

GEN VHL, ENFERMEDAD DE VON HIPPEL LINDAU, ESTUDIO GENÉTICO MOLECULAR POR SECUENCIACION

Elaborado en mayo 2024 por BQ Constanza Ley
Revisado por TM Ligia Valdivia y Aprobado por Dra. Marcela Lagos

- Código del Examen** : 2974
- Nombres del Examen** : Estudio genético-molecular de enfermedad de von Hippel Lindau (gen *VHL*) por secuenciación
Estudio genético-molecular del gen supresor de tumores de von Hippel-Lindau
- Laboratorios de Procesamiento** :
- | Laboratorio | Días de Procesamiento | Plazo de Entrega de Resultados |
|---|-----------------------|--------------------------------|
| Laboratorio de Biología Molecular y Citogenética (CMSJ) | Lunes a viernes | 15 días hábiles |
- Preparación del Paciente** : No requiere preparación.
- Muestra Requerida** : ■ Sangre completa
Recolectar un tubo tapa lila (EDTA), volumen mínimo: 3 mL de sangre
- NOTA: Se requiere envío de copia de la orden médica**
- Estabilidad de la Muestra** :
- | Muestra | T° Ambiente (20 - 25 °C) | Refrigerada (2 - 8 °C) | Congelada (-20°C) |
|-----------------------|--------------------------|------------------------|-------------------|
| Sangre Total con EDTA | 3 días | 1 mes | No aplica |
- Condiciones de Envío al Laboratorio** : ***Dentro de Santiago y en el día**
Sangre Total con EDTA: Ambiente SÍ/ Refrigerada SÍ/ Congelada NO
- *Desde fuera de Santiago**
Sangre Total con EDTA: Ambiente SÍ/ Refrigerada SÍ/ Congelada NO
- *Sólo si el tiempo de traslado cumple con la estabilidad de la muestra.**
- Método Utilizado** : Secuenciación de Sanger bidireccional de los exones 1 al 3 del gen *VHL*, incluyendo el exón críptico ubicado en el intrón 1, así como las uniones intrón-exón.
En el caso de no encontrar variantes patogénicas por secuenciación, se realiza el ensayo de MLPA (*multiplex ligation-dependent probe amplification*) para determinar la presencia de deleciones y duplicaciones en el gen.
- Intervalos de Referencia** : No aplica
- Valor Crítico** : No aplica
- Parámetros de Desempeño^{1,2,3}** : De acuerdo a la literatura, ~89% de las variantes presentes en pacientes se pueden detectar por secuenciación y ~11% por análisis de deleción/duplicación dirigido al gen. Casi todos los pacientes que tienen una variante patogénica son sintomáticos a la edad de 65 años.
- Información Clínica⁴** : La enfermedad de Von Hippel-Lindau es un síndrome de cáncer familiar

predominantemente hereditario que predispone a una variedad de neoplasias malignas y benignas, con mayor frecuencia hemangioblastoma retiniano, cerebeloso y espinal, carcinoma de células renales, feocromocitoma y tumores pancreáticos. Está causada por alteraciones en el gen *VHL*, que codifica una proteína involucrada en la vía de detección de oxígeno, en la estabilidad y orientación de los microtúbulos, la supresión de tumores, entre otras vías. El síndrome de VHL se hereda de forma autosómica dominante. Aproximadamente el 80% de las personas con síndrome de VHL tienen un padre afectado y alrededor del 20% tienen síndrome de VHL como resultado de una variante patogénica de *novo*.

Existen 2 tipos de síndrome VHL. El tipo 1 presenta angioma de retina, hemangioblastoma del SNC, carcinoma de células renales, quistes pancreáticos, tumores neuroendocrinos y bajo riesgo de feocromocitoma. El tipo 2 presenta feocromocitoma, angiomas retinianos y hemangioblastoma del SNC. Se han encontrado microdeleciones/inserciones, mutaciones nonsense o deleciones en el 56% de familias con VHL tipo 1; las mutaciones missense dan cuenta del 96% de las mutaciones responsables de VHL tipo 2. Las mutaciones específicas en el codón 238 representaron el 43% de las mutaciones responsables de VHL tipo 2.

Para el diagnóstico de esta enfermedad se necesita secuenciar el gen *VHL* para identificar pequeñas deleciones/inserciones intragénicas y variantes de sitio de *splicing*, *missense* y *nonsense*. Si no se encuentra ninguna variante patogénica, se necesita un análisis de deleción/duplicación dirigido al gen para detectar deleciones o duplicaciones intragénicas.

Interpretación de resultados

Ausencia de variante de secuencia y de número de copias

Resultado: c.[=];[=]

[=] (indica que la secuencia observada es idéntica a la secuencia de referencia (sin cambio, Wild Type))

Conclusión: El/La paciente no presenta alteraciones en el gen *VHL*.

Comentario: Se utilizó la metodología MLPA para analizar variantes en el número de copias de los exones 1 al 3 del gen *VHL*. Con esta técnica se observaron 2 copias del gen, indicando que el/la paciente presenta un número de copias normal.

Presencia de variante de secuencia

Resultado: c.[YYY];[=]

p.[ZZZ];[=]

[=] (indica que la secuencia observada es idéntica a la secuencia de referencia (sin cambio, Wild Type))

Conclusión: El/La paciente presenta en forma heterocigota la variante ZZZ en el gen *VHL*.

Presencia de variante de número de copias

Resultado: c.[YYY];[=]

p.[? o 0];[=]

[=] (indica que la secuencia observada es idéntica a la secuencia de referencia (sin cambio, Wild Type))

[?] (se desconoce el efecto a nivel de la proteína)

Conclusión: El/La paciente presenta en forma heterocigota la variante YYY en el gen *VHL*.

Referencias

1. Nordstrom-O'Brien M, van der Luit RB, van Rooijen E, van den Ouweland AM, Majoor-Krakauer DF, Lolkema MP, van Brussel A, Voest EE, Giles RH. Genetic analysis of von Hippel-Lindau disease. *Hum Mutat.* 2010;31:521-37.
2. Maher ER, Iselius L, Yates JR, Littler M, Benjamin C, Harris R, Sampson J, Williams A, Ferguson-Smith MA, Morton N. Von Hippel-Lindau disease: a genetic study. *J Med Genet.* 1991;28:443-7.
3. Lenglet M, Robriquet F, Schwarz K, Camps C, Couturier A, Hoogewijs D, Buffet A, Knight SJ, Gad S, Couvé S, Chesnel F, Pacault M, Lindenbaum P, Job S, Dumont S, Besnard T, Cornec M, Dreau H, Pentony M, Kvikstad E, Deveaux S, Burnichon N, Ferlicot S, Vilaine M, Mazzella JM, Airaud F, Garrec C, Heidet L, Irtan S, Mantadakis E, Bouchireb K, Debatin KM, Redon R, Bezieau S, Bressac-de Paillerets B, Teh BT, Girodon F, Randi ML, Putti MC, Bours V, Van Wijk R, Göthert JR, Kattamis A, Janin N, Bento C, Taylor JC, Arlot-Bonnemains Y, Richard S, Gimenez-Roqueplo AP, Cario H, Gardie B. New lessons from an old gene: complex splicing and a novel cryptic exon in VHL gene cause erythrocytosis and VHL disease. *Blood.* 2018;132:469-83.
4. Chen F, Kishida T, Yao M, Hustad T, Glavac D, Dean M, Gnarr JR, Orcutt ML, Duh FM, Glenn G, et al. Germline mutations in the von Hippel-Lindau disease tumor suppressor gene: correlations with phenotype. *Hum Mutat.* 1995;5(1):66-75.