



REVISTA ESPAÑOLA DE
Patología

www.elsevier.es/patologia



ARTÍCULO BREVE

Análisis genético en una familia con síndrome de Von Hippel-Lindau

Aránzazu Lafuente-Sanchis^{a,*}, José M. Cuevas^b, Pilar Alemany^c,
Antonio Cremades^c y Ángel Zúñiga^a

^a Servicio de Biología Molecular, Hospital Universitario de la Ribera, Alzira, Valencia, España

^b Servicio de Oncología, Hospital Universitario de la Ribera, Alzira, Valencia, España

^c Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Universitario de la Ribera, Alzira, Valencia, España

Recibido el 10 de noviembre de 2015; aceptado el 12 de diciembre de 2015

PALABRAS CLAVE

Síndrome de Von Hippel-Lindau;
Análisis genético;
Relación
genotipo-fenotipo

KEYWORDS

Von Hippel-Lindau
syndrome;
Genetic analysis;
Genotype-phenotype
relationship

Resumen El síndrome de Von Hippel-Lindau (VHL) es una enfermedad hereditaria autosómica dominante asociada a mutaciones en el gen supresor de tumores VHL localizado en el cromosoma 3p25. El VHL se caracteriza por el desarrollo de múltiples tumores malignos y benignos en el sistema nervioso central y órganos internos, incluyendo el hígado, el páncreas y la glándula adrenal. Actualmente se conocen más de 823 mutaciones distintas del gen VHL. En el presente estudio describimos el caso clínico de una familia afecta por VHL tratada en el Hospital Universitario de la Ribera y los resultados del análisis genético de 3 de sus miembros, permitiendo identificar como causa de la enfermedad a la mutación R167G en el exón 3 del gen VHL.

© 2016 Sociedad Española de Anatomía Patológica. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Genetic analysis of a family with Von Hippel-Lindau syndrome

Abstract Von Hippel-Lindau syndrome (VHL) is an autosomal dominant inherited disease associated with mutations in the VHL tumour suppressor gene located on chromosome 3p25. VHL is characterized by the development of multiple malignant and benign tumours in the central nervous system and internal organs, including liver, pancreas and the adrenal gland. More than 823 different mutations of the VHL gene have currently been identified. In the present study we describe the case of a family affected by VHL treated at the University Hospital of La Ribera

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: alafuente@hospital-ribera.com (A. Lafuente-Sanchis).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.patol.2015.12.004>

1699-8855/© 2016 Sociedad Española de Anatomía Patológica. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

and the results of the genetic analysis of three relatives, identifying the mutation R167G in exon 3 of VHL gene as the cause of VHL syndrome in this family.

© 2016 Sociedad Española de Anatomía Patológica. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

El síndrome de Von-Hippel Lindau (VHL) (OMIM 193300) es una enfermedad hereditaria autosómica dominante que afecta a 1/36.000 nacidos y que es causada por diferentes mutaciones en el gen VHL, situado en el brazo corto del cromosoma 3 (3p25.3)¹. Este gen codifica a la proteína VHL que actúa como supresora de tumores a través de la activación del factor inducible por hipoxia (HIF-1), el cual regula la expresión de factores angiogénicos y mitóticos, tales como el factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF), la cadena beta del factor de crecimiento plaquetario (PDGF- β), la eritropoyetina y el factor de crecimiento transformante². La pérdida de la funcionalidad de la proteína VHL origina una desregulación de la actividad de HIF-1, mediada por el aumento en los niveles de VEGF o PDGF- β , que origina una regulación patogénica de la angiogénesis contribuyendo a la tumorigénesis^{2,3}.

Los pacientes portadores de mutaciones en VHL en línea germinal presentan un riesgo elevado de desarrollo de múltiples tumores malignos y benignos en el sistema nervioso central y órganos internos⁴, ya que una alteración de la segunda copia del gen en una sola célula ya es capaz de iniciar el crecimiento neoplásico en los tejidos⁵, presentando más del 90% de estos pacientes síntomas clínicos de la enfermedad antes de los 65 años⁶. En el sistema nervioso central las lesiones más frecuentes son los hemangioblastomas craneoespinales y retinianos, los astrocitomas y los tumores del saco endolinfático². Mientras, en los órganos internos pueden presentarse feocromocitomas, tumores y quistes de los islotes pancreáticos y renales, y cistoadenomas papilares de epidídimo en el hombre y de ligamento ancho en la mujer². Los angiomas retinianos múltiples y los hemangioblastomas son los síntomas de primera aparición de la enfermedad, ocurriendo en aproximadamente el 80% de los pacientes, siendo sin embargo la metástasis producida por el carcinoma renal la primera causa de muerte, seguida del hemangioblastoma cuyo crecimiento o hemorragia puede resultar en daño neurológico y la muerte^{5,7}. El riesgo de padecer carcinoma renal en pacientes portadores de mutaciones en VHL es de un 70% a los 60 años. Sin embargo, la localización de los tumores, la severidad y la diversidad de la enfermedad, así como la edad de aparición de los primeros síntomas, varía considerablemente de unos individuos a otros⁶, lo que supone un retraso en la detección de la enfermedad en muchos de los pacientes portadores de mutaciones en el gen VHL.

Clínicamente la enfermedad se clasifica en 4 subtipos dependiendo de la presencia de feocromocitomas y de carcinoma renal. El tipo 1 no se asocia con feocromocitomas, y el tipo 2 se asocia con feocromocitomas, con hemangioblastomas y con baja incidencia (2A) o alta (2B) de tumores pancreáticos y carcinomas renales^{8,9}. Por su parte, el subtipo 2C se caracteriza por presentar solo feocromocitomas^{8,9}.

Actualmente, basándose en el análisis de más de 300 familias afectadas por esta enfermedad, más de 823 mutaciones distintas han sido detectadas y registradas en la Base de datos universal de mutaciones en VHL (*Human gene mutation database*, www.hgmd.org) con aproximadamente un 20% de ellas ocurriendo *de novo* sin un padre afecto^{6,10}.

Existe un gran espectro de mutaciones del gen VHL incluyendo mutaciones patogénicas y polimorfismos, siendo el más común de estos últimos la mutación p.Pro25Leu con una prevalencia de aproximadamente el 0,5%¹¹. Las mutaciones patogénicas más comunes ocurren en los exones 1 y 3 del gen, habiendo sido algunas de ellas relacionadas con ciertas características clínicas, como las mutaciones en el codón 167 del exón 3 (p.Tyr98His, p.Ser111Cys, p.Arg161Gln, p.Leu178Gln y p.Leu188Val) asociadas a un alto riesgo de desarrollo de feocromocitomas, o la mutación *missense* p.Pro81Ser asociada a alto riesgo de carcinoma renal y hemangioblastomas⁵. Por otra parte, la mutación p.Pro86Leu ha sido asociada a familias con VHL tipo 1, la p.Tyr112His al tipo 2A y la Ser68Trp y p.Val84Leu al tipo 2C⁵.

Dada la gravedad del VHL, una detección precoz de la enfermedad mediante análisis molecular del gen VHL en los individuos más jóvenes de familias afectas es de primordial importancia para llevar a cabo unas adecuadas medidas de seguimiento en los pacientes portadores. En el presente estudio describimos el caso clínico de una familia afectada por VHL atendida en el Hospital de la Ribera (Alzira) y los resultados del análisis genético de 3 de sus miembros.

Descripción del caso clínico

Presentamos el caso clínico de una familia que es valorada en el servicio de Oncología del Hospital Universitario de la Ribera por padecer el síndrome de VHL. La primera paciente fue operada en el año 1982 de un hemangioblastoma en cerebelo, y en 1987 fue intervenida de quemodectoma en cuerpo carotídeo. En el año 2006 fue operada de nuevo por un hemangioblastoma en la unión bulbomedular. Posteriormente, en el año 2009, sufrió una intervención por neoplasia de páncreas y un feocromocitoma, y en 2011 fue operada nuevamente para la resección de un hemangioblastoma cerebeloso (fig. 1). Actualmente está controlada en el servicio de Urología del Hospital por poliquistosis renal. Además presenta parestesias en dedos de los pies y es portadora de una válvula ventricular por hidrocefalia. Como síntomas residuales presenta nistagmo horizontal, incoordinación en la marcha, diplopía en posición primaria y mirada lateral. En cuanto al segundo miembro de la familia afecto de VHL, hermano de la paciente anterior, fue intervenido de un tumor neuroendocrino pancreático de bajo grado de malignidad a los 10 años de edad, y posteriormente ha sido intervenido en múltiples ocasiones por hemangioblastomas. La madre de

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/5716616>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/5716616>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)