VARIABILIDAD CLÍNICA Y GENÉTICA EN FAMILIAS MEXICANAS CON SÍNDROME DE VON HIPPEL-LINDAU

Johana Monserrat Fuentes Pech[1], Maria Jacqueline López Palomo[1], Mariajosé Narváez Arias[1], Sofia de Guadalupe Zozaya Suárez[1]
[1]Universidad Marista de Mérida

ANTECEDENTES

El síndrome de Von Hippel-Lindau (VHL) es una condición hereditaria autosómica dominante asociada con alteraciones germinales del gen supresor tumoral *VHL*, localizado en la región 3p25.3. La disfunción de su proteína, pVHL, altera la regulación de HIF-α y favorece procesos de angiogénesis y proliferación celular. Sus manifestaciones incluyen hemangioblastomas retinianos y del sistema nervioso central, carcinoma renal de células claras y feocromocitoma; según la presencia o riesgo de este último, la enfermedad se clasifica en tipo 1 (riesgo bajo) y tipo 2 (riesgo alto), con subtipos 2A, 2B y 2C según su patrón tumoral. Estas asociaciones son orientativas y no permiten predecir de forma absoluta el fenotipo individual, ya que la expresión clínica varía incluso entre familiares con una misma alteración genética[1,2,3].

OBJETIVO

Analizar la variabilidad clínica y genética descrita en familias y casos mexicanos con síndrome de Von Hippel-Lindau mediante la comparación de alteraciones germinales del gen *VHL* y sus manifestaciones clínicas.

METODOLOGÍA

Revisión bibliográfica descriptiva y comparativa en PubMed, SciELO y Google Académico.

Criterios de inclusión
- Pacientes o familias de población mexicana.
- Diagnóstico molecular confirmado.
- Descripción del fenotipo clínico.

Criterios de exclusión
- Población no mexicana.
- Diagnóstico únicamente clínico.
- Publicaciones duplicadas o redundantes.

Organización en matriz de datos para asociar las variantes genéticas con las manifestaciones clínicas.

Comparación descriptiva entre las 12 variantes germinales de VHL identificadas y sus manifestaciones clínicas asociadas.

RESULTADOS

Para identificar las variantes germinales de VHL en población mexicana, se analizaron 12 variantes distintas. Predominaron las variantes missense (50%) y se identificaron dos mutaciones recurrentes entre publicaciones: **c.298-299insA** y **c.266T>C (p.Leu89Pro)** (Figura 1).

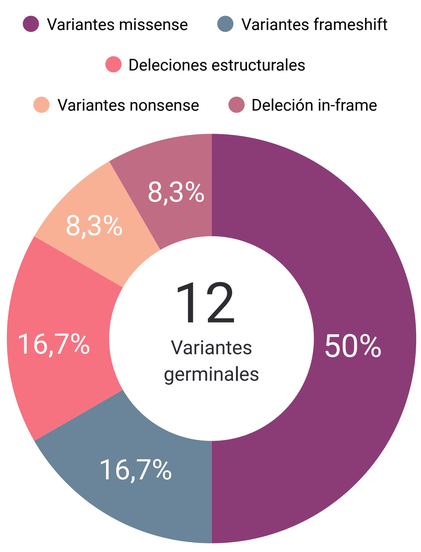


Figura 1. Clasificación molecular de las 12 variantes germinales de VHL. Porcentajes sobre el total registrado (n=12).

Para describir las principales manifestaciones clínicas asociadas con las alteraciones germinales del gen VHL identificadas en México, se evaluó la presencia de los hallazgos tumorales y quísticos registrados por variante (Figura 2).

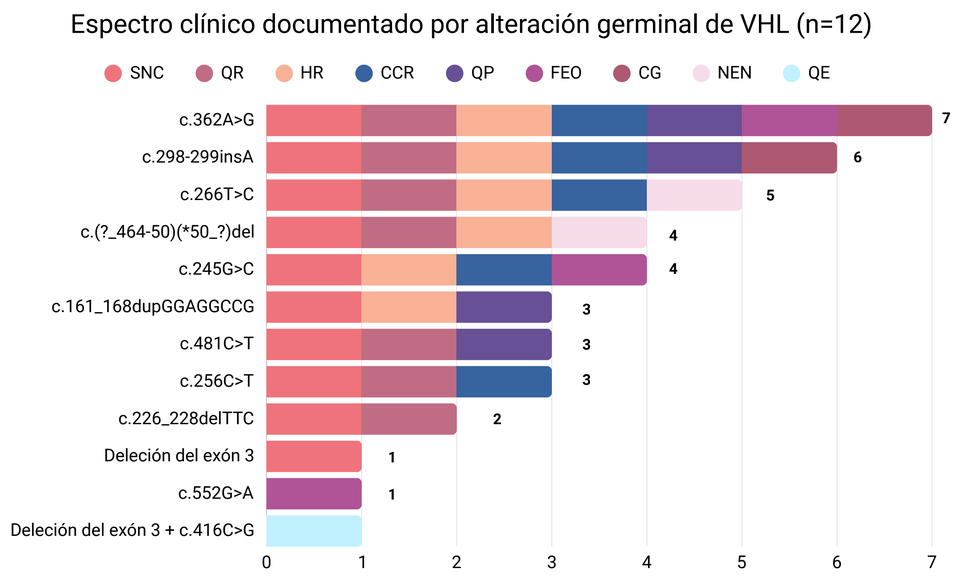


Figura 2. Manifestaciones clínicas documentadas por variante germinal del gen VHL en México. **Abreviaturas:** SNC: sistema nervioso central; QR: quistes renales; HR: hemangioblastoma retiniano; CCR: carcinoma renal; QP: quistes pancreáticos; FEO: feocromocitoma; CG: cistadenoma genital; NEN: neoplasia neuroendocrina pancreática; QE: quistes del epidídimo.

Para ilustrar las manifestaciones clínicas de mayor frecuencia asociadas con las alteraciones germinales del gen VHL en México, se integran estudios de imagen representativos de las principales lesiones tumorales y quísticas (Figura 3).

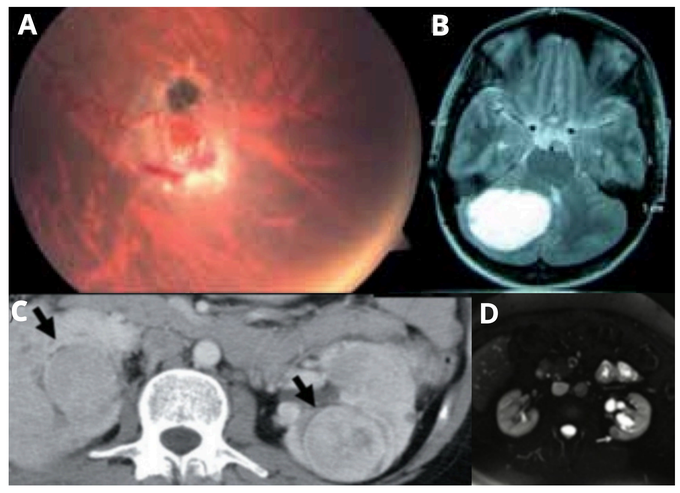


Figura 3. Manifestaciones clínicas de mayor frecuencia en la población mexicana estudiada con síndrome de VHL. (A) HB retiniano. (B) HB cerebeloso. (C) Carcinoma renal de células claras. (D) Quistes renales múltiples.

Para evaluar la frecuencia de portadores identificados en etapa presintomática o en protocolo de vigilancia familiar entre los casos confirmados en México, se analizó la proporción de portadores asintomáticos (Figura 4). Estos hallazgos evidencian el fenómeno de penetrancia incompleta y respaldan la utilidad del diagnóstico molecular temprano.

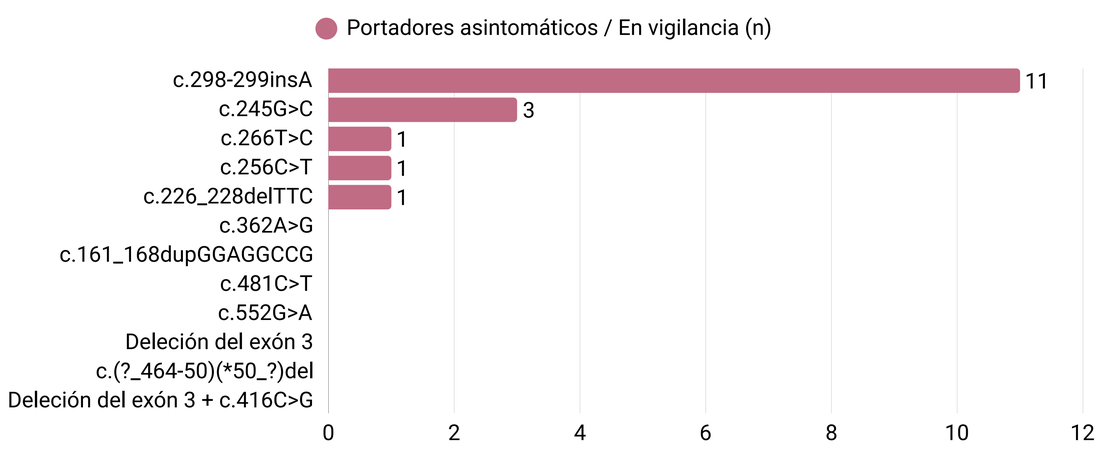


Figura 4. Distribución de portadores asintomáticos o en vigilancia por variante germinal del gen VHL en México.

Para asociar la relación entre la variabilidad genética y las manifestaciones clínicas en pacientes mexicanos con síndrome de Von Hippel-Lindau, se identificaron cuatro patrones representativos de heterogeneidad fenotípica (Tabla 1).

Tabla 1. Patrones representativos de heterogeneidad clínica en publicaciones mexicanas sobre VHL

Tipo de variabilidad	Variante germinal	Hallazgo representativo
Variabilidad Interfamiliar	c.298_299insA	**Angiomas retinianos:** 3/6 portadores en la familia B frente a 0/13 en la familia C.
Expresividad intrafamiliar variable	c. 161_168dupGGAGGCCG	**H1:** enucleación ocular bilateral y quistes pancreáticos. **H2:** hemangioblastoma retiniano y del SNC.
Coexistencia de fenotipos	Deleción exón 3 + c.416C>G (p.Ser139Cys)	Infante con heterocigosis compuesta, síndrome de VHL y eritrocitosis familiar tipo 2.
Penetrancia incompleta	c.266T>C (p.Leu89Pro)	Madre portadora sin manifestaciones clínicas, hijas con hemangioblastomas cerebelosos e intramedulares.

Nota. **H1:** Hermana 1; **H2:** Hermana 2; **SNC:** Sistema nervioso central.

DISCUSIÓN

La evidencia mexicana mostró heterogeneidad alélica del gen VHL y expresividad fenotípica variable, tanto intra como interfamiliar. Aunque se observaron tendencias genotipo-fenotipo, estas no permiten predecir las manifestaciones individuales. La presencia de portadores jóvenes sin lesiones detectables en uno de los estudios es compatible con la penetrancia dependiente de la edad descrita para VHL; sin embargo, esta evidencia es insuficiente para confirmarla y no descarta manifestaciones futuras. Las diferencias en la selección de pacientes, los métodos moleculares y el seguimiento limitan la comparación entre estudios e impiden estimar prevalencias clínicas o penetrancia.

CONCLUSIÓN

La evidencia publicada en familias y casos mexicanos con síndrome de Von Hippel-Lindau documentó heterogeneidad alélica del gen VHL y expresividad fenotípica variable, con diferencias intra e interfamiliares, incluso entre portadores de una misma alteración germinal. Estos hallazgos subrayan la utilidad del diagnóstico molecular, el asesoramiento genético y la vigilancia clínica integral de los portadores. Se requieren estudios multicéntricos y longitudinales para caracterizar mejor la relación genotipo-fenotipo en México.

Referencias
1. Rasmussen A, Nava-Salazar S, Yescas P, Alonso E, Revuelta R, Ortiz I, et al. Von Hippel-Lindau disease germline mutations in Mexican patients with cerebellar hemangioblastoma. J Neurosurg. 2006;104(3):389-394. https://doi.org/10.3171/jns.2006.104.3.389
2. Chacon-Camacho OF, Rodriguez-Dennen F, Camacho-Molina A, Rasmussen A, Alonso-Vilatela E, Zenteno JC. Clinical and molecular features of familial and sporadic cases of von Hippel-Lindau disease from Mexico. Clin Exp Ophthalmol. 2010;38(3):277-283. https://doi.org/10.1111/j.1442-9071.2010.02241.x
3. Chacón-Camacho OF, Benítez-Granados J, Zenteno JC. Exclusión prenatal del síndrome de von Hippel-Lindau en una familia mexicana con una mutación nueva en el gen VHL. Ginecol Obstet Mex. 2013;81:206-210. https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=41168&IDPUBLICACION=4310&NOMBRE=Ginecolog%C3%ADa%20y%20Obstetricia%20de%20M%C3%A9xico