL

El ADN (ácido desoxirribonucleico) constituye la base bioquímica de la vida y la herencia genética. Todas las características de un individuo están ‘escritas’ en el ADN en forma de ‘código’. El ADN está organizado dentro de la célula en forma de estructuras microscópicas llamadas cromosomas. Los humanos tenemos 46 cromosomas en el interior de cada una de nuestras células, 23 heredados de nuestra madre y 23 de nuestro padre. De esos 23 pares, 22 son “*autosomas*” y se designan numéricamente del 1 al 22 (dos copias del cromosoma 1, dos copias del cromosoma 2, etc.) y un par son ‘cromosomas sexuales’, XX en las mujeres y XY en los varones.

En los cromosomas se encuentran los genes, que contienen la información necesaria para fabricar las proteínas. Tenemos 2 copias de cada gen - puesto que tenemos 2 copias de cada cromosoma -, una de nuestra madre y una de nuestro padre. La enfermedad de VHL está causada por un *gen dominante*, que significa que con tener una única copia del gen ‘alterado’ (heredado de la madre o del padre) la persona tendrá la enfermedad, aunque la otra copia del gen esté ‘sana’.



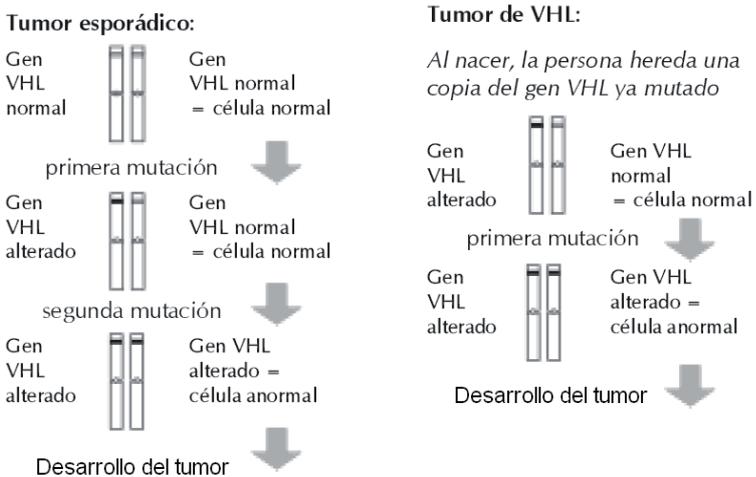
**Figura 7. Localización del gen VHL.** Está situado en la región 3p25-p26, cerca del final del brazo corto del cromosoma 3. Ilustración de Karen Barnes, Stansbury Ronsaville Wood inc., para Howard Hughes Medical Institute, tal como apareció en *Blazing a Genetic Trail*, 1991.

La enfermedad afecta a hombres y a mujeres, y toda persona cuyo padre o madre tenga VHL tiene un 50% de posibilidades de haber heredado el gen alterado.

El gen VHL está localizado en el brazo corto del cromosoma 3, en la posición 3p25-p26. Un equipo internacional de científicos identificó la estructura precisa de este gen en 1993. Se sabe que las alteraciones en su estructura son las que ocasionan la enfermedad de VHL.

Este gen VHL codifica la fórmula para una proteína cuya función parece ser extremadamente importante en un proceso fundamental denominado “transcripción”, que permite que el ADN se transforme en una molécula más simple, el ARN (o ácido ribonucleico) que sirve de molde para construir la proteína VHL (pVHL). **El gen VHL normal es un gen supresor**

**tumoral**, es decir, su función a nivel de tejido u órgano es la de suprimir o prevenir la formación de tumores. Para que un tumor se forme, ambas copias del gen VHL (la que procede de la madre y la que procede del padre) deben haberse inactivado. En un individuo que no ha heredado el gen alterado, sería necesario que ambas copias sufrieran algún daño que las inactivara y esto permitiera que se formara un tumor. Este proceso requiere bastante tiempo, porque hace falta que se produzca un daño repetido en los genes celulares, y la frecuencia con que un gen sufre una *mutación* a lo largo de la vida es muy baja. Y todavía es mucho mas baja la frecuencia con que la ‘otra copia’ sufre otra mutación que ocasione su inactivación. Esto explica porqué cuando estos tumores aparecen en la población general, normalmente son tumores aislados, en un único órgano, y la edad media de aparición de un cáncer renal sintomático es de 62 años. Se ha detectado mutación o inactivación del gen VHL en el 85% de los cánceres renales estudiados por el Instituto Nacional del Cáncer (NCI) de Estados Unidos (Duan, 1995). Esto demuestra la importancia de este gen y su proteína en todas las personas.



**Figura 8: Pasos para el desarrollo de un tumor.** El gen VHL funciona como un gen supresor tumoral. Para que se desarrolle un tumor, ambas copias del gen VHL (la que la persona hereda de su padre y la que hereda de su madre) deben alterarse o inactivarse. En personas que tienen la enfermedad de VHL, una de estas copias está inactivada desde el nacimiento, de forma que sólo requiere una única inactivación adicional para que se inicie el tumor. Ilustración del Dr. S. Richard y del Grupo Francés de Estudio de VHL.

En el caso de personas que heredan una copia alterada del gen VHL, sólo hace falta que se inactive la otra copia para que se forme el tumor. Esto es mucho más probable, lo que significa que los tumores aparecen con mayor frecuencia, a edades más tempranas y en más órganos que en la población general (sin un gen alterado de nacimiento).

Recordemos que una persona con VHL tiene una copia alterada del gen *en todas sus células*, y de ahí que surjan tumores en diferentes localizaciones. Sin medidas preventivas, la edad media de aparición de un cáncer renal *sintomático* en personas con VHL es de 42 años (**figura 8**).

Actualmente las alteraciones (mutaciones) del gen VHL son identificables en la mayoría de los afectados. ***La alteración es siempre la misma en los miembros de una misma familia.*** Entre una familia y otra, la mutación del gen VHL puede ser distinta. Ya han sido descritas en la literatura médica más de 500 mutaciones (Béroud, Worldwide VHL Mutations Database). Se ha encontrado una relación significativa entre ciertos tipos de mutaciones y la probabilidad de desarrollar feocromocitomas. Los investigadores están estudiando otras mutaciones específicas que pudieran ser responsables de las diferentes manifestaciones de VHL.

En la mayoría de los casos, la alteración en el gen VHL ocurrió hace mucho tiempo, y la mutación se ha transmitido a las generaciones posteriores. Por ejemplo, hay documentación sobre la herencia de VHL en la familia ‘Bosque Negro’ en Alemania y Pensilvania que se remonta a principios del año 1600. Por contraposición, hay ciertas personas – alrededor del 20% de las familias VHL – que son las primeras en sus familias en tener el gen alterado. Ni el padre ni la madre de una persona con una nueva mutación o ***‘mutación de novo’*** tienen VHL. Esta nueva mutación puede tener su origen en una alteración ocurrida en el gen durante la formación del espermatozoide del padre o en el óvulo materno, o bien en las etapas tempranas de la división del embrión. Dicha alteración genética puede ser transmitida a la descendencia, y los hijos necesitarán hacerse los estudios médicos recomendados para toda persona con VHL. Todavía no hay estadísticas fiables sobre la tasa de nuevas mutaciones VHL. En la actualidad, cerca del 20% de los pacientes tienen mutaciones *“de novo”*, *y se están identificando más casos a medida que se va tomando conciencia de esta enfermedad.*

La identificación de los genes supresores tumorales cuya pérdida de función origina una predisposición al cáncer, ha adquirido un papel protagonista en nuestros intentos por comprender la carcinogénesis humana.

**Dr. Richard Klausner, Director del Instituto Nacional del Cáncer, USA, 1995**

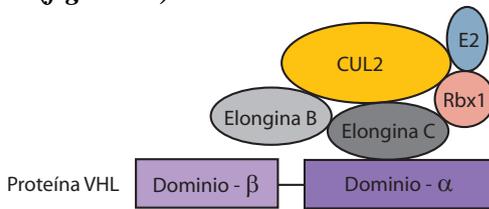
## Avances hacia la curación

Ahora es posible realizar pruebas especiales llamadas “tests de ADN” o “estudio genético” en la mayoría de las familias, para determinar quién tiene VHL y quién no. Si una persona no tiene el gen VHL alterado, no se lo puede transmitir a sus hijos, y no necesita someterse a más pruebas. Identificar a las personas que no están en riesgo permite que éstas se queden tranquilas y sepan que no necesitan hacerse pruebas periódicas. Los métodos de diagnóstico genético cada vez son menos costosos (en España están cubiertos por el Sistema Nacional de Salud), y actualmente pueden detectar la alteración del gen VHL en la mayoría de las familias (*sección 6: Análisis de ADN*).

Con la identificación del gen, ha aumentado considerablemente la esperanza de obtener una cura, o al menos de un mejor manejo de la enfermedad. Ya en el año 2005 hemos logrado avances importantes para mejorar el diagnóstico y tratamiento de VHL. Hemos estado trabajando con los científicos y las compañías farmacéuticas para conseguir un fármaco que frene el crecimiento del tumor. Si se pudiera estabilizar el crecimiento de los tumores, o hacerlos más pequeños, seríamos capaces de disminuir el número de intervenciones quirúrgicas necesarias para controlar la enfermedad. Entre tanto, nuestras mejores defensas son la “detección precoz y el tratamiento adecuado”. A corto plazo, este manual y su colaboración con su equipo médico serán su mejor defensa. Recuerde que los grandes adelantos en la supervivencia de personas con cáncer de próstata o de mama se han logrado sin un fármaco curativo: **los avances más importantes se han realizado en la detección precoz y mejores tratamientos**. Se puede decir lo mismo de la enfermedad de VHL.

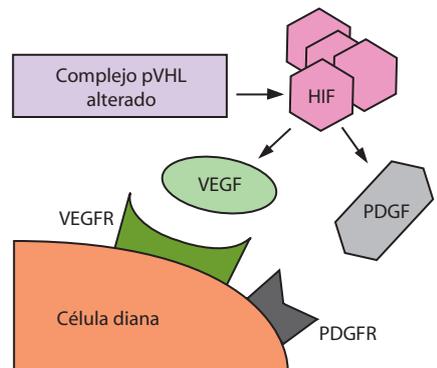
La investigación más reciente parece indicar que el gen VHL desempeña un papel en un sistema de señalización que informa a la célula de cuánto oxígeno hay disponible. Cuando falta la proteína VHL, la célula interpreta (aunque no sea cierto) que no hay suficiente oxígeno, y manda determinadas señales que hacen que se formen más vasos sanguíneos en esa zona para aumentar la oxigenación. Por tanto, los tumores VHL parecen ser una respuesta autoprotectora normal aunque errónea. Cuanto mejor entendamos la función normal de la proteína VHL, mayores serán las posibilidades de encontrar un medicamento que reemplace su función e impida que crezcan los tumores. Como parte de su función, la proteína VHL se combina con otras proteínas en la célula (*figuras 9 y 10*). Dependiendo de

la localización de la alteración genética, su habilidad para establecer conexiones con esas otras proteínas puede verse obstaculizada. Estamos empezando a interpretar estas diferencias estudiando la relación entre el *genotipo* (el lugar donde ocurre la alteración en el gen) y el *fenotipo* (el conjunto de síntomas experimentado por estos individuos). Los investigadores han identificado cuatro categorías de VHL, lo que puede ser útil para predecir el riesgo relativo que tiene una familia de presentar ciertas manifestaciones de VHL. Estas categorías no son absolutas y recomendamos controles periódicos para todas las formas de la enfermedad, aunque la frecuencia de los exámenes puede variar dependiendo del resultado del análisis de ADN (*figura 11*).



**Figura 9. El complejo VHL.** La proteína VHL (pVHL) se combina con las elonginas B, C y CUL2 para formar un “complejo”, un tipo de subestructura, que funciona como una máquina que se une a otras proteínas en la célula y las “marca” para degradación o eliminación, una especie de máquina limpiadora o interruptor con una posición “off”, destinada a interrumpir determinados procesos. En este sentido, ayuda a controlar los niveles de al menos 17 proteínas celulares. Cuando esta función “off” no funciona adecuadamente, ciertos compuestos se producen en exceso, y el crecimiento celular y su división se desbocan, ocasionando un tumor u otra disfunción. Los dominios alfa y beta son conectores esenciales a lo largo de pVHL que se ligan con otros componentes. Si la mutación VHL se halla en uno de estos conectores, el conector no se une adecuadamente. Fuente: U.S. National Cancer Institute. Science, 269:1995, PNAS, 94:1997.

**Figura 10. Rutas celulares.** Si el complejo pVHL no funciona adecuadamente, los niveles del Factor Inducible por Hipoxia (HIF) aumentan, lo que a su vez permite la sobreproducción del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) y del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF) y otros. Estas proteínas envían señales a la célula diana para estimular su crecimiento y reproducción. Las señales son recibidas por los correspondientes receptores (como el VEGFR y el PDGFR del dibujo). Para detener la señal, los fármacos deberían interrumpir la señal o bloquear el receptor. Fuente: W.G. Kaelin Jr., Dana-Farber Cancer Research Institute. Clin Cancer Res. 2004, Sep.15; 10 (18 Pt 2): 6290S-5S.



Los investigadores tienen todavía mucho trabajo de laboratorio para comprender mejor las funciones de la proteína VHL en el organismo, y 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. Estas tecnologías todavía están en sus comienzos.

**Figura 11. Clasificación según el genotipo-fenotipo en familias con la enfermedad de von Hippel-Lindau.** Fuente: Lancet 2003;361:2062.

Características clínicas	
<b>Tipo I</b>	Angiomas de retina (hemangioblastomas) Hemangioblastomas en el Sistema Nervioso Central (SNC) Cáncer renal Tumores y quistes pancreáticos
<b>Tipo 2A</b>	Feocromocitomas Hemangioblastomas de retina Hemangioblastomas del SNC
<b>Tipo 2B</b>	Feocromocitomas Hemangioblastomas de retina Hemangioblastomas del SNC Cáncer renal Tumores y quistes pancreáticos
<b>Tipo 2C</b>	Sólo feocromocitomas

\* Los tumores del saco endolinfático y los cistoadenomas del epidídimo y ligamento ancho, no se han asignado hasta ahora a un tipo específico de la enfermedad.

Usted y su familia pueden contribuir a que progrese la investigación sobre la enfermedad de VHL mediante la donación de muestras de sangre y tejido tumoral. Por ejemplo, se está trabajando en la identificación de biomarcadores que, encontrados en sangre u orina, indiquen el nivel de actividad tumoral sin estudios más costosos. Para encontrar estos biomarcadores se necesitan muestras de sangre y orina de un gran número de personas con VHL. Por favor, colabore siempre que le sea posible.

Si va a someterse a una cirugía y desea donar una muestra del tejido que le extraigan, póngase en contacto con la Alianza de Familias VHL para que le indiquen los pasos a seguir (*sección 8: Banco de tejidos VHL*). Puede utilizar el modelo de consentimiento informado de las páginas 82-84, que ya está adaptado a la legislación española.

Cuando se anuncien ensayos clínicos, le rogamos que lea la información correspondiente para saber si el fármaco podría ser apropiado a sus circunstancias particulares. Considere su participación en estos ensayos cuando sean adecuados para usted. Su primera prioridad debe ser siempre hacer lo mejor para su salud a corto y largo plazo.

La Alianza de Familias VHL a nivel internacional trabaja para fomentar la investigación en la enfermedad a través de la Base de Datos de Investigación, el Banco de tejidos VHL, el Fondo VHL para la investigación del cáncer, y el Programa de Becas de Investigación de la VHLFA. Le rogamos apoye estos esfuerzos. Las noticias sobre el estado actual de la investigación genética de VHL se publican en el Forum VHL (*VHL Family Forum*, [www.vhl.org/newsletter](http://www.vhl.org/newsletter)).

## 4. Vivir bien con VHL

No hay una píldora mágica – todavía - que haga desaparecer la enfermedad de von Hippel-Lindau. VHL es un desafío para toda la vida. Demanda menos atención que otras enfermedades como la diabetes - no necesita controlar su nivel de azúcar varias veces al día, ni modificar radicalmente su dieta – pero debe preocuparse de vigilarse periódicamente, y mantener la mente, el cuerpo y el espíritu fuertes, y todo esto a lo largo de toda la vida.

Es importante que cuide su estado general de salud. Si se mantiene sano, las dificultades que puedan surgir a consecuencia de la enfermedad VHL serán más fáciles de superar. Coma alimentos sanos, no fume, haga ejercicio, conduzca con prudencia y no se refugie en el alcohol o en las drogas. Coma menos carnes rojas y consuma una dieta basada más en alimentos de origen vegetal (véase *figura 12*). Preste atención a las sugerencias de los expertos sobre cómo prevenir el cáncer y fortalecer las defensas naturales del cuerpo frente a los estímulos externos que provocan la inactivación de ciertos genes críticos. Esta área de investigación está siendo muy intensamente estudiada en la actualidad y los resultados están empezando a conocerse ahora.

Uno de los mayores factores de riesgo conocidos para cualquier trastorno médico es el tabaco. Estudios realizados en la población en general sobre los tumores renales, indican que las personas que fuman - especialmente los hombres -, desarrollan más tumores que las personas que

no fuman. Por otra parte, si hace falta operar, las personas que fuman corren un riesgo mayor de sufrir complicaciones en el postoperatorio.

No hay evidencia para recomendar que los pacientes VHL limiten sus actividades físicas, excepto durante cortos períodos después de los tratamientos. Ciertos tipos de tumores intracraneales, medulares u oculares pueden agravarse con ejercicios demasiado intensos, como levantar pesas de 100 kilos, acelerar el ritmo cardíaco más allá de los límites recomendables, o durante el trabajo de parto. Estudie con su médico cuál es su nivel de tolerancia al esfuerzo. Sea como fuere, el ejercicio moderado es bueno para todos.

Algunas familias con VHL están probando dietas preventivas contra el cáncer, y evitan hormonas de crecimiento (con las que se alimenta a pollos y ganado en ciertos países) en un intento de atenuar el curso de la enfermedad. Los científicos están aprendiendo más acerca de la capacidad de ciertos vegetales (en particular los productos de soja fermentada y vegetales crucíferos, como el repollo) para retardar el crecimiento de nuevos vasos sanguíneos. El té verde puede reforzar el sistema inmune. La genisteína (una isoflavona de la soja) ha demostrado su capacidad para enlentecer el crecimiento de los tumores vasculares del ojo. Si está interesado en estas cuestiones como parte de su plan de salud general, en la Alianza disponemos de información que también podrá encontrar en programas de prevención del cáncer, incluyendo [www.vhl.org/nutrition](http://www.vhl.org/nutrition). Solicite en su centro de salud las *recomendaciones en nutrición para la prevención del cáncer*.

Cada vez hay más evidencias de que la inflamación prolongada puede tener cierta influencia en el curso de ciertas enfermedades, como el cáncer, el Alzheimer y la enfermedad cardíaca. El Dr. Weil recomienda una dieta rica en ácidos grasos Omega-3 (las nueces, las semillas de lino y los aceites de pescado son buenas fuentes). El aceite de oliva virgen extra es preferible al de girasol, maíz o cártamo. Use especias antiinflamatorias naturales, como el jengibre y la cúrcuma.

La enfermedad de VHL es una enfermedad crónica. Aunque puede no afectar su vida cotidiana, de vez en cuando pasará a primer plano y demandará atención. Si usted trabaja con su equipo médico para vigilar su organismo conforme a un programa regular, podrá mantener un mayor control de la situación y manejar las interrupciones que el VHL pueda causar en su vida. Manteniendo un programa de controles médicos, usted puede reducir su preocupación por lo desconocido.

## La pirámide nutricional de la salud

La pirámide nutricional de la salud de la Escuela de Salud Pública de Harvard es una revisión de la clásica pirámide alimenticia desarrollada por el Departamento de Agricultura de los Estados Unidos. Incorpora los nuevos conocimientos sobre nutrición y prevención del cáncer, y se apoya en el ejercicio diario y el control de peso. ¿Por qué? porque estos dos elementos influyen significativamente en nuestras posibilidades de mantenernos sanos. También afectan a lo que come y cómo lo come, y cómo le influye su alimentación. Los demás ladrillos de la pirámide incluyen:



**Figura 12. Pirámide nutricional** de la Escuela de Salud Pública de Harvard tal como aparece en Willet, *Eat and Drink and be Healthy*, 2001.

**Alimentos de grano entero (en la mayoría de las comidas).** El cuerpo necesita principalmente carbohidratos para obtener energía. Las mejores fuentes de carbohidratos son los alimentos de grano entero como la avena, el pan de trigo entero y el arroz integral. El organismo no puede digerir alimentos de grano entero tan rápidamente como procesa carbohidratos como la harina. Esto evita las fluctuaciones bruscas de azúcar e insulina en la sangre. Un mejor control de ambos puede controlar el hambre y prevenir la aparición de diabetes tipo 2.

**Aceites vegetales.** ¿Le sorprende ver que la pirámide alimenticia incluya algunas grasas cerca de la base, indicando que su ingesta es adecuada?. Aunque esta recomendación parece ir en contra de la sabiduría popular, está en línea con la evidencia y con los hábitos alimenticios comunes. Hay que resaltar, sin embargo, que se menciona específicamente a los aceites vegetales, no cualquier tipo de grasa. Son buenas fuentes de grasas insaturadas saludables las aceitunas, la canola, la soja, el maíz, el girasol, los

cacahuets (maní) y otros aceites vegetales, así como pescados grasos como el salmón. Estas grasas saludables no sólo mejoran los niveles de colesterol (cuando se ingieren en lugar de carbohidratos muy elaborados), sino que también pueden proteger al corazón de arritmias súbitas y potencialmente mortales.

**Verduras (en abundancia) y frutas (2 ó 3 veces/día).** Una dieta rica en frutas y legumbres puede disminuir las posibilidades de padecer un ataque al corazón o una hemorragia cerebral (derrame); protege contra diferentes tipos de cáncer; disminuye la tensión arterial; contribuye a prevenir la diverticulitis; protege de las cataratas y degeneración macular, y añade variedad a su dieta y placer a su paladar.

**Pescados, aves y huevos (0 a 2 veces).** Estas son importantes fuentes de proteínas. Una extensa investigación sugiere que comer pescado puede reducir el riesgo de enfermedades cardíacas. También el pollo y el pavo son buenas fuentes de proteínas y bajos en grasas saturadas. Los huevos, que fueron proscritos durante largo tiempo por tener niveles bastante altos de colesterol, no son tan malos como se pensaba. De hecho, un huevo es un desayuno mucho más saludable que un donut frito en aceites ricos en grasas saturadas o una rosca de pan hecha con harina refinada.

**Frutos secos y legumbres (1 a 3 veces).** Son excelentes fuentes de proteína, fibra, vitaminas y minerales. Las legumbres incluyen las judías, garbanzos, alubias, lentejas y otras legumbres que suelen venderse secas. Muchos tipos de frutos secos contienen grasas saludables y algunas variedades (almendras, nueces, pacanas, cacahuets, avellanas, y pistachos) pueden ahora incluso llevar una etiqueta diciendo que son buenos para el corazón.

**Lácteos o suplementos de calcio (1 o 2 veces).** Construir los huesos y mantenerlos fuertes exige calcio, vitamina D, ejercicio y bastante más. Los productos lácteos han sido tradicionalmente la principal fuente de calcio. Pero hay otras maneras saludables de obtener calcio aparte de la leche y el queso, los cuales pueden contener mucha grasa saturada: tres vasos de leche entera contienen tanta grasa saturada como 13 tiras de beicon frito. Si le gustan los productos lácteos, trate de tomar los que no tienen grasa o son bajos en grasa (desnatados). Si no le gustan los productos lácteos, los suplementos de calcio son una forma fácil y barata de obtener su ración diaria.

**Carnes rojas y mantequilla (ingesta moderada).** Estos alimentos están en la cúspide de la pirámide nutricional porque contienen abundante grasa saturada. Si come carne roja todos los días, cambiar a pescado o pollo varias veces por semana puede mejorar sus niveles de colesterol. Lo mismo ocurrirá si cambia la mantequilla por aceite de oliva.

**Arroz blanco, pan blanco, patatas, pastas y dulces (consumir con moderación).** ¿Por qué están estos alimentos en la punta de la pirámide y no en la base? Porque pueden causar rápidos y vertiginosos incrementos del azúcar en sangre, los cuales pueden conducir a un aumento de peso, a la diabetes, enfermedades cardíacas y otros trastornos crónicos. Los carbohidratos procedentes de alimentos de grano entero (integrales) producen incrementos lentos y mantenidos de los niveles de glucosa en sangre, que no bloquean la capacidad del organismo para manejar este nutriente tan necesario pero potencialmente peligroso.

**Complejos multivitamínicos.** Un suplemento diario de multivitaminas y minerales es un respaldo nutricional. Aunque de ninguna manera pueden reemplazar a una alimentación sana o corregir los efectos de una dieta inadecuada, pueden rellenar los huecos existentes incluso en los individuos más cuidadosos con su alimentación. No se precisa una marca cara o una vitamina especialmente diseñada, un complejo multivitamínico normal es suficiente.

**Bebidas alcohólicas (ingesta moderada).** Múltiples estudios indican que beber un poco de alcohol diariamente, disminuye el riesgo de enfermedad cardíaca. La moderación es crucial, ya que el alcohol tiene riesgos y beneficios. Para los varones un buen equilibrio es 1-2 bebidas al día. Para las mujeres, 1 bebida al día.

*Pirámide y discusión adaptada de Willet, Eat, Drink and be Healthy, 2001.*

## Vivir sabiendo

Tener una enfermedad crónica es una experiencia estresante. Es fácil decir que deberíamos pensar en un tumor cerebral como en una verruga, pero es más fácil decirlo que hacerlo. Nadie puede evitar completamente el estrés; es una parte esencial de la vida. Le animamos a que incorpore un programa de reducción de estrés en su vida, algo que le funcione. Hay muchos tipos - deportes, yoga, oración, meditación, etc. - no importa por cual opte, siempre que opte por alguno.

***Trate conscientemente de aliviar el estrés con regularidad.*** Pida a su médico que le recomiende algún programa de reducción de estrés, o busque en una librería un libro que le pueda ayudar. Muchos médicos utilizan la *reducción del estrés* como parte del tratamiento de las enfermedades crónicas. Entre éstos, le sugerimos libros de Benson, Kabat-Zinn, Borysenko, David Burns, Albert Ellis u otros de los muchos médicos que están usando la reducción del estrés como una manera de suavizar el curso de una enfermedad crónica. La Alianza de Familias VHL ha elaborado un listado de lecturas recomendadas sobre el manejo del estrés, que han demostrado ser beneficiosas desde el punto de vista médico. Algunas de ellas están disponibles en la *Casa del Libro*. El entrenamiento asertivo puede ayudarle a reducir la ansiedad, mejorar su capacidad de tratar con los médicos y afrontar las situaciones complejas.

Una enfermedad crónica puede crear una gran tensión hasta en los mejores matrimonios. No dude en pedir ayuda o consejo. ***No está solo. No es culpa suya. VHL no es un castigo, sino una enfermedad.*** Maridos, esposas, padres e hijos, viven cada uno la enfermedad de modo diferente. Las personas afectadas tienen la presión real - física y mental - de la enfermedad, de sus tratamientos y de sus consecuencias. Es normal pasar por fases de negación, enfado, y un amplio rango de sentimientos delicados. Es normal sentirse más necesitado, y enfadarse cuando su familia no comprenda automáticamente sus necesidades. Es importante hablar con su familia sobre cómo se siente. Ellos no lo viven como una carga, sino que les está dando el privilegio de poder participar y ayudarle. Es menos estresante cuando somos compañeros en afrontar la enfermedad.

Los miembros no afectados de la familia sentirán sus propias tensiones, enfado y culpa. Los hijos no afectados pueden enfadarse por el hecho de que el hijo afectado reciba toda la atención, o culpables por haberse librado de la enfermedad. Afectados o no, los hijos suelen albergar miedos por sí mismos o por sus padres, que se reflejan en forma de mal comportamiento o en su rendimiento académico. Los colegios a menudo tienen trabajadores sociales o psicólogos que pueden ayudar a los niños, y en algunas áreas hay ***grupos de apoyo o autoayuda*** para niños con familias afectadas por cáncer (como la *Asociación Española contra el Cáncer*) o enfermedades crónicas.

Con paciencia, comprensión y la ayuda de su médico, sus amigos y sus consejeros espirituales, su familia superará este gran desafío.

*El arte de vivir conscientemente.*

Playa de Malpica de Bergantiños  
(La Coruña, Agosto de 2006)

“Cuando somos capaces de movilizar nuestros recursos internos para afrontar nuestros problemas adecuadamente, caemos en la cuenta de que, con frecuencia, nuestra disposición ha cambiado de tal manera que la energía arrolladora del problema se vuelve en favor nuestro y nos ayuda a atravesar la dificultad. De la misma manera, un navegante cambia la posición de las velas para optimizar el uso que hace del impulso del viento y así el barco avanza más deprisa. Uno no puede navegar en contra del viento, y si sólo sabe navegar con viento de popa, sólo irá a los lugares hacia donde le lleve el viento. Pero si sabes aprovechar la energía del viento, con paciencia, podrás llegar adonde te propingas. Puedes tener el control... “Todos sabemos que nadie puede controlar al viento. Los buenos marinos han

aprendido a escucharlo cautelosamente y a respetar su poder. A ser posible, evitan las tormentas, pero si se ven envueltos en una de ellas, saben cuándo replegar las velas, cuándo atrancar las escotillas, cuándo echar el ancla y cuándo dejar a las olas seguir su ritmo, controlando lo que es controlable y dejando al resto seguir su curso... A la habilidad de hacer frente y manejar sabiamente las ‘adversidades climáticas’ es a lo que llamamos el arte de vivir conscientemente.” - Tomado del libro del doctor Jon Kabat-Zinn “Vivir en la catástrofe total: usar la sabiduría de tu cuerpo y tu mente para afrontar el estrés, el dolor y la enfermedad” publicado por Delta Books, Nueva York, 1990. El doctor Jon Kabat-Zinn es el director de la Clínica de Reducción de Estrés en la Universidad de Massachusetts Medical Center, en Worcester, Massachusetts.

## El apoyo familiar

También puede ayudarle hablar con alguien que se encuentre en su misma situación. Únase a algún programa de apoyo familiar, como la Alianza de Familias VHL. Coja el teléfono y llame, aunque sólo sea para charlar un rato, o únase al grupo de apoyo en español que existe en Internet <http://es.groups.yahoo.com/group/vhl-es> (también existe un foro de habla inglesa: <http://vhl.clinicahealth.com>). Otras familias con VHL como la suya están ahí para escucharle y compartir sus propias experiencias, lo que puede ayudarle a ver su problema con una perspectiva diferente.

Participe en las reuniones de la Alianza cuando le sea posible. En cierto modo, es como construir un granero. Ni una persona sola, ni una pareja pueden levantar el granero solos. Sin embargo, si la comunidad entera colabora, contribuyendo cada uno con sus habilidades y experiencias, la tarea se hace más sencilla y el granero puede quedar construido en unos pocos días. Cada miembro del grupo se beneficia así del esfuerzo de toda la comunidad.

Puede dar un poco de miedo salir de uno mismo, pero es mucho peor estar solo. Además, nosotros también le necesitamos a usted. Nuestra asociación nació gracias al intercambio de información, y es compartiendo nuestras experiencias y reuniendo toda la información posible, en común esfuerzo con investigadores y médicos, como estamos aprendiendo las claves para mejorar el diagnóstico, el tratamiento y la calidad de vida de todas las personas con VHL.

## Lo que puede preguntar a su médico

Con un diagnóstico precoz y un tratamiento adecuado, la enfermedad de von Hippel-Lindau tiene un pronóstico más favorable que muchos otros procesos tumorales y cancerosos. Pero ser diagnosticado de una enfermedad grave siempre da miedo, y es natural preocuparse por las pruebas médicas, los tratamientos, etc. Como pacientes, tenemos muchas preguntas importantes sobre VHL, y su equipo médico es la mejor fuente donde comenzar a encontrar respuestas.

La mayoría de las personas quieren saber exactamente qué tipo de afectación tienen, qué tratamientos existen, y qué posibilidades hay de que el tratamiento sea un éxito. Pida una segunda o incluso una tercera opinión si así lo desea. Las siguientes son ***algunas de las preguntas que los pacientes podemos hacer a nuestros médicos:***

- ¿Debería cambiar mis actividades habituales?
- ¿Cada cuánto tiempo debo hacerme un chequeo?
- ¿A qué síntomas debería prestar atención?
- Si le dicen el tamaño de un tumor (por ejemplo, 2 cm.), pregunte si el tamaño es como para preocuparse, o no.
- ¿Cuándo debo empezar a preocuparme por este tumor?
- ¿Qué síntomas indican peligro?
- ¿Qué tipos de tratamiento hay?
- ¿Cuáles son los riesgos o efectos secundarios asociados a este tratamiento?
- ¿Qué posibilidades hay de que ocurran?
- ¿Qué riesgos conlleva el no llevar a cabo el tratamiento?
- ¿Hay un tratamiento menos *invasivo* que debería considerar?
- ¿Puede hacerse la cirugía abdominal mediante *laparoscopia*?
- ¿A qué otros especialistas necesito en mi equipo médico para asegurarme de haber cubierto todas las posibles manifestaciones de VHL?
- ¿Qué puedo hacer para ayudar a los médicos a que sepan más sobre VHL?

- ¿Qué experiencia tiene usted en tratar enfermos con VHL?
- ¿Cómo puedo ponerme en contacto con especialistas experimentados en VHL?
- ¿Quién será la principal persona responsable de mi salud y responsable de coordinar la comunicación entre los especialistas que me traten?
- ¿Hay algún proyecto de investigación en el que yo pueda participar?
- ¿Hay algún ensayo clínico que pudiera ser apropiado para mí?

## El atleta VHL

Mientras me preparaba para una delicada cirugía de médula espinal, aunque naturalmente no tenía muchas ganas de pasar por ella, sabía que era necesaria si quería aliviar la creciente pérdida de sensibilidad y poder usar mis brazos y manos. Busqué un buen modelo a seguir. Me di cuenta de que los corredores de maratón, o los competidores de triatlón, también se esfuerzan por encima de sus límites físicos. Aguantan dolor, sed, sufrimiento, todo para ganar el premio. Es como si compitieran a veces más consigo mismos que con sus oponentes durante las pruebas.

Además de prepararme cuidadosamente para la cirugía, mis médicos y yo consultamos con especialistas de otros países, para elegir el mejor enfoque de la intervención. Me preparé como si lo estuviera haciendo para una prueba deportiva. Me aseguré de que mi cuerpo estuviera sano y fuerte, con vitaminas y alimentos sanos y naturales, y de que mi mente estuviera también fuerte. A través de la meditación y la visualización imaginé que la cirugía iba a ir bien, que los cirujanos operaban con gran confianza en sí mismos y con éxito, y que mi cuerpo colaboraba minimizando el sangrado y se recuperaba rápidamente. Trabajé con un entrenador deportivo y utilicé la psicología deportiva.

El día de la cirugía llegó, y los miembros de nuestro equipo – los médicos y yo – trabajamos a lo largo de todo el día. Por la noche ya estaba despierta, apretando la mano de mi marido Bruce, y moviendo los dedos de los pies. Todo el mundo lo celebraba. Habíamos ganado la primera prueba del triatlón, ahora vendría la fisioterapia, y la vuelta a la vida normal.

*- Jennifer K., Australia -*

## 5. Modelo de protocolo de seguimiento

Las revisiones periódicas sirven para vigilar a las personas que tienen riesgo de tener VHL pero que aún no presentan síntomas, o que se sabe que tienen VHL pero todavía no tienen síntomas en determinados órganos. Estos órganos no afectados deben igualmente ser vigilados debido al riesgo de desarrollar quistes o tumores en ellos. *Seguimos conociendo casos de pacientes a los que únicamente les hacen las revisiones periódicas de un órgano afectado, olvidando el resto de los órganos que pueden llegar a afectarse.*

Los médicos familiarizados con sus pacientes y con su historia familiar en ocasiones introducen modificaciones en el *protocolo de seguimiento* que sugerimos. Una vez que una persona tiene una manifestación de VHL o desarrolla un síntoma, el protocolo de seguimiento debería ser definido con el equipo médico. Puede ser necesaria una mayor frecuencia de controles para vigilar el desarrollo y crecimiento de lesiones conocidas.

Quienes se han sometido a los test de ADN y no tienen el gen alterado, pueden prescindir de estas revisiones periódicas. Asimismo, si una persona a la que se le detectado la mutación en el gen, llega a los 60 años sin haber tenido síntomas de VHL ni tiene hijos con VHL, las revisiones pueden espaciarse: puede hacerse la tomografía computarizada (TAC) cada dos años y las resonancias (resonancia magnética nuclear o RMN) cada tres años.

Recientemente se han añadido al protocolo de seguimiento los exámenes audiométricos básicos y técnicas de imagen del conducto auditivo interno (CAI) apenas aparezcan signos o síntomas de pérdida de audición, tinnitus (zumbido de oídos) y/o *vértigo* (mareo, pérdida de equilibrio). Los radiólogos expertos en RMN son los más indicados para interpretar los resultados de los estudios.

La presente edición recoge las últimas actualizaciones de las recomendaciones del *protocolo de seguimiento a fecha de Julio de 2007.*

### A cualquier edad

Las familias y su *genetista*, pueden ponerse en contacto con uno de los laboratorios que efectúan análisis de ADN y que están familiarizados con la enfermedad de VHL (*ver página 73*). Si la mutación familiar es detectable, el examen de ADN puede identificar aquellos miembros que no están en riesgo

y pueden dejar las revisiones periódicas. El test es útil para calcular los riesgos de familiares que portan el gen alterado y precisan exámenes periódicos. Los factores de riesgo no son indicadores definitivos de lo que va a suceder, pero sirven de orientación. El diagnóstico precoz y el tratamiento apropiado son nuestras mejores defensas.

## Desde la concepción

Informe a su obstetra (el ginecólogo que le hace el seguimiento del embarazo) de la historia familiar de VHL. Si la madre tiene VHL, lea también el apartado de este manual acerca del embarazo y el protocolo de seguimiento. La embarazada en riesgo de tener VHL puede solicitar a su médico que el test de VHL se incluya en el conjunto de exámenes. Los resultados de los tests prenatales forman parte de la historia médica de la madre, no del bebé. Pregunte, para estar segura.

## Desde el nacimiento

Debe informar al pediatra del historial médico de VHL. El pediatra deberá prestar atención a posibles síntomas de problemas neurológicos, como el nistagmo (o nistagmus), estrabismo, pupilas blancas u otras manifestaciones que requieran ser valoradas por un especialista de retina.

## Al año de vida

Anualmente: El pediatra deberá buscar signos de problemas neurológicos, nistagmo, estrabismo, pupilas blancas y alteraciones en la tensión arterial. Además se recomienda examen de retina mediante oftalmoscopia indirecta por un oftalmólogo experto en el diagnóstico y tratamiento de enfermedades de la retina, especialmente en niños con la mutación VHL.

## De 2 a 10 años

### Anualmente:

- Un pediatra con conocimiento en la enfermedad deberá someter al paciente a un examen físico y neurológico, con especial atención a la tensión arterial (tanto tumbado como de pie), problemas neurológicos, nistagmo, pupilas blancas y otros síntomas que precisen ser examinados por un especialista.
- Examen de retina con oftalmoscopia indirecta por un oftalmólogo familiarizado con VHL, con las pupilas dilatadas.
- Test de *catecolaminas* y *metanefrinas* en orina de 24 horas o en sangre.

- Ultrasonografía (ecografía) abdominal anual a partir de los 8 años o antes si así lo indica el médico. Resonancia magnética o *MIBG* sólo si se encuentran anomalías bioquímicas.

Cada 2 - 3 años: valoración por un otorrinolaringólogo. *Anualmente* si se encuentra pérdida de audición, tinnitus o vértigo.

## De 11 a 19 años

Cada seis meses: Examen de retina con oftalmoscopio indirecto por un oftalmólogo familiarizado con VHL y pupila dilatada.

Anualmente:

- Examen físico y evaluación neurológica por un médico familiarizado con VHL (los exámenes físicos incluyen el escroto en varones).
- Test de catecolaminas y *metanefrinas* en orina de 24 horas. RMN abdominal o *MIBG* sólo si hay anomalías bioquímicas.
- Ecografía abdominal (riñones, páncreas y glándulas suprarrenales). Si hay algo anormal, RMN o TAC abdominal, excepto en caso de embarazo.

Cada 1-2 años o si hay síntomas:

- RMN de *encéfalo* y médula espinal con contraste (*gadolinio*). Debe realizarse *anualmente* desde el comienzo de la pubertad, o antes y después del embarazo (no durante la gestación, excepto en emergencias médicas).
- Valoración por un otorrinolaringólogo.

## A partir de los 20 años:

Anualmente:

- Examen de retina con oftalmoscopio indirecto por un oftalmólogo familiarizado con VHL, con las pupilas dilatadas.
- Ecografía, y por lo menos un TAC abdominal con y sin contraste, cada dos años, para comprobar el estado de los riñones, páncreas y glándulas suprarrenales (*no durante el embarazo*). La ecografía es recomendada particularmente para mujeres en edad fértil.
- Examen físico por médico familiarizado con VHL.
- Test de catecolaminas y *metanefrinas* en orina de 24 horas o muestra de sangre. RMN o *MIBG* abdominal si se encuentran anomalías.

### Cada dos años:

- RMN con gadolinio de encéfalo y médula espinal (anualmente, pero *no durante el embarazo*).
- Valoración 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.

## Manifestaciones comunes de VHL

*La edad de comienzo de las manifestaciones* de la enfermedad varía de familia a familia y de persona a persona. Los datos que aparecen en la **figura 13** incluyen edad de diagnóstico sintomático (basados en las primeras publicaciones) y edad de diagnóstico presintomático (realizado durante las revisiones programadas del protocolo de seguimiento). Con mejores técnicas diagnósticas, los diagnósticos se realizan más precozmente. Esto no significa que haya que intervenir cuando se encuentran lesiones pequeñas, sino que deben vigilarse para observar su progresión e intervenir en el momento adecuado.

*Los feocromocitomas* son muy frecuentes en algunas familias, mientras que los carcinomas renales lo son más en otras. Dentro de una misma familia, las manifestaciones de VHL en un individuo afectado pueden ser muy distintas de las de otro familiar también afectado.

*Las manifestaciones raras* incluyen los hemangioblastomas cerebrales (no cerebelosos), y raros casos de hemangiomas en hígado, bazo y pulmón.

## Recomendaciones generales de tratamiento

**No hay recomendaciones terapéuticas universales.** 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. Para más información, remitimos a los facultativos al artículo **“Von Hippel-Lindau Disease,” Lonser et al, (Lancet 2003; 361:2059-67).**

**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. Hay pocas opciones de tratamiento en esta localización. La mejor sería un fármaco, pero a la fecha de publicación de este manual, los fármacos están en fase experimental.

**Figura 13. Casos y edad de inicio de VHL.** Recopilado de una serie de trabajos entre los años 1976 y 2004 e incluyendo datos de la Alianza de Familias VHL. La frecuencia de feocromocitomas varía ampliamente según el genotipo (*figura 11, pág. 52*).

	Edad al diagnóstico (años)	Edad más común de aparición	Frecuencia en pacientes
Hb. de retina / SNC	0-68	12-25	25-60%
Tumor de saco endolinfático	1-50	16-28	11-16%
Hb. cerebelosos	9-78	18-35	44-72%
Hb. del tronco encefálico	12-46	24-35	10-25%
Hb. de la médula espinal	12-66	24-35	13-50%
Carcinomas renales 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%
Cistoadenoma del lig. ancho	16-46	16-46	Aprox. 10% de las mujeres

**Hemangioblastomas encefálicos y medulares.** Los síntomas relacionados con hemangioblastomas en el encéfalo y la médula espinal dependen de la localización del tumor y de su tamaño, y de la presencia de edemas 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 colapsará. Si se deja una porción del tumor, el quiste se llena de nuevo de líquido. Los hemangioblastomas pequeños (menos de 3 centímetros) no asociados con un quiste a veces han sido tratados con *radiocirugía estereotáxica*, pero se necesitan más estudios para establecer los efectos de este tratamiento a largo plazo (*Lonser et al, Lancet*).

**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 un empeoramiento. 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.*).

**Feocromocitomas.** Se recomienda la cirugía tras el bloqueo de la producción de *catecolaminas*. Actualmente se prefiere la *adrenalectomía parcial por vía laparoscópica*. Se recomienda prestar especial cuidado durante los procedimientos quirúrgicos de cualquier tipo y durante el embarazo y el parto. La presencia de un feocromocitoma supone un riesgo añadido si la persona se somete a una cirugía. Similar atención deberá prestarse a los embarazos y partos. Actualmente hay bastante controversia sobre si deben intervenirse o no los feocromocitomas aparentemente inactivos. En Estados Unidos, los Institutos Nacionales de la Salud suele monitorizar los feos pequeños hasta que las catecolaminas en orina duplican el límite superior del rango normal (incluso con las catecolaminas plasmáticas elevadas).

**Carcinomas renales.** Con los avances radiológicos, los tumores renales pueden ser detectados cuando aún son 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 elegir operar sólo cuando el tamaño del tumor o su rápido crecimiento sugieren que ya puede tener potencial metastásico (aproximadamente 3 cm.). En este contexto, la *nefrectomía parcial* es ampliamente utilizada. La *ablación por radiofrecuencia* y la *crioterapia* constituyen actualmente buenas alternativas.

**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. en el cuerpo o cola, o mayores de 2 cm. en la cabeza del páncreas debe considerarse la *resección* (*Lonser et al, Lancet*).

## Preparación para pruebas de feocromocitoma

Antes de someterse a una intervención quirúrgica (por la razón que sea) y antes de un parto, es importantísimo hacer una revisión para ver si el paciente tiene un feocromocitoma. Estas dos situaciones pueden ser muy peligrosas si la persona tiene un feocromocitoma no diagnosticado. Si los

médicos tienen conocimiento de la existencia de un feocromocitoma, pueden adoptar medidas preventivas para la seguridad del paciente, y del bebé que va a nacer.

Los análisis de sangre y orina son las mejores pruebas para determinar si existe un feocromocitoma activo, y si se necesitan pruebas adicionales para *localizar* o encontrar el tumor. Dichas pruebas son más fiables si se hace bien la dieta antes del análisis y se conserva correctamente la orina desde el comienzo de su recogida hasta el final del procesamiento de la muestra por parte del laboratorio.

\*Si su médico sospecha la existencia de un feocromocitoma, hay una serie de pruebas iniciales a realizar. El estudio de catecolaminas en orina de 24 horas para determinar catecolaminas, metanefrinas y ácido vanilmandélico es una de las primeras. Debe llevarse a cabo correctamente: la orina debe mantenerse refrigerada durante la recolección y debe añadirse un ácido conservante a la botella donde se recoge (facilitado por el laboratorio). En algunos casos, a menos que la persona tenga una suelta de catecolaminas por parte del feocromocitoma durante la recogida de orina, el test puede dar un resultado negativo incluso aunque haya un feocromocitoma. La determinación de metanefrinas libres en plasma analiza las catecolaminas y metanefrinas en plasma y ha sido aprobado para la detección del feocromocitoma (está disponible en los Institutos Nacionales de la Salud de Estados Unidos, y se ha comercializado a través de la Clínica Mayo). Algunos investigadores de feocromocitomas creen que debido a su elevada sensibilidad y la baja incidencia del tumor, dicho test debería ser el primero en realizarse. Si no es posible realizarlo (en España no lo es), el mejor estudio es el de metanefrinas urinarias fraccionadas (no totales). Ambos pueden combinarse con las mediciones de catecolaminas urinarias o plasmáticas.

### **¿Por qué el test de metanefrinas libres en plasma es diferente?**

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 por parte del tumor. La liberación de catecolaminas puede ser episódica, o casi inexistente en el caso de algunos feocromocitomas. Las metanefrinas que se miden en orina son metabolitos diferentes, realmente sulfa-conjugadas, requieren un paso metabólico adicional para su síntesis y son consecuentemente producidas en diferentes partes del organismo que las metanefrinas libres. La mayoría de los

test de orina tiene una menor sensibilidad comparados con la determinación de metanefrinas libres en plasma.

### ¿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, pero esto a menudo depende del método y del laboratorio que realiza el análisis (del equipamiento y sus características). Sin embargo, la vainilla y sus extractos, la cafeína y los plátanos pueden interferir con los resultados.

### ¿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?

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.\*

(\*...\* Esta información ha sido extraída y traducida de la página web [www.pheochromocytoma.org](http://www.pheochromocytoma.org))

En cuanto a la **sensibilidad y especificidad** de cada prueba, a continuación reproducimos el 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.*

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%)
Metanefrinas totales en orina	77% (68-85%)	93% (89-87%)
AVM en orina	64% (55-71%)	95% (93-97%)

*No todas las pruebas recomendadas a nivel internacional están disponibles en nuestro país: hasta la fecha, no conocemos ningún laboratorio que realice la determinación de metanefrinas libres en plasma, prueba que ha demostrado ser la más sensible en la detección de un feocromocitoma. En España sí están disponibles la determinación de catecolaminas y metanefrinas en orina de 24 horas, y catecolaminas libres en plasma.*

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. No todos los hospitales dan al paciente estas instrucciones, ni todos los pacientes las siguen escrupulosamente. Según el método de análisis pueden diferir de un hospital a otro, e incluso, cuando los análisis son de alta calidad, bastan unas restricciones dietéticas mínimas que deben ser especificadas por el laboratorio que realiza los análisis.

Si su hospital le ha proporcionado dichas instrucciones, sígalas. En caso contrario, pregunte si las instrucciones que le ofrecemos a continuación son adecuadas, para asegurarse de que la muestra se mantiene fresca y que las sustancias que van a ser medidas en la orina no se vean alteradas artificialmente debido a la dieta. También es muy importante que la orina se mantenga refrigerada durante las 24 horas de su recolección, y entregada al laboratorio sin demora, para su procesamiento inmediato.

- **Preparación para los análisis de sangre**

No tome ninguna medicación, incluyendo aspirina y acetaminofén (paracetamol) sin el conocimiento y la aprobación del médico que le haya solicitado el análisis. En particular, no olvide comentarle a su médico si está tomando fármacos como teofilina, antihipertensivos, metildopa, levodopa, diuréticos, fármacos de uso anticonceptivo, fármacos para dejar de fumar, o antidepresivos.

Absténgase de consumir alimentos o bebidas (excepto agua) desde las 22:00 horas de la noche anterior hasta el análisis, y no tome ninguna medicación esa mañana, a menos que el médico que le ha prescrito el análisis lo haya autorizado expresamente. Si le han dicho que no tome la medicación que tenga pautada por la mañana, asegúrese de llevársela para poder tomársela después de la extracción de sangre.

Si usted fuma, no debería fumar dicho día. Si tiene dudas o preguntas en relación con la dieta, debe consultarlas con su médico.

El procedimiento habitualmente dura unos 45 minutos. Es importante que se mantenga tranquilo durante los 20-30 minutos previos a la extracción, para conseguir resultados precisos. Lévese un libro o su música favorita, o cualquier otra cosa que le ayude a relajarse.

- **Recogida de orina de 24 horas**

En la orina de 24 horas se hace determinación de catecolaminas libres y sus metabolitos (ácido vanilmandélico – vainillilmandélico o VMA - y metanefrinas). Estarán aumentadas en caso de feocromocitoma funcionante. *El ácido vanilmandélico* no se usa en algunos países, pues no mide metanefrinas fraccionadas.

*Para análisis de catecolaminas, metanefrinas, epinefrina y norepinefrina:* absténgase de fumar, tomar medicamentos, chocolate, fruta (especialmente plátano), cafeína y todo alimento que contenga vainilla (pasteles, helado, etc.) durante 48 horas antes de la recolección y durante la recolección. Diga a su médico qué medicamentos está tomando, incluyendo antidepresivos.

*Instrucciones para la recolección:* no empezar a recolectar en viernes o sábado, ya que la recogida terminaría durante el fin de semana, y no podría llevarse al laboratorio la muestra fresca para su análisis. Es recomendable terminar la recolección de orina en día laborable (de lunes a viernes) para que la muestra pueda ser procesada inmediatamente.

- Comenzar la recolección por la mañana – desechar la primera orina de la mañana.
- Escribir el día y hora de la primera recogida.\*
- Recoger toda la orina de las siguientes 24 horas en el recipiente\* que le facilitarán, incluyendo la orina producida hasta exactamente 24 horas más tarde.
- Mantener la orina refrigerada durante todo el tiempo. Puede conservarla dentro de una bolsa opaca, si lo prefiere.
- Escribir el día y hora de la última recolección.
- Lleve el recipiente de orina y los formularios o volantes correspondientes al laboratorio lo antes posible.

\* *Si el recipiente tiene algún conservante, tenga cuidado de que la piel no entre en contacto con éste. Si se produce algún contacto, lávese el área inmediatamente con abundante agua.*

## 6. Análisis de ADN

Cualquier persona con un pariente con VHL, está en “riesgo” de tener VHL, tanto si el parentesco es de primer grado (padre, madre, hermanas o hermanos), como de segundo grado (primos, tíos/as, abuelos/as, nietos/as, etc.). La única manera de determinar de manera definitiva si una persona tiene VHL o no, es mediante un análisis genético. Este análisis se inicia con una sencilla extracción de sangre, pero debe ser procesado en un laboratorio clínico especializado que tenga el equipamiento necesario y los reactivos para estudiar el gen VHL.

Si el análisis genético encuentra el gen VHL alterado, se dice que el resultado es ‘positivo’ y que esta persona tiene VHL. Si el test revela que la persona tiene dos copias normales del gen VHL, se dice que el test es ‘negativo’. Es improbable que la persona tenga VHL. Siempre hay un margen de error. Cuando la posibilidad de error es inferior al 1-2%, se considera seguro. Si el margen de error es de un 15%, precisará un estudio adicional.

Cualquier persona con riesgo de VHL que no haya recibido un test negativo debe seguir un minucioso programa de pruebas médicas, para asegurar un diagnóstico precoz de cualquier problema relacionado con la enfermedad.

Para empezar el análisis genético en una determinada familia, a través de un genetista o un *consejero genético*, una de las personas que tenga diagnóstico clínico de VHL debe facilitar una muestra de sangre. El laboratorio verificará si puede determinar la alteración en esa persona analizando con detenimiento el gen VHL. Este “screening” completo del gen es 99% eficaz para hallar mutaciones germinales en pacientes con VHL. Una vez hallada la mutación, la alteración encontrada en el gen será la misma para el resto de los miembros afectados de su familia. Otro miembro de la familia que no tenga diagnóstico clínico de VHL, puede enviar una muestra de sangre y el laboratorio buscará directamente la misma mutación. Así, el primer test en una familia se convierte en un mapa de carreteras para el siguiente.

Las personas estudiadas antes del año 2000 mediante el método denominado “linkage analysis” pueden repetirse el estudio usando nuevas técnicas (secuenciación de ADN o Southern blot). Estas técnicas son

significativamente más fiables. Ha habido casos en que los resultados del “linkage analysis” han sido incorrectos.

Para las personas que no tienen antecedentes de VHL en la familia (que aparecen como el primer caso en esa familia), o para personas adoptadas que no conocen a sus familiares, estos estudios pueden llevar más tiempo, pero pueden concluirse con igual éxito. Para estas personas es especialmente recomendable elegir un laboratorio con una tasa alta de éxito en encontrar las mutaciones.

Es importante iniciar este análisis genético a través de un consejero genético o de un *genetista*, para garantizar una exhaustiva discusión del impacto personal de los resultados. Para localizar a un genetista o a un consejero genético, comience por preguntar a su médico de familia o centro médico de referencia. Pregunte si hay en su hospital un Servicio o Departamento de Genética del Cáncer. Si existe, es el mejor lugar para valorar el riesgo de padecer VHL. Si no existe, puede preguntar en los departamentos de obstetricia, medicina interna o pediatría. Si no tienen un genetista asociado, sabrán adónde derivarle.

Una mujer embarazada con historia familiar de VHL debería hacerse el estudio genético. Los resultados de los tests prenatales forman parte de la historia familiar de la madre, no del bebé. Asegúrese de preguntar para no tener dudas.

La lista de laboratorios clínicos que hacen análisis de ADN está disponible en Internet, en [www.vhl.org](http://www.vhl.org). A la fecha de publicación de este manual, los laboratorios más precisos en sus resultados son los de Filadelfia, Pensilvania, Padua (Italia), Saõ Paulo (Brasil), Ingelheim (Alemania) y Lyon (Francia).

Dra. Catherine Stolle  
Molecular Genetics Laboratory  
The Children’s Hospital of  
Philadelphia  
Abramson Research Center  
34th & Civic Center Boulevard  
Philadelphia, PA 19104 USA  
Teléfono: +1 215 590-8736  
Fax: +1 215 590-2156  
E-mail: [stolle@email.chop.edu](mailto:stolle@email.chop.edu)

Dr. J. Claudio Casali da Rocha  
Medical Director Nat Tumor Bank  
INCA Rua Andre Cavalcanti,37-  
Zandar  
Rio de Janeiro, RJ  
BRAZIL  
Teléfono: +55- 21-3233-1346  
E-mail: [jcrocha@inca.gov.br](mailto:jcrocha@inca.gov.br)  
Website: [www.inca.gov.br](http://www.inca.gov.br)

Dr. Hans-Jochen Decker  
Bioscientia Institut für  
Laboruntersuchungen  
Konrad Adenauer Strasse 17  
55218 Ingelheim  
ALEMANIA  
Teléfono: +49 6132 781133  
Fax: +49 6132 781262  
E-mail: [decker.jochen@bioscentia.de](mailto:decker.jochen@bioscentia.de)

Dra. Sophie Giraud  
Laboratorio de Genética  
Hospital Edouard Hériot  
69437 Lyon CEDEX 3  
FRANCIA  
Teléfono: +33 4 72 11 73 83  
Fax: +33 4 72 11 73 81  
E-mail: [sophie.giraud@chu-lyon.fr](mailto:sophie.giraud@chu-lyon.fr)

Dra. Alexandra Murgia  
Departamento de Pediatría  
Universidad de Padua  
Padova  
ITALIA  
Teléfono: +39 49 821-3512  
Fax: +39 49 821 3502  
E-mail: [murgia@pediatria.unipd.it](mailto:murgia@pediatria.unipd.it)

## 7. 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 de forma totalmente desinteresada. Por ello 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 cualquier caso, nuestra pretensión no es hacer una recomendación formal de estos médicos, sino ofrecer a las personas afectadas la posibilidad de consultar sus dudas con profesionales que conocen la enfermedad.

### Oftalmología

Dr. José García Arumi  
Jefe del Servicio de Oftalmología  
Hospital Vall d'Hebrón  
Paseo Vall d'Hebrón, 119.129  
08035 Barcelona

IMO Instituto Microcirugía Ocular  
(consulta privada)  
C/ Munner, 10  
08022 Barcelona  
Tfno.: 93 253 15 00  
E-mail: [imo@imo.es](mailto:imo@imo.es)  
Web: [www.imo.es](http://www.imo.es)

Dra. Rosa M<sup>a</sup> Jiménez Escribano  
Hospital Virgen de la Salud  
Av. Barber, s/n  
45004 - TOLEDO  
Tfno.: 925 26 92 00 Extensión: 49197

### Neurocirugía

Dr. José M<sup>a</sup> de Campos Gutiérrez  
Servicio de Neurocirugía  
Fundación Jiménez Díaz  
(*Clinica de la Concepción*)  
Avda. Reyes Católicos, 2  
28040 Madrid  
Tfno. de citas: 902 11 11 52  
Tfno. de la consulta: 91 550 53 90  
S<sup>o</sup> de Neurocirugía: 91 550 48 86

E-mail: [jmcampos@fjd.es](mailto:jmcampos@fjd.es)  
Web: [www.capiosanidad.es](http://www.capiosanidad.es)

En 2010 comenzó a funcionar la **Unidad de atención integral VHL** en la Fundación Jiménez Díaz, coordinada por el Dr. de Campos y formada por un equipo de médicos de las diferentes especialidades implicadas en nuestra enfermedad. Este hospital ha sido reconocido recientemente por la Comunidad de Madrid, en su *Guía de enfermedades raras*, como el centro de España con más experiencia en VHL.

## Urología

Dr. Luis Martínez Piñeiro  
Jefe de la Unidad de Urología  
Hospital Infanta Sofía  
Paseo de Europa, 34  
San Sebastián de los Reyes  
28702 Madrid  
Tfno.: 91 191 40 00

Martínez-Piñeiro urólogos (Consulta  
privada)  
Plaza del Conde de Valle Suchil 17, 1ºB  
28015 Madrid  
Tfno.: 91 446 22 81

## Análisis Genético

Dr. 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)

Dra. 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)

## Consejo Genético

Dr. Ignacio Blanco Guillermo  
Unitat de Consell Genètic  
Hospital Duran y Reynals  
Institut Català de Oncologia  
Av. Gran Vía, s/n Km.2,7  
08907 L´Hospitalet (Barcelona)  
 Junto Hosp. Bellviche  
Tfno.: 93 260 79 57  
Tfno. programación ( 2ª visita): 93  
260 77 26  
Fax: 93 260 78 21  
E-mail: [iblanco@csup.scs.es](mailto:iblanco@csup.scs.es)

Dra. Susana Pedrinaci Rodríguez  
Servicio de Genética Molecular  
Hospital Universitario Virgen de las Nieves  
Avenida de las Fuerzas Armadas, 2  
18014 Granada  
Tfno.: 958 02 03 24

## 8. Banco de tejidos VHL: su contribución a la investigación

La Alianza Familiar VHL está haciendo todo lo posible por incrementar la investigación de VHL. Aunque en un tiempo fue considerada como una “extraña curiosidad médica”, la enfermedad de VHL ha pasado a ser, hoy en día, una de las más importantes enfermedades en el estudio del cáncer. Es la principal causa hereditaria de cáncer renal. Incluso en los casos de cáncer renal esporádico de la población general, el daño del gen VHL está implicado en su progresión, y en la de otros cánceres.

Aunque se cree que sólo una de cada 32.000 personas tiene VHL, se estima que cuatro veces más (unas 128.000 personas) desarrollarán cáncer renal cada año, de los cuales dos tercios serán cánceres renales de células claras. Conforme aumenta la investigación de VHL, está aumentando también la necesidad de material de estudio, y aquí es donde podemos colaborar los afectados. La Alianza Familiar VHL fundó un Banco de Tejidos de VHL en 1995. Todas las muestras de tejido donadas por pacientes con VHL se mantienen en este Banco de Tejidos, hasta que un proyecto de investigación que haya recibido aprobación las necesite. Si se le ha diagnosticado VHL y está pendiente de una cirugía, usted puede ayudar a la comunidad de investigadores donando cualquier tejido extraído al Banco de tejidos de la Alianza. La totalidad del costo y trámites necesarios para el envío del tejido serán asumidos por el Banco de tejidos. Si desea ayudar al esfuerzo de investigación del VHL, le rogamos rellene el formulario para donantes y lo envíe hoy por correo. La información será tratada con la más estricta confidencialidad. La inscripción anticipada simplifica el proceso en caso de una cirugía. Sólo póngase en contacto con el Banco de tejidos, dé su nombre y la información de contacto para el cirujano junto con la fecha de la operación y el Banco de tejidos hará las gestiones necesarias. Aunque no se haya inscrito previamente, es posible organizarlo todo con el Banco de tejidos. **Su donación es un regalo que sólo usted puede dar. Y ayudará a fomentar la investigación de VHL.**

Los investigadores interesados en acceder a tejidos ya archivados deben enviar sus solicitudes al “Research Management Committee”, VHL Family Alliance, e-mail: [research@vhl.org](mailto:research@vhl.org) o contactar directamente con el Banco. Póngase en contacto con el grupo de apoyo de su país para obtener más información, o envíe un correo electrónico a [info-es@vhl.org](mailto:info-es@vhl.org). Existe una

lista actualizada de los Bancos de tejido en diversos países en [www.vhl.org/bank](http://www.vhl.org/bank). Actualmente también en España se están creando redes de bancos de tejidos con fines de investigación biomédica.

*Si desea donar tejidos procedentes de cirugía, consulte previamente con la Alianza Española o con la VHL Family Alliance, ya que toda esta información no es aplicable íntegramente a España (ver página siguiente, “En España”).*

## Bancos de tejidos VHL a nivel internacional

Estados Unidos de América, Canadá, Méjico, Australia:

VHL Tissue Bank

National Disease Research Interchange (NDRI)

8 Penn Center, Suite 800

1628 JFK Boulevard

Philadelphia, PA 19103

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

E-mail: [raredisease@ndriresource.org](mailto:raredisease@ndriresource.org) ó [bank@vhl.org](mailto:bank@vhl.org)

(800) 222-6374 (las 24 horas del día)

Gran Bretaña e Irlanda

Prof. Eamonn R. Maher

Med. Genetics, University of Birmingham

+44 121 627 2741; Fax: +44 121 627-2618

E-mail: [E.R.Maher@bham.ac.uk](mailto:E.R.Maher@bham.ac.uk)

Francia

Dr. Stéphane Richard

Oncogenetics, Kremlin-Bicêtre Hospital

Tel/Fax: +33 (1) 49 59 67 28

E-mail: [stephane.richard@kb.u-psud.fr](mailto:stephane.richard@kb.u-psud.fr)

Alemania

Prof. Dr. Hartmut Neumann

Medizinische Universitätsklinik, Freiburg i Br.

Tfno.: +49 761 270-3578, FAX -3778

E-mail: [neumann@mm41.ukl.uni-freiburg.de](mailto:neumann@mm41.ukl.uni-freiburg.de)

## En España\*

**¿Qué es un Banco de Tumores?** Un banco de tejidos y tumores (BT) es una colección ordenada de muestras tisulares y citológicas, habitualmente humanas, cuyo uso va destinado fundamentalmente a la investigación biomédica, aunque en ocasiones pueden ser reservorio temporal de muestras susceptibles de ser utilizadas para estudios diagnósticos o pronósticos de los pacientes. La disponibilidad de este material recogido en condiciones óptimas permite desarrollar una investigación que acerque los conocimientos de la investigación biomédica básica a problemas clínicos relevantes.

**¿Para qué sirve un Banco de Tumores?** La función que cumplen es dar apoyo a la investigación oncológica. Los principales objetivos son:

- Crear y mantener una colección de muestras de tejidos normales y patológicos, recogidas en condiciones óptimas, para ser utilizados en proyectos de investigación que pueden incluir su análisis morfológico, fenotípico y molecular. Las muestras no deben ser almacenadas indiscriminadamente sino que se deben establecer unos criterios de selección de tipos de patología y cantidad de cada uno que el banco puede asumir.
- Garantizar la calidad del material almacenado.
- Suministrar sin ánimo de lucro el anterior material a grupos de investigación de la propia institución, o ajenos a la misma, que cumplan los requisitos científicos y éticos exigibles para el uso de este tipo de muestras.
- Cuando la infraestructura y funcionamiento de la unidad que lo alberga lo permitan, podría ser el dar soporte a la obtención de secciones histológicas, preparados y extracciones de ácidos nucleicos o proteínas para aquellos grupos de investigación que lo precisen en el desarrollo de sus propios proyectos.

Los bancos de tejidos y tumores actúan con un conjunto de procedimientos protocolizados cuyo objetivo es la obtención, manipulación, almacenamiento e incluso estudio de muestras tisulares con diferentes grados posibles de procesamiento y por diferentes grupos de investigación.

**¿Para qué sirve una red cooperativa de bancos de tumores?** El desarrollo de redes de Bancos de Tumores tiene como objetivos fundamentales:

- Consolidar los bancos de tumores existentes y dar soporte al desarrollo de otros centros asociados
- Coordinar la actividad de los Bancos de Tumores de los diferentes centros de investigación que garantice protocolos de trabajo técnicos, organizativos y ético-legales comunes para toda la red.
- Incrementar la accesibilidad del material a los grupos de investigación.

**¿Cómo funcionan?** Extraída una muestra para realizar la biopsia, se llevan a cabo los análisis necesarios para obtener un diagnóstico definitivo. Si se cuenta con la autorización del enfermo (consentimiento informado) y hay un excedente de tejido, éste pasa al Banco de Tumores. Superado este trámite, el personal técnico crea el archivo, que estará controlado por una red informática para evitar errores de etiquetado.

**¿Quién tiene acceso a las muestras?** Una vez que se han recibido, procesado y almacenado las muestras biológicas el archivo estará disponible para los investigadores. El acceso no es libre, existe un reglamento que regula el acceso a las muestras. Esta normativa varía de un Banco de Tumores a otro, aunque las siguientes condiciones suelen coincidir en todos:

- a) El proyecto de investigación que solicita el acceso a las muestras debe justificar la necesidad del acceso.
- b) El proyecto de investigación debe tener una financiación para poderse materializar.
- c) El proyecto de investigación debe ser considerado de interés y haber sido evaluado favorablemente mediante un comité externo.
- d) El proyecto de investigación debe aportar algo novedoso en el campo.
- e) Debe cumplirse una serie de requerimientos éticos.

En el caso de que se solicitara un determinado tipo de muestras y no hubiera suficientes muestras para los estudios, se establecen prioridades de forma clara y objetiva. En principio también hay prioridades en el acceso para aquellos centros que contribuyan con muestras, respecto a aquellos centros que no han participado.

*Muestras y Biobancos en Patología Molecular*

*Enrique de Álava*

*Programa de Patología Molecular.*

*Banco de tumores. Centro de Investigación del Cáncer (CIC, CSIC-USAL), Salamanca*

## Formulario para Registro de Donantes

Yo, ....., deseo incluirme en este registro de 'donantes de VHL' para donar tejidos a los **Bancos de tejidos para la Investigación de VHL**.

	<b>Donante</b>	<b>Familiar más próximo</b>
Nombre		
Apellidos		
Dirección		
Ciudad		
Provincia		
C.P.		
Tfno. fijo		
Tfno. móvil		
E-mail		

Fecha de nacimiento del donante.....

Sexo (varón/mujer).....

¿El donante ha sido diagnosticado de VHL? Sí\_\_ No\_\_

Si a usted (al donante) no se le ha diagnosticado la enfermedad de VHL, ¿es usted familiar de alguien que sí tiene la enfermedad de VHL? Sí \_\_\_ No \_\_\_ (describa el parentesco) .....

**Firma del donante:**

.....

**Fecha:** .....

Puede incluir un breve historial médico, y cualquier otra información o informes que le parezcan pertinentes. Por favor, envíe este formulario por correo a la Alianza de Familias VHL.

En las siguientes páginas encontrará un *modelo de consentimiento informado* para que las muestras de tejidos y/o tumores que le hayan extraído, puedan ser incorporadas a un Banco de Tejidos para su uso en futuras investigaciones. Le sugerimos que lo lleve siempre consigo cuando haya de someterse a una intervención quirúrgica. También lo puede descargar en formato Word de la página web de la Alianza ([www.alianzavhl.org](http://www.alianzavhl.org)).

## Modelo de documento de consentimiento informado

Apellidos: .....

Nombre: .....

Hospital: .....

Nº Historia clínica..... Fecha: .....

### Procedimiento: Uso de excedentes tisulares para investigación

**Este documento tiene como objeto solicitarle su autorización escrita para la donación de parte de la muestra sobrante de tejido o sangre utilizados para su diagnóstico, con el fin de usar dicho sobrante en la investigación biomédica de su enfermedad y otras enfermedades relacionadas, e incorporar la misma a un Banco de Tumores que existe en el Centro. Es importante que lea detenidamente esta hoja de consentimiento informado, que entienda su contenido y el objeto de la misma y que, en su caso, haga todas las preguntas que crea preciso acerca de la misma.**

#### Finalidad

- Durante su estancia en el hospital está siendo atendido por diversos servicios clínicos y sus biopsias están siendo estudiadas y diagnosticadas por el Servicio de Anatomía Patológica.
- La experiencia acumulada en los últimos años y los nuevos avances en Patología Molecular puede ser de gran utilidad para intentar mejorar el diagnóstico y el tratamiento de otros pacientes con su misma enfermedad.
- El avance de la medicina necesita de la investigación y la investigación necesita de tejidos humanos normales y patológicos.
- La finalidad es dotar a los investigadores de tejido humano, que no sea necesario para el correcto diagnóstico de los pacientes, respetando de forma absoluta los criterios de anonimato y confidencialidad.

#### Descripción del proceso

- La extirpación de tejido se realiza con fines diagnósticos y terapéuticos, pero frecuentemente no se estudia toda la muestra sino solamente zonas representativas de la *lesión*, en el caso de estudios histopatológicos, o parte de la sangre extraída, destruyéndose el resto.

- Parte de ese tejido excedente puede ser recogido de manera idónea para su utilización en Investigación Biomédica, pasando a formar parte del Banco de Tumores del Hospital.
- Estas muestras podrán ser utilizadas por otras instituciones científicas, dentro de proyectos de investigación debidamente aprobados por las autoridades científicas. Ocasionalmente estos estudios podrán realizarse en colaboración con instituciones de otros países
- La información referente a la muestra, será codificada a fin de mantener la confidencialidad en su utilización, según la Legislación vigente. El Hospital le garantiza el correcto procesamiento de sus datos de forma que los posibles investigadores que utilicen estas muestras no tendrán acceso a su identidad.
- Si fuese necesario acceder a otros datos recogidos en su Historia Clínica, se realizaría por personal específicamente autorizado por el Hospital
- La cesión de tejido para investigación es voluntaria y altruista. Su único beneficio es el que corresponde al avance de la Medicina en beneficio de la Sociedad, y el saber que ha colaborado en este proceso.
- El tejido así recogido no podrá ser objeto directo de actividades con ánimo de lucro.
- Los protocolos de actuación definidos para esta colaboración con la investigación están aprobados por los correspondientes Comités de Ética e Investigación Clínica del Hospital.

### **Efectos secundarios**

- El uso de este tejido no implica ningún riesgo, ni modifica el tratamiento a realizar, salvaguardándose en todo caso los procedimientos idóneos para el diagnóstico correcto del proceso.

### **Derechos de información y revocamiento**

- Los métodos utilizados en la Investigación Biomédica suelen diferir de los aprobados en la práctica clínica por lo que los resultados no deben ser considerados de valor clínico para usted. Sin embargo, en el caso de que estas investigaciones proporcionen datos que le pudieran ser clínicamente relevantes e interesar a su salud o la de su familia (marcar con una cruz):

Quiero estar informado

No quiero estar informado

En el caso de firmar el presente consentimiento, usted puede revocarlo en cualquier momento, y las muestras aún no utilizadas no serán usadas en

proyectos de investigación, si bien se mantendrán en el Banco de Tumores del Hospital por su posible valor clínico futuro, como cualquier otra muestra de su historial clínico.

**Le pedimos que firme esta hoja en señal de consentimiento para que las células y tejidos sean cedidos a la institución y almacenados para futuras investigaciones, con posibilidad de que puedan acceder otras instituciones/investigadores.**

## **Declaraciones y firmas:**

### **Declaración del donante:**

Manifiesto que he recibido y comprendido la información que me ha sido proporcionada sobre el procedimiento arriba indicado. He comprendido la información recibida y he podido formular todas las preguntas que he creído oportunas

Nombre..... Firma: .....

### **Declaración del personal que ha informado debidamente al paciente.**

Nombre..... Firma: .....

**Declaración del familiar, persona allegada o representante legal, en su caso, de que han recibido la información por incompetencia del paciente.**

Nombre..... Firma: .....

### **Declaración de testigo, en su caso**

Nombre..... Firma: .....

*Para cualquier duda, revocamiento de consentimiento, etc., puede dirigirse al responsable del tratamiento de los datos:*

*Dr.....Responsable del Banco de Tumores del Hospital.....*

*Dirección postal y electrónica:.....*

## Terminología médica

- ABLACIÓN POR RADIOFRECUENCIA (ARF).** Procedimiento quirúrgico laparoscópico en el que una sonda que emite calor se inserta en el tumor, calentándolo con el fin de detener su crecimiento potencial. Es uno de los métodos para tratar los tumores renales de la enfermedad de VHL.
- ADENOMA MICROQUÍSTICO SEROSO.** Estructura en racimo de uvas que puede aparecer en el páncreas. Los quistes están compuestos de cavidades recubiertas de tejido epitelial rellenas de fluido seroso, variando en tamaño desde varios milímetros hasta 10 centímetros.
- ADN.** Ácido desoxirribonucleico. Materia de la que se componen los cromosomas y los genes. Tiene capacidad codificante, y por tanto determinan ('codifican') la función del gen, puesto que determinan la síntesis de una proteína y la secuencia de los aminoácidos de dicha proteína.
- ADRENALECTOMÍA.** Extirpación de la glándula adrenal.
- ALELO.** Una de las dos copias de cada gen que existen en un individuo. En las personas que tienen VHL, una copia está alterada y la otra es normal.
- ANGIOGÉNESIS.** Formación de los vasos sanguíneos, situación que se produce con frecuencia en las tumoraciones malignas.
- ANGIOGRAFÍA.** Técnica de imagen que consiste en el estudio de estructuras vasculares mediante su opacificación por medios de contraste.
- ANGIOGRAMA.** Imagen o 'mapa' de los vasos sanguíneos en un área particular del cuerpo.
- ANGIOGRAMA DE FLUORESCENCIA.** Angiograma de la retina, que recibe el nombre por el contraste utilizado. Mediante este procedimiento se visualiza la vascularización del ojo, en ocasiones filmándolo en vivo, lo que permite al oftalmólogo estimar el estado de los vasos sanguíneos de la retina, y observar cómo fluye la sangre a través de ellos.
- ANGIOMA.** Crecimiento anormal compuesto por vasos sanguíneos o linfáticos, que forman un tumor benigno. Se denomina hemangioma si está compuesto por vasos sanguíneos y linfangioma si está constituido por vasos linfáticos. En VHL, los angiomas están constituidos por vasos sanguíneos, así que técnicamente son hemangiomas.
- ANGIOMATOSIS.** Otro nombre que suele aplicarse a la enfermedad de VHL. Condición caracterizada por la formación de múltiples angiomas.
- ASINTOMÁTICO.** Cuando el paciente no tiene síntomas.
- AUDIOMETRÍA.** Prueba que mide la capacidad auditiva.
- AUTOSOMA.** Cada individuo tiene 23 pares de cromosomas en cada una de las células de su cuerpo. Todos los cromosomas son autosomas, excepto los cromosomas sexuales, por lo que en cada ser humano tiene 22 pares de autosomas. Un rasgo 'autosómico dominante' es un rasgo dictado por un gen que no está localizado en los cromosomas sexuales, por tanto se transmite por igual a hijos varones o mujeres; y es 'dominante' porque el rasgo aparece en la persona aunque sólo exista en uno de los alelos del mismo par.
- BENIGNO (referido a un tumor).** Crecimiento anormal no cancerígeno, por lo que no se extiende a otras partes del cuerpo.
- BIOMARCADOR.** Rastro químico en la sangre o la orina, que puede ser determinado mediante pruebas de laboratorio. Por ejemplo, el test PSA para el cáncer de próstata indica si la actividad cancerígena de la próstata es alta o baja, a fin de saber si se necesitan exámenes adicionales o tratamiento.

**CÁNCER.** Término que engloba a más de 100 enfermedades en las cuales células anormales crecen y se multiplican rápidamente. Las células cancerígenas se pueden propagar por la sangre o el sistema linfático, originando cánceres nuevos en otras partes del cuerpo (éstos son las metástasis, tumores secundarios).

**CAPILARES.** Son los vasos sanguíneos de menor tamaño que llegan a las células para transportar sustancias nutritivas y recoger los productos de desecho.

**CATECOLAMINAS.** Productos segregados por las glándulas adrenales, que existen habitualmente en el torrente sanguíneo y son detectables en la orina. El nivel de catecolaminas sirve de indicador de feocromocitoma.

**CEREBELO.** Es la parte del encéfalo responsable de coordinar los movimientos voluntarios, la postura y el equilibrio.

**CEREBRO.** La parte superior del encéfalo. Con frecuencia se usa (erróneamente) para designar a todo el encéfalo.

**CODÓN.** Triplete de 3 bases de ADN que codifica un aminoácido.

**CONSEJERO GENÉTICO.** Profesional médico especialista en tratar y aconsejar a familias cuyos miembros están afectados por enfermedades hereditarias. Parte del consejo genético puede incluir el análisis y discusión del árbol genealógico familiar así como la prescripción de ciertas pruebas diagnósticas.

**CRIOTERAPIA.** Técnica que emplea la congelación para atrofiar o frenar el crecimiento de los angiomas de retina.

**CROMOSOMA.** Serie lineal de ADN sobre la que están localizados los genes. Los humanos tenemos 23 pares de cromosomas en cada célula. En cada par, un cromosoma contiene una copia de cada gen que ha heredado de su padre o de su madre.

**DE NOVO.** Nuevo, por primera vez. Una mutación de novo es aquella que aparece por primera vez en una familia, y por tanto no hay antecedentes familiares de la enfermedad.

**DENSIDAD.** Rasgo cualitativo de un tejido blando o duro. El músculo es más denso que el hueso, un saco lleno de líquido es menos denso que un tumor sólido.

**ECOGRAFÍA.** Técnica diagnóstica que proporciona imágenes de órganos y estructuras internas. Se basa en algo parecido al sonar de un submarino. Un micrófono emite ondas de sonido y un ordenador analiza la reflexión del sonido, calculando la profundidad y densidad del tejido que refleja las ondas. El ordenador "reproduce" una imagen con la información que ha recibido.

**-ECTOMÍA.** Sufrimiento que significa "extirpación". Por ejemplo, adrenal ectomía significa extirpación de la glándula adrenal.

**EDEMA.** Aumento patológico de líquido intersticial, ocasionando hinchazón localizada o difusa en un órgano o tejido.

**EMBRIOLÓGICO.** Relativo al proceso de desarrollo del bebé antes del nacimiento. El bebé empieza como una célula simple a partir de la cual se desarrollan todos los órganos y tejidos. Según el embrión se forma, las células se dividen y evolucionan.

**ENCÉFALO.** Parte del sistema nervioso central alojada en la cavidad craneana. Comprende el cerebro, el cerebelo, el bulbo raquídeo y el tronco cerebral.

**ENDOCRINÓLOGO.** Médico especialista en el tratamiento del sistema endocrino, sus hormonas y sus glándulas, incluidas las glándulas adrenales, el páncreas, el tiroides, las glándulas paratiroides, la hipófisis, entre otras.

**ENUCLEACIÓN.** Referido al riñón o al páncreas, enucleación significa extirpación de un tumor incluyendo un delgado margen de tejido sano para asegurar la eliminación de todo el tejido afectado. En oftalmología, enucleación significa extirpación del ojo. Si la retina se

desprende, se reduce el suministro de sangre al ojo, y éste se deteriora, causando malestar. Si se produce desprendimiento de retina, puede ser recomendable extirpar el ojo. En este caso, una buena prótesis ocular actualmente es indistinguible de un ojo natural.

**EPIDÍDIMO.** Conducto largo plegado sobre sí mismo que recoge los espermatozoides a través de los conductillos eferentes del testículo. Continúa con el conducto deferente y se encuentra adosado al borde posterior del testículo. Los tumores de esta zona son casi siempre inofensivos, pero deben ser vigilados por un urólogo.

**ESPORÁDICO.** Que aparece aleatoriamente en la población general. No hereditario.

**FAMILIAR.** Heredable, que se transmite genéticamente. La enfermedad de VHL es considerada dentro de la categoría de cánceres hereditarios.

**FENOTIPO.** La apariencia clínica (o, en general, 'externa'), de un genotipo determinado. Por ejemplo, el conjunto de manifestaciones de la enfermedad de VHL que tenga una persona. Un mismo genotipo (es decir, los genes heredados) puede traducirse en forma de distintos fenotipos dependiendo de cada persona, según sean, por ejemplo, los otros genes de la persona, o las circunstancias ambientales.

**FEOCROMOCITOMA.** Tumor de las glándulas suprarrenales, de aparición infrecuente en VHL. Es un tumor peligroso debido a la posible secreción de hormonas (catecolaminas) en grandes cantidades.

**FEOCROMOCITOMA EXTRAADRENAL.** Un feocromocitoma que se forma fuera de la glándula suprarrenal. También se le llama paraganglioma.

**GADOLINIO.** Sustancia química empleada como medio de contraste en las exploraciones de resonancia magnética. Se inyecta en el torrente sanguíneo del paciente antes de hacer la resonancia, para facilitar la visualización de los vasos sanguíneos y proporcionar un contraste mejor (el objetivo es que el radiólogo vea las estructuras normales y atípicas con mayor claridad).

**GAMMACÁMARA.** Equipo para detección y cuantificación de los fotones emitidos por una sustancia introducida en el organismo, que produce una imagen mediante la detección simultánea de la radiación gamma emitida por el objeto.

**GEN.** Fragmento de ADN dentro de un cromosoma, donde reside la información para fabricar una proteína. También puede denominarse alelo.

**GENETISTA.** Especialista en el estudio de los genes, en cómo afectan a nuestra salud y en el tratamiento de las enfermedades genéticas.

**GENOMA.** Conjunto de genes que existe en un organismo o especie.

**GENOTIPO.** El par de alelos particular que cada individuo tiene en un locus. También se refiere al conjunto de las parejas de alelos.

**GLÁNDULAS SUPRARRENALES O ADRENALES.** Son un par de glándulas situadas encima de los riñones, que producen la adrenalina y la noradrenalina.

**-GRAMA.** Sufijo que implica la creación de una imagen. Por ejemplo, un "angiograma" es una imagen de los vasos sanguíneos.

**HEMANGIOBLASTOMA.** Crecimiento anormal de los vasos sanguíneos, formando un tumor benigno: son una variedad de hemangioma que aparece especialmente en el cerebro. En VHL, los hemangioblastomas se dan principalmente en el sistema nervioso central: el encéfalo y la médula espinal.

**HEMANGIOMA.** Crecimiento anormal de los vasos sanguíneos, formando un tumor benigno.

**HEREDITARIO.** Que resulta de un rasgo en los genes heredado de los progenitores.

**HÍGADO.** Órgano de gran tamaño situado en la parte superior derecha de la cavidad abdominal, que secreta la bilis y participa en la regulación de la digestión de los alimentos.

**HIPERNEFROMA.** Tumor renal con células cancerígenas. También se puede llamar carcinoma de células renales, o cáncer renal.

**INVASIVO.** Algo que entra o “invade” el organismo. La investigación trata de progresar hacia el desarrollo de técnicas de diagnóstico y terapias menos invasivas cada vez, evitando así la incomodidad y el riesgo de los tratamientos más invasivos. Por ejemplo, antes los médicos solían hacer “cirugía exploratoria”; ahora pueden obtener prácticamente la misma información simplemente mediante imágenes, puesto que la tecnología ha avanzado mucho - por ejemplo, la tomografía axial computerizada (TAC) y la resonancia magnética nuclear (RMN).

**LAPAROSCOPIA.** Técnica que permite llevar a cabo una operación quirúrgica a través de pequeños orificios utilizando instrumentos especiales, en vez de llevar a cabo una incisión grande. Dependiendo de la posición y el tamaño de la lesión, este procedimiento puede ser factible de realizar, o no.

**LÁSER (TRATAMIENTO).** Procedimiento que permite al oftalmólogo intervenir quirúrgicamente en la retina (en el fondo de ojo) empleando pequeños rayos de luz dirigidos con gran precisión. Esta terapia se administra con frecuencia en la misma consulta del médico y no es dolorosa. Si requiere, no obstante, que la pupila sea dilatada y que el paciente siga las instrucciones del médico en lo que respecta al reposo y cuidado del ojo en los días que siguen a la intervención.

**LESIÓN.** Alteración de un órgano que implica no sólo una modificación morfológica, sino también funcional. Las lesiones pueden ser muy diferentes tanto por la alteración que producen como por los agentes que las provocan. Ejemplo: un angioma.

**LIGAMENTO ANCHO.** Es una estructura plegada sobre sí misma que envuelve el útero, los ovarios y las trompas de Falopio.

**MALIGNO.** Canceroso o cancerígeno. Las células cancerosas pueden diseminarse a través de la sangre o el sistema linfático e iniciar nuevos cánceres en otras partes del cuerpo.

**MEDICINA NUCLEAR.** Técnicas de diagnóstico y tratamiento que implican el uso de algún tipo de isótopo radioactivo. Su médico puede informarle de a qué niveles de radiación se expone (normalmente menores que en rayos X) y podrá aclarar las preguntas o preocupaciones que pueda tener a este respecto.

**METANEFRINAS.** Sustancias producidas por las glándulas adrenales, que aparecen en la sangre; su detección puede utilizarse como indicador de feocromocitoma.

**METÁSTASIS.** Aparición de cáncer en un lugar del cuerpo distinto del lugar de origen debido a la migración de células cancerosas. Los tumores originados por las células cancerosas que han migrado se llaman tumores secundarios. Las células de los tumores secundarios son idénticas a las del tumor original.

**MIBG o gammagrafía con metayodobencilguanidina.** Es una prueba de Medicina Nuclear para la localización del feocromocitoma, y que se emplea una vez que se tienen los resultados bioquímicos. Se ha demostrado que el scanner MIBG es el doble de útil que los análisis de sangre y orina en la detección de los feocromocitomas.

**MIELOGRAMA.** Técnica de diagnóstico que consiste en crear una imagen de la médula espinal. Se inyecta un contraste en el líquido cefalorraquídeo y se toma una impresión de rayos X de la médula.

**MONITORIZAR** significa verificar el estado de las lesiones conocidas (quistes, tumores) para asegurarse de que su tratamiento se realice en el momento adecuado.

**MUTACIÓN.** Un cambio en la codificación del ADN en el gen.

**NEFRECTOMÍA.** Extirpación total o parcial del riñón.

- NEOPLASIA.** Literalmente significa ‘nuevo crecimiento a partir de una única célula, no transplantado de otro lugar’.
- NEUROCIRUJANO.** Médico especializado en el estudio, diagnóstico y tratamiento *quirúrgico* de patologías que afectan al sistema nervioso: el encéfalo, la médula espinal y los nervios.
- NEURÓLOGO.** Médico especializado en el estudio, diagnóstico y tratamiento médico de patologías que afectan al sistema nervioso: el encéfalo, la médula espinal y los nervios.
- NEUROOTOLOGÍA.** Rama de la otología que se ocupa de aquellas partes del sistema nervioso relacionadas con el oído, especialmente el oído interno y las estructuras relacionadas del tronco encefálico. Otoneurología.
- NEUROOTÓLOGO.** Médico que se especializa en la estructura y función del oído interno, sus conexiones neurales con el encéfalo y el tratamiento de enfermedades de la base del cráneo. El neurólogo es un otorrinolaringólogo que ha recibido formación adicional en esta área y trabaja generalmente con un equipo de especialistas, incluyendo a otros otorrinolaringólogos, neurólogos y neurocirujanos.
- OFTALMÓLOGO.** Médico especializado en el tratamiento de enfermedades del ojo.
- ONCÓLOGO.** Médico especialista en el tratamiento del cáncer.
- PÁNCREAS.** Glándula próxima al estómago que secreta enzimas digestivos al intestino e insulina a la sangre, una hormona necesaria para regular el nivel de azúcar.
- PANCREATITIS.** Inflamación del páncreas.
- PARAGANGLIOMA.** Un feocromocitoma que se forma fuera de la glándula suprarrenal. También se le llama feocromocitoma extraadrenal.
- PENETRANCIA.** La probabilidad de que un gen alterado manifieste la alteración. El gen VHL tiene una penetrancia casi completa (es decir, si una persona tiene el gen alterado, casi con toda seguridad, esa persona manifestará la enfermedad de VHL de una manera u otra a lo largo de su vida), pero la expresión es variable (la severidad de las manifestaciones puede variar desde muy leves hasta muy graves).
- PET: TOMOGRAFÍA POR EMISIÓN DE POSITRONES.** Técnica de diagnóstico que recoge información del cuerpo humano a través de la radiación gamma producida por sustancias radioactivas de corta duración, emitidas desde un órgano o sistema, y es recolectada mediante ordenador, produciendo imágenes tridimensionales en colores que muestran el grado de actividad de ciertos tumores.
- QUISTES.** Bolsas llenas de fluido que pueden aparecer en tejidos normales con cierta frecuencia, o que se desarrollan alrededor de tejidos que presentan alteraciones. Puede ser normal que los adultos tengan quistes en el riñón, pero puede ser también síntoma de que hay un problema más serio. Por esta razón su médico debe llevar un control muy riguroso de sus quistes.
- RADIÓLOGO.** Médico especialista en el empleo de técnicas de diagnóstico que se basan en imágenes, no en cirugía. Ejemplos de métodos radiológicos: rayos X, resonancia magnética nuclear, tomografía axial computerizada (scanner), ecografía y medicina nuclear. El radiólogo suele trabajar con otros médicos para identificar el problema.
- RAYOS X.** Técnica que permite la obtención de imágenes para diagnóstico. La radiación (rayos X) pasa a través del cuerpo y refleja imágenes de los tejidos sobre una placa fotográfica.
- RESECCIÓN.** Se emplea para denominar la extirpación de un tumor de un órgano como el riñón, sin extirpar el riñón entero.
- RESONANCIA MAGNÉTICA NUCLEAR (RMN).** Técnica que permite obtener imágenes de tejidos del cuerpo mediante la utilización de energía magnética. No requiere exposición del cuerpo a ningún tipo de radiación potencialmente peligrosa. La información se recoge en un

ordenador, y las imágenes se procesan bastante a la que se obtiene mediante rayos X, pero se pueden ver tejidos blandos (como la sangre) así como duros (huesos). Algunos pacientes pueden sufrir claustrofobia, pues la técnica requiere que la persona permanezca en una cámara parecida a un túnel estrecho al menos durante media hora. Para aliviar este problema, se intenta reducir el tiempo necesario para la prueba, y en ocasiones se utilizan tranquilizantes. Algunos equipos tienen una estructura abierta.

**RETINA.** Área del fondo de ojo similar a la película de una cámara, que recibe la imagen visual y la transmite al cerebro. Esta área está cubierta por una red de vasos capilares muy finos.

**RETINÓLOGO.** Oftalmólogo especializado en el tratamiento de las enfermedades de la retina.

**RIÑÓN.** Cada uno de los dos órganos que existen en la parte posterior del abdomen, encargados de filtrar la sangre y eliminar las sustancias de desecho por la orina.

**SACO ENDOLINFÁTICO.** La parte final ensanchada del conducto endolinfático que se conecta a los canales semicirculares del oído.

**SCREENING.** Revisión, chequeo. Significa examinar antes de que aparezcan los síntomas, para asegurarse de que las manifestaciones posibles se detecten precozmente.

**SÍNDROME.** Conjunto de síntomas asociados con una enfermedad.

**SÍNTOMA.** Sensación o molestia que sugiere la existencia de una anomalía en la salud.

**SINTOMÁTICO.** Que experimenta síntomas.

**SIRINGE (O SYRINX).** Saco lleno de fluido, como un quiste, pero específicamente localizado en la médula espinal, y con forma de tubo alargado, extendiéndose dentro de la médula espinal y de la parte ósea de la espina dorsal. Siringomielia es la condición de la persona que presenta una o varias siringes.

**SISTEMA NERVIOSO SIMPÁTICO.** Cadena de pequeñas estructuras que transmiten señales desde el sistema nervioso central a los órganos. La glándula suprarrenal es la mayor glándula de este sistema, pero también son importantes los ganglios, que van desde la ingle hasta el oído, a ambos lados del cuerpo. Los feocromocitomas pueden desarrollarse en cualquier zona de este sistema.

**TINNITUS.** Ruido o pitido en los oídos. Puede ser también un sonido menos agudo y más o menos fuerte.

**TOMOGRAFÍA AXIAL COMPUTERIZADA (TAC) o ESCÁNER.** Técnica de diagnóstico en la que se examina un contraste con rayos X y la imagen se analiza con un ordenador. El contraste a veces se inyecta en sangre, y a veces se ingiere. En algunos casos no se emplea contraste. A continuación se obtiene una serie de imágenes de rayos X del tejido que se quiere estudiar. Finalmente, el ordenador utiliza las imágenes para calcular el tamaño y la densidad de los tumores que aparecen en las mismas.

**TROMPA DE FALOPPIO.** Es la estructura que transporta los óvulos del ovario al útero.

**TUMOR.** Crecimiento anormal sólido que puede ser benigno o maligno. Si es maligno, es canceroso.

**URÓLOGO.** Médico especialista en el tratamiento quirúrgico o no-quirúrgico del riñón, la vejiga de la orina y los órganos genitales masculinos (incluidos pene y testículos).

**VÉRTIGO.** Sensación de mareo y pérdida de equilibrio, incapacidad de caminar en línea recta y tendencia a caminar 'topándose con las paredes'.

## Referencias: lecturas recomendadas

Los siguientes artículos están recomendados por nuestros asesores médicos y revisores. Si sólo tiene tiempo de leer 3, le sugerimos los marcados con \*\*\*, por Eisenhofer y Lonser.

La información en Internet a veces cambia de ubicación. Si tiene dificultad en encontrar una de las referencias de Internet, pruebe con un motor de búsqueda como Google u otro. PMID indica el índice de referencia de PubMed, un recurso online para artículos médicos en [www.pubmed.gov](http://www.pubmed.gov).

**Al-Sobhi, S.**, et al., "Laparoscopic Partial Adrenalectomy for recurrent pheochromocytoma after open partial adrenalectomy in von Hippel-Lindau disease," *J Endourol*. 2002;16(3):171-4.

**American Academy of Ophthalmology**, online brochures: "Laser Surgery in Ophthalmology," and "Cryotherapy," AAO, P.O. Box 7424, San Francisco, CA 94120-7424. +1 415 561-8500. <http://www.aao.org>

**The National Eye Institute** ([www.nei.nih.gov](http://www.nei.nih.gov)) and the National Library of Medicine ([www.nlm.nih.gov](http://www.nlm.nih.gov)) are both excellent resources for new terms and treatments.

**American Brain Tumor Association**, "Dictionary for Brain Tumor Patients" and "A Primer of Brain Tumors," ABTA, 2720 River Road, Suite 146, Des Plaines, IL 60018. (800) 886-2282 or +1 708 827-9910; Fax: +1 708 827-9918. <http://hope.abta.org> info@abta.org

**The American Society of Human Genetics** (ASHG) has information on policy and ethics on their website. See <http://genetics.faseb.org/genetics/ashg/ashgmenu.htm>

**The Office of Biotechnology Activities** maintains a website that contains information on the work of the Advisory Committee to the Secretary of Health and Human Services on "Genetic Testing." [www4.od.nih.gov/oba/](http://www4.od.nih.gov/oba/)

**The Human Genome Institute** has a section on Policy and Ethics that deals with the Ethical, Legal, and Social Implications of the Human Genome Project and genetic testing See <http://www.genome.gov/PolicyEthics>

**Béroud, Christophe**, The Worldwide VHL Mutations Database, <http://www.umd.be>

**Blodi, Christopher**, et al., "Direct and Feeder Vessel Photocoagulation of Retinal Angiomas with Dye Yellow Laser," *Ophthalmology*, 97 (1990) 791-797, with commentary by L. Fingerma and D. Saggan.

**Chauveau, D.**, et al, "Renal involvement in von Hippel-Lindau disease." *Kidney Int*. 1996 50:944-951.

**Chew, Emily**, et al, Von Hippel-Lindau disease: clinical considerations and the use of fluorescein-potentiased argon laser therapy for treatment of retinal angiomas. *Seminars in Ophthalmology*. 7(3):182-91, 1992 Sep.

**Choo, Daniel I.**, et al, "Endolymphatic Sac Tumors in von Hippel-Lindau Disease," *J. Neurosurg*, 2004; 100:480- 487.

**Choyke, P.L.**, et al., "The Natural History of Renal Lesions in von Hippel-Lindau Syndrome." *Am J Roentgen* 1992 159:1229-1234.

**Choyke, Glenn**, et al., "Von Hippel-Lindau Disease: Genetic, Clinical, and Imaging Features." *Radiology*, March 1995, pp. 639-641. <http://www.cc.nih.gov/ccc/papers/vonhip/toc.html>

**Collins, Debra**, Information for Genetic Professionals, <http://www.kumc.edu/gec/prof/kugenet.html>

- Diet, Nutrition, and Cancer Prevention: The Good News, U.S.** National Institutes of Health, publication 87-2878, and the Five-a-Day Program. 1-800-4CANCER.
- Dollfus, H el ene** et al, Retinal hemangioblastoma in von Hippel-Lindau disease: a clinical and molecular study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2002 Sep; 43(9):3067-3074.
- Drachenberg DE, Mena OJ, Choyke PL, Linehan WM, Walther MM.** Parenchymal sparing surgery for central renal tumors in patients with hereditary renal cancers. *J Urol.* 2004 Jul;172(1):49-53. PMID: 15201735
- Duan, Linehan, Klausner** et al., "Characterization of the VHL tumor suppressor gene product." *Proc. Natl. Acad. Sci., USA* 1995; 92:6459-6463.
- Duffey, B. G., Choyke, P. L., Glenn, G., Grubb, R. L., Venzon, D., Linehan, W. M., and Walther, M. M.** The Relationship Between Renal Tumor Size and Metastases in Patients with von Hippel-Lindau Disease. *J Urol*, 172: 63-65, 2004. Page 48 Version 3.0 El Folleto VHL
- \*\*\* **Eisenhofer, G., and K. Pacak.** Diagnosis of pheochromocytoma. *Harrison's On-line.* [http://harrisons.accessmedicine.com/server/java/Arknoid/amed/harrisons/ex\\_editorials/edl3613\\_p01.html](http://harrisons.accessmedicine.com/server/java/Arknoid/amed/harrisons/ex_editorials/edl3613_p01.html)
- Eisenhofer, Graeme,** et al. Malignant pheochromocytoma: current status and initiatives for future progress. *Endocrine-Related Cancer* (2004) 11: 423-436.
- El-Sayed, Yasser,** Pregnancy and VHL. *VHL Family Forum*, 2001, [www.vhl.org/newsletter/vhl2001/01eapreg.htm](http://www.vhl.org/newsletter/vhl2001/01eapreg.htm)
- Glenn, G.M.,** et al, "Von Hippel-Lindau Disease: Clinical Review and Molecular Genetics," *Problems in Urology* 1990 42:312-330.
- Glenn** et al, "Screening for von Hippel-Lindau Disease by DNA Polymorphism Analysis." *JAMA* 1992 267:1226- 1231.
- Glenn** et al, "Von Hippel-Lindau (VHL) disease: distinct phenotypes suggest more than one mutant allele at the VHL locus." *Hum. Genet.* 1991 87:207-210.
- Goldfarb, David, H. Neumann, I. Penn, A. Novick,** "Results of renal transplantation in patients with renal cell carcinoma and von Hippel-Lindau disease." *Transplantation.* 1997 Dec 27; 64(12):1726-9.
- Green** et al, "Von Hippel-Lindau Disease in a Newfoundland kindred," *Canadian Med. Assn. Journal* 1986 134:133-146.
- Hammel, Pascal R.,** et al., Pancreatic Involvement in von Hippel-Lindau disease, *Gastroenterology*, 2000; 119(4), 1087-1095.
- Herring, J. C., Enquist, E. G., Chernoff A.C., Linehan, W. M., Choyke, P. L., and Walther, M. M.** Parenchymal Sparing Surgery in Patients with Hereditary Renal Cell Carcinoma - Ten Year Experience. *The Journal of Urology*, 165: 777-781, 2001.
- Hoobyar AR, Ferrucci S, Anderson SF, Townsend JC.** Juxtapapillary capillary hemangioblastoma. *Optom and Vis Sci* 2002 June;79(6): 346-352.
- Hwang JJ, Uchio EM, Pavlovich CP, Pautler SE, Libutti SK, Linehan WM, Walther MM.** Surgical management of multi-organ visceral tumors in patients with von Hippel-Lindau disease: a single stage approach. *J Urol.* 2003 Mar;169(3):895-8. PMID: 12576808
- James, G. P.,** Hastening the Road to Diagnosis: the Role of the Broad Ligament Cystadenoma in Early Detection of VHL. *VHL Family Forum*, 1998, [www.vhl.org/newsletter/vhl1998/98ccapmo.htm](http://www.vhl.org/newsletter/vhl1998/98ccapmo.htm)

- Kaelin, William G. Jr.**, "The von Hippel-Lindau gene, kidney cancer, and oxygen sensing." *J Am Soc Nephrol.* 2003 Nov; 14(11):2703-2011.
- Kahle, W., H. Leonhardt, and W. Platzer**, *Color Atlas and Textbook of Human Anatomy.* Georg Thieme Pub., Stuttgart, 1978.
- Lamiell et al**, "Von Hippel Lindau Disease Affecting 43 Members of a Single Kindred." *Medicine* 1989 68:1-29.
- Latif, F.**, et al., "Identification of the von Hippel-Lindau Disease Tumor Suppressor Gene." *Science* 1993 260:1317- 1320.
- Lenders J.W.M., K. Pacak, M.M. Walther, W.M. Linehan, M. Mannelli, P. Friberg, H.R. Keiser, D.S. Goldstein and G. Eisenhofer.** Biochemical diagnosis of pheochromocytoma: Which test is best? *Journal of the American Medical Association*, 287: 1427-1434, 2002.
- Lonser, Russell R.**, et al, "Surgical Management of Spinal Cord Hemangioblastomas in patients with von Hippel- Lindau disease," *J. Neurosurg.* 2003; 98(106-116)
- \*\*\* **Lonser, Russell R.**, et al, "Tumors of the Endolymphatic Sac in von Hippel-Lindau Disease," *N. E. J. Med* 2004; 350:2481-2486.
- \*\*\* **Lonser, Russell R.**, et al., "Von Hippel-Lindau Disease," *Lancet*, 2003; 361(9374):2059-2067.
- Maher, E. R.**, et al, "Von Hippel-Lindau disease: a genetic study," *J. Med. Genet.* 1991 28:443-447. Maher, E. R. et al., "Phenotypic expression in von Hippel-Lindau disease: Correlations with germline VHL gene mutations. *J. Med. Genetics*, 1996 33:328-332.
- Maranchie, J. K., Walther, M. M., and Linehan, W. M.** Early Identification of Patients with von Hippel Lindau Disease at Risk for Pheochromocytoma. *Current Urology Reports*, 2001.
- Maranchie, J. K., Afonso, A., Albert, P., Phillips, J. L., Zhou, S., Peterson, J., Hurley, K., Riss, J., Vasselli, J. R., Ried, T., Zbar, B., Choyke, P., Walther, M. M., Klausner, R. D., and Linehan, W. M.** Solid Renal Tumor Severity in von Hippel Lindau Disease is Related to Germline Deletion Length and Location. *Human Mutation*, 23: 40-46, 2004
- Marcos, H.B., Libutti S.**, et al., "Neuroendocrine tumors of the pancreas in von Hippel-Lindau disease: spectrum of appearances at CT and MR imaging with histopathologic comparison," *Radiology*, 2002; 225(3):751-8.
- McCue, Kathleen, and Ron Bonn**, *How to Help Children Through a Parent's Serious Illness.* St. Martin's Press, 1994.
- Megerian, CA**, "Hearing Preservation Surgery for small Endolymphatic Sac Tumors in patients with von Hippel- Lindau syndrome," *Otol Neurotol*, 2002; 23:378-387.
- Neumann, H.P.H.**, et al. "Germline Mutations in Non-Syndromic Pheochromocytoma." *New England Journal of Medicine* (2002) 346:1459-1466
- Pacak, K. G. Eisenhofer, and I. Ilias.** Diagnostic imaging of pheochromocytoma. *Frontiers of Hormone Research* 31:107-120, 2004.
- Pacak K. G. Eisenhofer, and H.R. Keiser.** Pheochromocytoma. In L.S. DeGroot, J.L. Jameson (eds) *Textbook of Endocrinology.* 5th edition. Elsevier Science Inc., Philadelphia "in press".
- Price, E. B.**, "Papillary Cystadenoma of the Epididymis." *Arch. Pathol.* 1971 91:456-470.
- Privacy Commission of Canada: Genetic Testing and Privacy** (1992) Ottawa, Canada, ISBN 0-662-58966-1
- Richard, S.**, et al, Pheochromocytoma as the first manifestation of von Hippel-Lindau disease. *Surgery*, 1994, 116: 1076-1081.

- Richard, S.**, et al. La maladie de von Hippel-Lindau: une maladie à impact tissulaire multiple. *Press Méd.*, 1998, 27:1112-1120.
- Richard, S.**, et al. Von Hippel-Lindau disease: recent advances and therapeutic perspectives. *Expert Rev. Anticancer Ther.*, 2003, 3:215-233.
- Richard S, Lindau J, Graff J, Resche F.** Von Hippel-Lindau disease. *Lancet*, 2004, 363:1231-1234.
- Sanflippo P, Troutbeck R, Vandeleur K.** Retinal angioma associated with von Hippel Lindau disease. *Clin Exp Optom* 2003 May;86(3): 187-191.
- Schmidt, D., and H. Neumann,** "Retinal Vascular Hamartoma in von Hippel-Lindau Disease." *Arch. Ophthalmol*, 1995 113:1163-1167.
- Self-Examination of the Testes**, PRR, Inc. 48 South Service Road, Melville, NY 11747 (telephone: 631-777-3800) or email [orderinfo@cancernetwork.com](mailto:orderinfo@cancernetwork.com) or download from [http://www.cancernetwork.com/PatientGuides/Testes\\_Examination.htm](http://www.cancernetwork.com/PatientGuides/Testes_Examination.htm)
- Sgambati, M. T., Stolle, C. A., Choyke, P. L., Walther, M. M., Zbar, B., Linehan, W. M., and Glenn, G. M.** Mosaicism in von Hippel-Lindau Disease: Lessons from Kindreds with Germline Mutations Identified in Offspring with Parents Mosaic for VHL. *Am J Hum Genet*, 66: 84-91, 2000.
- Singh AD, Nouri M, Shields CL, Shields JA, Perez N.** Treatment of retinal capillary hemangioma. *Ophthalmology*. 2002 Oct;109(10):1799-806.
- Singh AD, Shields CL, Shields JA.** von Hippel-Lindau Disease. *Surv Ophthalmol* 2001 Sept-Oct;46(2):117-142
- Steinbach, Novick,** et al., "Treatment of Renal Cell Carcinoma in von Hippel-Lindau Disease: A Multi-Center Study." *Journal of Urology*, June 1995.
- Stolle, C.**, et al, "Improved Detection of Germline Mutations in the von Hippel-Lindau disease tumor-suppressor gene," *Human Mutat*, 1998; 12:417-423
- Testicular Cancer Resource Center**, <http://tcrc.acor.org>. See also Self-Examination... above Von Hippel-Lindau Family Alliance website (information for families, clinicians, researchers) <http://www.vhl.org>
- Walther MM, Reiter R, Keiser HR, Choyke PL, Venzon D, Hurley K, Gnarra JR, Reynolds JC, Glenn GM, Zbar B, Linehan WM.** Clinical and genetic characterization of pheochromocytoma in von Hippel-Lindau families: comparison with sporadic pheochromocytoma gives insight into natural history of pheochromocytoma. *J Urol*. 1999 Sep;162(3 Pt 1):659-64.
- Walther, MM., Herring, J., Choyke, P. L., and Linehan, W. M.** Laparoscopic partial adrenalectomy in patients with hereditary forms of pheochromocytoma. *J Urol*, 164: 14-17, 2000.
- Walther, MM.** New therapeutic and surgical approaches for sporadic and hereditary pheochromocytoma. *Ann N Y Acad Sci*. 2002 Sep;970:41-53. Review. PMID: 12381540
- Walther, MM.**, et al., "Parenchymal Sparing Surgery in patients with hereditary renal cell carcinoma." *J. Urology* 1995 153:913-916.
- Wanebo, J. E.**, et al., "The natural history of hemangioblastomas of the central nervous system in patients with von Hippel-Lindau disease," *J. Neurosurg*, 2003, 98:82-94
- Welch, R. B.**, "Von Hippel-Lindau Disease: The Recognition and Treatment of Early Angiomatosis Retinae and the use of Cryosurgery as an Adjunct to Therapy." *Trans. Am. Ophthalmol. Soc.* 1970 68:367-424.

**Willett, Walter C.**, *Eat, Drink, and Be Healthy*, copyright 2001, Simon & Schuster. Pyramid developed by the Harvard School of Public Health, [www.hsph.harvard.edu](http://www.hsph.harvard.edu) (copyright 2004 President and Fellows of Harvard College).

**Yang H, Kaelin WG Jr.**, et al., "Analysis of von Hippel-Lindau hereditary cancer syndrome: Implications of oxygen sensing." *Methods Enzymol.* 2004; 381:320-335

**Zbar, Berton**, Chief, Frederick Cancer Research Facility, Role of the National Cancer Institute in kidney cancer research <http://web.ncifcrf.gov/research/kidney/bassci.html>

## Preparado por

Miembros de la Alianza de Familias VHL – Edita **Joyce Wilcox Graff** con la valiosa ayuda de

**Lloyd M. Aiello**, M.D., Beetham Eye Institute, Joslin Diabetes Center, Boston, Massachusetts

**Lloyd P. Aiello**, M.D., Ph.D., Beetham Eye Institute, Joslin Diabetes Center, Boston, Mass.

**Lewis S. Blevins, Jr.**, M.D., Endocrinology, Vanderbilt University, Nashville, Tennessee

**Michael Brown**, O.D., Veterans Administration, Huntsville, Alabama

**Jerry D. Cavallerano**, Ph.D., Optometry, Joslin Diabetes Center, Boston, Massachusetts

**Emily Y. Chew**, M.D., Ophthalmology, National Eye Institute, Bethesda, Maryland

**Daniel Choo**, M.D., Otolaryngology, Children's Hospital Medical Center, Cincinnati, Ohio

**Debra L. Collins**, M.S., Department of Genetics, University of Kansas Medical Center, Kansas City

**Graeme Eisenhofer**, Ph.D., Endocrinology, U.S. National Institutes of Health, Bethesda, Maryland

**Yasser El-Sayed**, M.D., Obstetrics, Stanford University Medical Center, Palo Alto, California

**Joal Fischer**, M.D. and **Tina B. Farney**, SupportWorks, Charlotte, North Carolina

**Vincent Giovannucci**, O.D., medical cartoonist, Auburn, Massachusetts

**Gladys M. Glenn**, M.D., Ph.D., Cancer Epidemiology and Genetics, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland

**Michael B. Gorin**, M.D., Ophthalmology, University of Pittsburgh, Pennsylvania

**Jane Green**, M.S., Ph.D., Community Medicine, Health Sciences Center, St. John's, Newfoundland, Canada

**David Gross**, M.D., Endocrinology, Hadassah Hospital, Jerusalem, Israel

**Pascal Hammel**, M.D., Gastroenterology, Hôpital Beaujon, Clichy, France

**Yujen Edward Hsia**, M.D., Medical Genetics, retired, Honolulu, Hawaii

**Howard Hughes Medical Institute**, Chevy Chase, Maryland

**G. P. James**, M.S., Medical writer, and Frank James, Illustrator, Springfield, Ohio

**William G. Kaelin, Jr.**, Genetics, Dana-Farber Cancer Institute, Boston, Massachusetts

**Jeffrey Kim**, M.D., Neurotology, National Institute of Neurological Disorders and Stroke, Bethesda, Maryland

**James M. Lamiell**, M.D., Clinical Investigation Regulatory Office, AMEDDC&S, Fort Sam Houston, Texas

**Jacques W. M. Lenders**, M.D., Internal Medicine, St. Radboud University Hospital, Nymegen, the Netherlands

- Richard Alan Lewis, M.D., M.S.**, Ophthalmology, Pediatrics and Genetics, Cullen Eye Institute, Baylor College of Medicine, Houston, Texas
- John Libertino, M.D.**, Urology, Lahey Clinic, Burlington, Massachusetts
- Steven K. Libutti, M.D.**, Endocrinology, National Cancer Institute, Bethesda, Maryland
- W. Marston Linehan**, Chief, Urologic Oncology, National Cancer Institute, Bethesda, Maryland
- Cornelius J. M. Lips, M.D.**, Department of Internal Medicine, University Hospital, Utrecht, the Netherlands.
- Joseph A. Locala, M.D.**, Psychiatry and Psychology, Cleveland Clinic Foundation, Cleveland, Ohio
- Russell R. Lonser, M.D.**, Surgical Neurology Branch, National Institute of Neurological Disorders and Stroke, Bethesda, Maryland
- Eamonn R. Maher, M.D.**, Medical Genetics, University of Birmingham, Birmingham, England, U.K.
- Virginia V. Michels, M.D.**, Chair, Department of Medical Genetics, Mayo Clinic, Rochester, Minnesota
- Haring J.W. Nauta, M.D., Ph.D.**, Neurosurgery, University of Texas, Galveston, Texas
- Hartmut P. H. Neumann, M.D.**, Department of Nephrology, Albert-Ludwigs University, Freiburg, Germany, and the VHL Study Group in Germany
- Andrew Novick, M.D.**, Urology, Cleveland Clinic Foundation, Cleveland, Ohio
- Edward H. Oldfield, M.D.**, Surgical Neurology Branch, National Institute of Neurological Disorders and Stroke, Bethesda, Maryland
- The Illustration Studios of Stansbury**, Ronsaville, Wood
- Stéphane Richard, M.D., Ph.D.**, Oncogenetics, Faculté de Médecine, Paris-Sud and Bicêtre Hospital, Le Kremlin- Bicêtre, France, and the International French-Speaking VHL Study Group
- Armand Rodriguez, M.D.**, Internal Medicine, Fort Lauderdale, Florida
- R. Neil Schimke, M.D., Ph.D.**, Endocrinology and Genetics, University of Kansas Medical Center, Kansas City, Kansas
- Taro Shuin, M.D.**, Urology, Kochi Medical School, Kochi, Japan
- McClellan M. Walther, M.D.**, Urologic Oncology, National Cancer Institute, Bethesda, Maryland
- Robert B. Welch, M.D.**, Emeritus Professor of Ophthalmology, Johns Hopkins University School of Medicine and Greater Baltimore Medical Center, Baltimore, Maryland
- Gary L. Wood, Psy.D.**, Psychology, Wood and Associates, Tampa, Florida
- Berton Zbar, M.D.**, Chief, Laboratory of Immunobiology, National Cancer Institute, Frederick Cancer Research and Development Center, Frederick, Maryland

## Hazte socio o colabora con la Alianza

Si deseas colaborar con la Alianza Española de von Hippel-Lindau, rellena el siguiente cuestionario. Puedes remitírnoslo por correo certificado a:

**ALIANZA ESPAÑOLA DE FAMILIAS DE VON HIPPEL LINDAU (A.E.F.-V.H.L.)**  
 Centro Cívico Rogelio Soto - apartado nº 5  
 Calle Campoamor, 93-95. 08204 Sabadell- Barcelona

O por correo electrónico a cualquiera de estas direcciones:

[alianzavhl@alianzavhl.org](mailto:alianzavhl@alianzavhl.org), [presidenta@alianzavhl.org](mailto:presidenta@alianzavhl.org)

Nombre y apellidos:		<input type="text"/>	
DNI:	<input type="text"/>	Fecha de nacimiento:	<input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/>
Dirección:		<input type="text"/>	
Código postal:	<input type="text"/>	Población:	<input type="text"/>
Provincia:	<input type="text"/>		
Teléfono de contacto:	<input type="text"/>	E-mail:	<input type="text"/>
<input type="checkbox"/> Afectado	<input type="checkbox"/> Familiar	<input type="checkbox"/> Amigo	Otros: <input type="text"/>
<input type="checkbox"/> Deseo contactar con otras personas con VHL (rellenar en caso de afectado)			
<input type="checkbox"/> En caso de que se necesiten afectados de VHL para estudios o investigaciones, deseo recibir información para posible colaboración			
<b>Deseo colaborar</b>			
<input type="checkbox"/>	Quiero ser socio: 36 € cuota mínima anual, importes superiores:		<input type="text"/> Euros
<input type="checkbox"/>	Ayuda, donativos y otros		<input type="text"/> Euros
<b>Opciones de pago</b>			
<input type="checkbox"/>	Talón a nombre de ALIANZA ESPAÑOLA DE FAMILIAS DE VON HIPPEL LINDAU		
<input type="checkbox"/>	Transferencia bancaria a nombre de ALIANZA ESPAÑOLA DE FAMILIAS DE VON HIPPEL LINDAU, Cuenta corriente en <b>Cajamar 3058 -0540-13-2720001102</b>		

Domiciliación (especificar Nombre, apellidos y domicilio):

Titular de la cuenta:

Dirección:

Localidad:

Código postal:

Teléfono:

Datos bancarios:

Firma del titular:

### Importante:

- En caso de transferencia o ingreso en efectivo en nuestra cuenta, especificad en "Concepto" vuestros datos personales, para saber a quién corresponde y poder gestionar la afiliación.
- Exceptuando la primera cuota de socio - que se cobrara en el momento de la inscripción -, los años sucesivos se deberá efectuar el pago en los primeros dos meses del año, con el fin de elaborar los presupuestos y posibles actividades del año.

## Índice alfabético

Análisis de ADN .....	72
Angiomas, hemangioblastomas, quistes y tumores .....	19
Aparato reproductor .....	33
Aparato reproductor femenino .....	35
Aparato reproductor masculino .....	33
Apoyo familiar .....	59
Atleta VHL .....	61
Avances hacia la curación .....	50
Banco de tejidos VHL .....	77
Cómo se contrae la enfermedad de VHL .....	22
Derechos y deberes de los pacientes en España .....	15
Diagnóstico precoz .....	23
Diagnóstico, tratamiento e investigación .....	46
Embarazo .....	36
Encéfalo y médula espinal .....	28
Especialistas de referencia en España .....	75
Glándulas suprarrenales .....	38
Historia de la Alianza Española de Familias de VHL .....	8
Investigación genética y VHL .....	47
Lo que puede preguntar a su médico .....	60
Manifestaciones comunes de VHL .....	65
Modelo de protocolo de seguimiento .....	62
Oído interno .....	32
Páncreas .....	43
Pirámide nutricional de la salud .....	55
Posibles manifestaciones de VHL .....	27
Preparación para la recogida de orina de 24 horas .....	71
Preparación para los análisis de sangre .....	70
Preparación para pruebas de feocromocitoma .....	67
Preparado por .....	95
Qué es el cáncer .....	21
Qué es la enfermedad de VHL .....	18
Radiocirugía estereotáxica .....	29
Recomendaciones generales de tratamiento .....	65
Recomendaciones generales para las revisiones periódicas .....	25
Referencias .....	91
Riñón .....	40
Terminología médica .....	85
Vivir bien con VHL .....	53
Vivir sabiendo .....	57

### VHL Family Alliance

Thomas D. Rodenberg, Esq., Presidente del Equipo de Dirección  
Joyce Wilcox Graff, M.A., Directora ejecutiva

#### Equipo de Dirección:

Altheada L. Johnson, M.S., R.D.

Eric I. Lipp

Thomas A. Lusk

Robert E. Schoenhals

Joseph M. Verdi, Ph.D.

Bruce S. Weinberg, J.D.

Clenton G. Winford II, Ph.D.

#### Consejo de afiliados internacionales:

Gerhard Alsmeier, Germany

Gilles Bohlinger, France

Gilles Brunet, France

Kan Gong, M.D., P.R.China

Myriam Gorospe, Ph.D., Maryland, USA

M. Luisa Guerra, Italy

Vibeke & Richard Harbud, Denmark

Chris Hendrickx, Belgium

Pierre Jacomet, Chile & Latin America

Valerie & Jon Johnson, New Zealand

Jennifer Kingston, Australia

Susan Lamb, Canada

Jesusa Martínez Gómez, España

Jill Shields, Canada

M. Shinkai, Japan

Helga Süli-Vargha, Ph.D., Hungary

Hélène Sultan, France

Hanako Suzuki, Japan

Erika Trutmann, Switzerland

Paul & Gay Verco, Australia

Karina Villar, M.D., Spain

Michael Walker, Australia

Mary Weetman, M.S., United

Kingdom



#### VHL Family Alliance - Alianza Familiar VHL

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

Teléfono y correo en español

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)

#### Chile

Pierre Jacomet, Director  
Alianza familiar VHL - Chile

[chile@vhl.org](mailto:chile@vhl.org)

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

#### España

Karina Villar Gómez de las Heras, M.D.

Alianza española de familias  
de von Hippel-Lindau

[alianzavhl@alianzavhl.org](mailto:alianzavhl@alianzavhl.org)

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





**El manual VHL ha sido elaborado por la Alianza de Familias VHL, con la valiosa colaboración de médicos especialistas implicados en el seguimiento, tratamiento e investigación de la enfermedad a nivel internacional.**

**La presente edición impresa en castellano ha sido subvencionada por la Consejería de Sanidad de la Junta de Comunidades de Castilla-La Mancha**



**Castilla-La Mancha**