

Una patología cancerosa para toda la vida, que afecta a 1.200 personas en España

La enfermedad rara de Von Hippel-Lindau

La enfermedad de von Hippel-Lindau es una patología congénita y hereditaria que se caracteriza por la aparición de tumores cerebelosos y retinianos, así como otros entre los que se encuentran quistes y tumores pancreáticos, renales o del oído interno. Hasta el momento no hay tratamiento curativo pero es muy importante la detección a tiempo para poder tratarlos adecuadamente y que se realice una prevención para evitar o retrasar las incapacidades, minusvalías y muertes prematuras típicas de esta grave enfermedad crónica. Por ello pacientes y familiares con la enfermedad de Von Hippel Lindau reivindican que se acrediten los especialistas de referencia en España.

Textos: Noelia Calvo



La enfermedad de von Hippel-Lindau es una patología congénita y hereditaria que se caracteriza por la aparición de tumores cerebelosos y retinianos, así como otros entre los que se encuentran quistes y tumores pancreáticos, renales o del oído interno. Por todo esto, y aun cuando los tumores cerebelosos y retinianos son benignos, está clasificada como *enfermedad cancerosa familiar*. La incidencia de la enfermedad es de aproximadamente 1 por 36.000 nacimientos y en España se estima que estén afectados cerca de 1.200 personas. Sin embargo, al ser

poco conocida por los médicos en muchas ocasiones pasan años desde que se dan las primeras manifestaciones y al ser poco conocida por los médicos se tarda en poner nombre a esta enfermedad rara.

En este contexto, la Alianza de Familias de von Hippel-Lindau (AE-FVHL) celebró la II Jornada Nacional de la Patología von Hippel-Lindau en la sede de la Organización Médica Colegial. El encuentro estuvo dirigido a médicos y otros profesionales sanitarios interesados (enfermeros, trabaja-

dores sociales, etc.) así como afectados, familiares y amigos. El objetivo fue profundizar más en esta enfermedad y promover la prevención como base fundamental del tratamiento, cuya detección temprana es vital para reducir discapacidades y muertes prematuras.

“Nuestra principal reivindicación, por la que nos hemos dirigido en varias ocasiones a las diferentes Consejerías de Sanidad de toda España y al Ministerio de Sanidad y Política Social el año pasado, es que se reconozcan y acrediten como médicos de referen-



Uno de los grandes problemas de esta enfermedad, es la dificultad en el diagnóstico, ya que no es conocida por muchos médicos.

así que la respuesta del sistema inmune ante la aparición natural de mutaciones celulares se ve mermada. Sin embargo, en muchos pacientes diagnosticados clínicamente, la mutación cromosómica que permitió la aparición de la enfermedad permanece sin identificar durante años.

A diferencia de otras enfermedades raras que reclaman ayuda para conseguir los llamados “medicamentos huérfanos”, la AEFVHL puntualiza que en “en nuestro caso no pedimos ni siquiera esto, porque no hay tratamiento curativo de momento. Nos quedamos en un paso anterior: pedimos que se detecten a tiempo los tumores, para poder tratarlos adecuadamente. Que se realice una adecuada prevención secundaria: el seguimiento integral de los posibles órganos afectados, para evitar o retrasar en lo posible las incapacidades, minusvalías y muertes prematuras típicas de esta grave enfermedad crónica”.

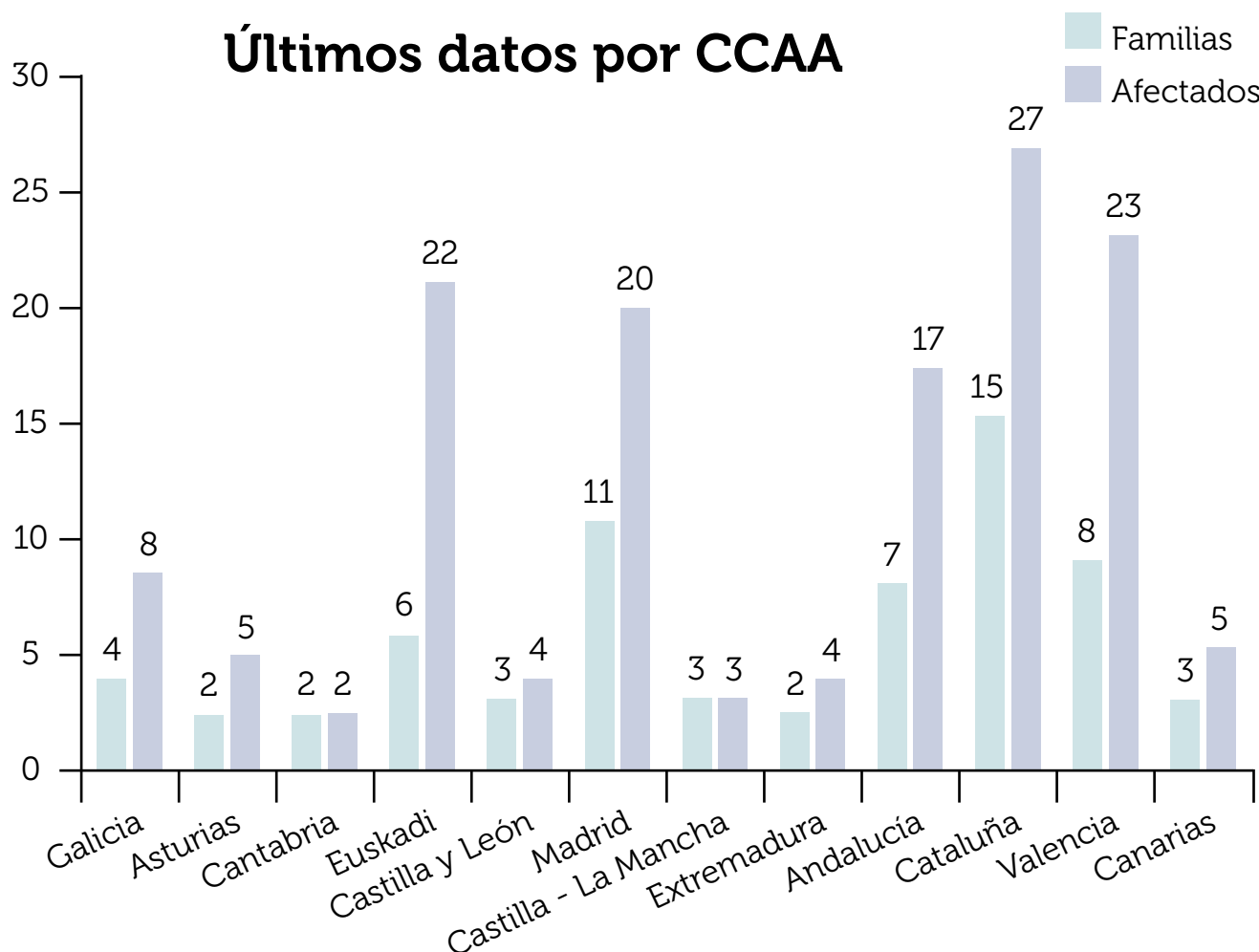
Desde hace poco tiempo ha comenzado a funcionar el Registro de Enfermedades Raras del ISCIII, pero para la AEFVHL no es suficiente ya que es el propio paciente el que decide o no registrarse, por lo que las cifras serán siempre inferiores a las reales. “Desde la Alianza Española de Familias de von Hippel-Lindau llevamos un registro numérico y por C.C.A.A. de las familias que se ponen en contacto con nosotros. Nuestras cifras - a fecha de noviembre de 2009 - son 68 familias y 143 afectados en toda España. Sin embargo, hay mucha gente que no tiene acceso a Internet, la cual es hasta ahora nuestra mayor fuente de contactos”, señala la presidenta de la asociación.

cia a aquellos que conocen la enfermedad, que realizan el seguimiento recomendado por especialistas a nivel internacional y tienen experiencia por estar ya tratando pacientes desde hace años. Es un protocolo consensuado que ha demostrado que funciona excelentemente a la hora de detectar precozmente los tumores. Hasta el momento no lo hemos conseguido, y dependiendo de la comunidad autónoma, los afectados son derivados a estos médicos desde su servicio de salud, o han de costearse las consultas y los tratamientos”, explica Jesusa Mar-

teñez Gomez, presidenta de la Alianza Española de Familias de Von Hippel-Lindau (AEFVHL).

Los avances en citogenética de los últimos años han demostrado que el cáncer es una enfermedad genética. La enfermedad de von Hippel-Lindau es de herencia dominante, y la mutación cromosómica que más frecuentemente se ha visto asociada a la enfermedad, se encuentra en el cromosoma 3, en la posición 3p25-26, provocando la desaparición de un gen supresor de tumores y facilitando

Últimos datos por CCAA



Dificultad en el diagnóstico

Uno de los grandes problemas es la dificultad en el diagnóstico ya que no es conocida por muchos médicos. “Se



sospecha que es incluso más frecuente pero, debido al desconocimiento de la misma, está infradiagnosticada. Actualmente se dispone de un test genético bastante fiable, a partir de una muestra de sangre del individuo”, señala la Dra. Karina Villar, vicepresidenta de la Alianza Española de Familias de Von Hippel-Lindau.

“La gran dificultad para el diagnóstico surge cuando el paciente es el primer caso de la enfermedad dentro de la familia. Es lo que se conoce como mutación “de novo”. Las primeras manifestaciones de la enfermedad pueden darse a cualquier edad, habitualmente con síntomas neurológicos o defectos del campo visual (escotomas). A nivel cerebeloso, cuando el tumor ha alcanzado un tamaño que compromete el tejido circundante, comienza la sintomatología, consistente en cefaleas diarias, náuseas, vómitos y

alteraciones del equilibrio evidenciables en la exploración neurológica. Los hemangioblastomas retinianos llegan a alcanzar gran tamaño, produciendo desprendimientos de retina y en ocasiones hemorragias, con la consiguiente pérdida de visión. En cualquier caso, estos tumores, aun pequeños, van disminuyendo la visión conforme crecen”, señala la Dra. Karina Villar, vicepresidenta de la Alianza Española de Familias de Von Hippel-Lindau.

Asimismo, el Dr. José María campos, neurocirujano de la Fundación Jiménez Díaz. “es muy importante el estudio molecular y comenzarlo desde pequeños. El 20% de los niños que se hicieron el estudio ya tenía afecciones pulmonares”.

Otro de los grandes problemas es el cáncer renal, que aparece alrededor de los 30 años. En muchas ocasiones es

La Alianza Española de Familias de VHL.



La Alianza Española de Familias de VHL nació en el año 2001 bajo el auspicio de la VHLFA (VHL Family Alliance), con el objetivo principal de difundir el conocimiento de la enfermedad en España, entre los afectados y sus médicos, para facilitar la prevención de las complicaciones derivadas de un mal seguimiento y evitando discapacidades tempranas e incluso la muerte.

Realizamos reuniones con periodicidad anual. Estas reuniones tienen una parte pública, con la participación de médicos especialistas que nos hablan de sus conocimientos sobre la enfermedad. Está abierta a todo aquel que quiera asistir.

La VHLFA fue creada en Estados Unidos en los años 60 por familias afectadas, y pronto comenzó a colaborar con médicos con los mismos fines que tenemos en la Alianza Española. Promueve múltiples actividades informativas y de investigación a nivel mundial, organiza eventos con fines recaudatorios y beca anualmente a grupos de investigadores que estén realizando su labor en el campo de la enfermedad de von Hippel-Lindau. Gran parte de su actividad es desarrollada por voluntarios. Se ha ido extendiendo por todo el mundo en los últimos años y ya existen asociaciones hermanas en muchos países.

En colaboración con el Banco de Tejidos de Enfermedades del Desarrollo de la Universidad de Maryland, estableció un Banco de Tejidos de VHL en 1995, donde se guardan todas las muestras de tejido donadas por pacientes con VHL hasta que puedan ser utilizadas en proyectos de investigación. La dirección de su página web es www.vhl.org. Como parte del apoyo que brinda a los afectados, dispone también de un foro de correo electrónico.

También en Europa médicos interesados en el tema han creado grupos de estudio de la enfermedad. El objetivo principal del tratamiento es conseguir inhibir la angiogénesis, implicada tanto en la aparición de los tumores benignos como de los malignos, y a nivel molecular se investiga sobre el factor de crecimiento endotelial. Durante los últimos años, la investigación del cáncer ha dado pasos de gigante, y actualmente en Estados Unidos se están ensayando tratamientos con fármacos inhibidores de la angiogénesis, con resultados provisionales prometedores.

Actualmente nuestra asociación mantiene estrecho contacto con varios médicos especialistas, destacados por su interés particular en esta patología, en diferentes puntos de la geografía española.

Conscientes de la importancia del seguimiento, estos médicos se han ofrecido a colaborar no sólo con la asociación sino también a nivel particular, atendiendo a los afectados que lo precisen sin importar su lugar de procedencia. Nuestro objetivo en este sentido es conseguir que las autoridades sanitarias les reconozcan como médicos de referencia en la enfermedad de von Hippel-Lindau, y se facilite la asistencia sanitaria desde la comunidad autónoma de residencia. Cabe destacar a los siguientes:

Dr. José María de Campos Gutiérrez. Servicio de Neurocirugía – Fundación Jiménez Díaz, Madrid

Dr. Ignacio Blanco Guillermo. Unitat de Consell Genètic - Hospital Duran y Reynals-L'Hospitalet – Barcelona.

Dr. José García-Arumí. Jefe del Sº Oftalmología – H. Valle de Hebrón – Barcelona.

Dr. Luis Martínez-Piñeiro. Jefe de la Unidad de Urología, H. Infanta Sofía, Madrid.

PARA MÁS INFORMACIÓN:

alianzavhl@hotmail.com

www.alianzavhl.org

Tel: 93 712 39 89
616 05 05 14 - 607 68 07 59

En primera persona..... LA HISTORIA INTERMINABLE

Me llamo **Jesusa Martínez** y tengo VHL. En mi caso he heredado esta enfermedad por vía materna, **siendo yo y mis tres hermanos afectados la cuarta generación** en convivir con esta dura situación. Nuestros antecedentes son tan claros, que me parece una verdadera vergüenza para la profesión medica las dudas que tuvieron en sus inicios para diagnosticarlo.

Érase una vez el comienzo de una pesadilla.... Todo comenzó a principios del siglo XX, **mi bisabuela fallecía con 32 años** de un cáncer de vientre, dejando varios hijos que como si tuvieran una maldición fueron falleciendo muy jóvenes de diversos canceres y tumores en la cabeza. Uno de estos niños era **mi abuelo**, que desde muy pequeño tenía perdida la visión de un ojo, achacado a un fuerte golpe en la cabeza. Pero desgraciadamente, **con menos de 35 años**, mientras trabajaba se quejó de fuertes dolores de cabeza fue ingresado de urgencias en el Hospital de Valdecilla (Santander) y después de dos operaciones en menos de un mes fallecía sin salir del hospital. A estas alturas, para cualquier persona sería un caso evidente...

Pocos años después del fallecimiento de mi abuelo, **de los cuatro hijos** que dejo, el tiempo demostró que **3** estaban afectados. **Uno de los más pequeños** empezó a tener síntomas y a los 16 años fue operado de un tumor en la cabeza ,aunque salio bien de la operación y tenía pérdidas visuales, de repente **con 19 años tuvo un derrame cerebral y falleció** no tengo comentarios.....

Pasaron los años, y **otros nietos de mi bisabuela fueron falleciendo de síntomas parecidos, la mayoría menores de 35 años.**

Y llegaron los años 70, cuando

empezaron las primeras operaciones de cerebelo de **mi madre**, en total **4 falleciendo** en la última **con 49 años** siendo solo controlada por el neurocirujano, menos mal, y su oculista .Pruebas de seguimiento, análisis de ADN.... Para qué realizar.....control a sus hijos pues tenía 7, de los cuales con el tiempo se vio que 4 estaban afectados. En palabras de un neurocirujano que la llevó en su día, mejor no preocuparse, que cuando tuviéramos síntomas ya nos tratarían, para qué agobiarse.....

Y llegaron los años 80. Y el lobo comenzó a aparecer.Yo era la mayor de todos los hijos y **a los 12 años mientras jugaba me di cuenta que no veía nada en la parte superior de mi ojo derecho. Comenzó la peregrinación por diversos oculistas que sin atreverse a realizar ningún tratamiento comentaban “Todo sigue igual vuelva en 6 meses”.** Así pasaron varios años de **consultas en consultas tanto públicas como privadas.** Hasta que, por decirlo de alguna manera tuvimos un golpe de suerte. Un hermano de mi madre empezó a tener problemas visuales y el oculista al que acudió le diagnostico angiomas de VHL, mostró interés y al enterarse que tenía varios sobrinos con problemas nos cito en su consulta. Para entonces, a mis 14 años ya tenía perdida la visión de ese ojo. Desde ese momento éramos controlados en el Hospital Vall d’Hebrón, Barcelona, para poder tener revisiones como mínimo anuales para que a ninguno de mis hermanos llegaran a un caso tan extremo como el mío. La situación era trágica, hay que tener en cuenta que con mis 14 años era la mayor de 12 hermanos y sobrinos en riesgo. Y no exagero, con lo de extremo, pues **con 16 años**

me localizaron otro angioma justo encima del nervio óptico en el único ojo con el que veía. Lo cual necesitaba tratarse para no acabar como el otro pero sabiendo que al tratarlo iría perdiendo visión. **Y efectivamente he perdido visión: actualmente a mis 41 años solo tengo un 1%.** Pero si tenemos en cuenta que esta pérdida ha sido en más de 25 años, tengo que reconocer que mis oftalmólogos han realizado un verdadero milagro.

Pero aquí no termina la historia, ya me gustaría. En el año 85, mi **hermano Paco** con 16 años empieza a tener vértigos y mareos, aun con todos los antecedentes tardan unos 6 meses en operarle del tumor en la cabeza y aunque la operación es un éxito, menos de 24 horas después de ser operado entra en coma y... ¡ay, sorpresa! tiene que ser operado de urgencia pero en el hospital no hay en esos momentos ningún neurocirujano de guardia y tienen que esperar que llegue alguno. No sale del coma y fallece unos 15 días después. **Mi tío Fermín** en el año 91 aunque está diagnosticado de angiomas de retina y no tiene ningún otro control que el de su oculista, comienza con vértigos y mareos, le ingresan y sorpresa además del tumor de la cabeza le localizan un carcinoma de 5 cm., en el riñón. “Chicos... a correr. Quitemos ese riñón y crucemos los dedos no tenga metástasis”. Tiene “suerte”, se recupera de la operación del riñón es operado de la cabeza y a casita. Pero se le acaba la suerte cuando en el 2001 tiene que volver a ser operado de otro tumor en el cerebelo y fallece por complicaciones en el postoperatorio.

Uno de los cambios más importantes y que nos dio un gran alivio, fue

poder realizar los análisis de ADN a toda nuestra familia, lo sorprendente es que no nos lo propuso ninguno de los médicos que atendía en aquel entonces a los que teníamos en clínica. Esta posibilidad surgió a través de un endocrino del Hospital de Bellvitge, Barcelona, y que llevaba a una hermana de mi madre por otros temas, pues ella resultó ser la única de los hermanos que no estaba afectada.

En estos dos últimos años yo he pasado por una operación de cerebello, otra de oído para quitar un tumor de saco endolinfático, que me ha dejado casi sorda de un oído y mas recientemente en este año uno de mis hermanos paso por otra operación de cerebello. Actualmente nos realizan el seguimiento recomendado internacionalmente, pero **no por iniciativa de ninguno de los especialistas que nos atienden**, sino por mi cabezonería y en cierta manera creo que por no oírme mas.

Aun así he tenido que escuchar el año pasado al internista que nos solicita el seguimiento, que me preocupa demasiado y que me realiza el análisis de orina con descarte de catecolaminas (sirve para diagnosticar feocromocitomas) porque yo insisto, pues él cree que no es necesario. ¿Quizás debería hacerle caso? Si resulta que en cualquier operación de las que nos tienen que realizar, se activa un poco probable feocromocitoma y fallecemos, ¿creerá

conveniente entonces hacerlo, sin quejas, al resto de mis hermanos?

Sé que mis médicos reconocen que no soy una paciente fácil, pues quiero explicaciones y porqués, pues después de todo lo que hemos vivido no estoy dispuesta a tener una fe ciega en los médicos. En algunos tengo confianza, como mi actual oculista el **Dr. J. García Arumi**, Jefe del Servicio de Oftalmología del Hospital Vall d'Hebrón de Barcelona. Pero desgraciadamente, descontando 4 o 5 especialistas que he conocido a través de la Alianza de Familias de VHL, soy con el resto bastante crítica, y creo que tengo motivos para ello.

Como estas líneas son una historia, me gustaría que tuviera un final feliz. Sería muy fácil... **Crear centros de referencia, con un equipo multidisciplinar** para que las personas afectadas puedan acudir a él y sentir que realmente son atendidos por verdaderos especialistas en su enfermedad, que saben todo lo referente al VHL y a los tratamientos mas novedosos y con frecuencia menos invasivos.

Esto es una realidad en otros países de Europa, como Alemania (Dr. Hartmut Neumann), Francia (Dr. Stéphane Richard), Reino Unido (Dr. Maher), con lo cual creo sinceramente que no pedimos ninguna utopía, solo requiere trabajo y verdadero interés.

Jesusa Martínez Gómez.
Presidenta de la Alianza

bilateral y causa importante de mortalidad. “El gen marcador de la enfermedad se ha encontrado mutado en tumores esporádicos de pacientes sin VHL, especialmente en el carcinoma renal de células claras (hasta en el 85% de los cánceres renales estudiados por el Instituto Nacional del Cáncer (NCI) estadounidense (Duan y colaboradores, 1995). Asimismo se aconseja estudio genético en todo paciente joven diagnosticado de un tumor renal, por la posible asociación con VHL”, explica la Dra Villar.

Una vez hecho el diagnóstico, el paciente ha de seguir controles periódicos rigurosos durante toda su vida, pues el pronóstico depende en gran medida de la detección temprana de los tumores. “Debe comenzarse de inmediato el estudio del árbol genealógico familiar. Si se ha conseguido determinar la alteración cromosómica responsable de la enfermedad en la familia, el estudio se inicia con el análisis genético de los padres. La enfermedad tiene una expresividad variable, por lo que en ocasiones se ha detectado en miembros más ancianos de la familia una vez que han surgido manifestaciones en hijos o nietos”, advierte la Dra. Karina Villar.

La enfermedad de Von Hippel-Lindau afecta a varios órganos del cuerpo por lo que necesitan un abordaje multidisciplinar donde están implicados neurocirujanos, oftalmólogos, urólogos, endocrino... “En otros países de nuestro entorno como Alemania o Francia se hace el abordaje multidisciplinar. Desafortunadamente la mayoría de los médicos no conoce la enfermedad ni el seguimiento recomendado, y frecuentemente nos encontramos con personas a las que su especialista le da el alta de la afección tratada sin tener en cuenta que la enfermedad es de por vida y que pueden verse implicados otros órganos, por lo que tampoco se suele hacer derivación a otros especialistas”, explica la vicepresidenta de la asociación.

