



**FACULTAD DE FARMACIA**  
**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE**

**TRABAJO FIN DE GRADO**

**Afectación del embarazo en la  
enfermedad von Hippel-Lindau**

Autora: Eva Aguilar Duque

Tutor: Ángel Cuesta Martínez

Fecha: Febrero 2020

## ÍNDICE

I. Resumen.....	3
Abstract.....	3
II. Introducción.....	4
II. 1 Descripción.....	4
II. 2 Manifestaciones clínicas.....	5
II. 3 Diagnóstico.....	6
II. 4 Tratamiento.....	7
II. 5 Pronóstico.....	7
II. 6 Embarazo.....	8
III. Objetivos.....	10
IV. Material y métodos.....	10
V. Resultados y discusión.....	11
VI. Conclusiones.....	17
VII. Bibliografía.....	18

## **I. RESUMEN**

La enfermedad von Hippel-Lindau es una patología de herencia autosómica dominante que se basa en la mutación del gen supresor tumoral *VHL*, que codifica la proteína pVHL, implicada en la regulación del crecimiento celular. Las consecuencias de este hecho, resultan en una alteración de la producción de pVHL, lo que llevará a cabo el sobrecrecimiento y formación de tumores altamente vascularizados llamados hemangioblastomas debido a la relación de pVHL con el factor inducible por hipoxia (HIF), siendo los más comunes los hemangioblastomas cerebelares y de retina.

Se trata de una enfermedad con una incidencia de 1/36000 nacimientos, que afecta de igual manera a hombres y mujeres y cuyos síntomas corresponden a la sintomatología propia de cada tumor que se desarrolle.

En el presente documento, será analizado el efecto del embarazo en el desarrollo de este tipo de tumores, ya que existe la teoría de que puedan aparecer síntomas o agravarse. Esto podría deberse I) al aumento de la vascularización, II) la presencia de receptores de estrógenos y progesterona en los hemangioblastomas, III) la desaparición de los síntomas postparto en un 77.7% de los casos estudiados, IV) la aparición de tumores en lugares poco frecuentes y V) el aumento de factores proangiogénicos durante la gestación. Sin embargo, también se presentan casos en los cuales no se aprecia diferencia en el crecimiento de tumores en embarazadas con respecto a no embarazadas. La última teoría consiste en el aumento de la sintomatología exclusivamente en el caso de hemangioblastomas cerebrales.

Se concluye una carencia de estudios para establecer una relación entre el embarazo y los síntomas, sin embargo, conviene vigilar periódicamente los embarazos en mujeres con VHL así como fomentar la investigación en este campo.

### **ABSTRACT**

Von Hippel-Lindau disease is a hereditary autosomal dominant pathology based on the mutation of the tumor suppressor gene *VHL*, which encodes the protein pVHL, involved in regulating the cell growth. This implies an abolition of pVHL production which would lead to the overgrowth and formation of highly vascularized tumors called hemangioblastomas due to the connection between pVHL and hypoxia-inducible factor (HIF) being cerebellar and retinal hemangioblastomas the most common.

The occurrence of this disease is 1/36000 newborns and affects men and women alike. The symptoms correspond to the symptomatology of each tumor taking place.

There is a theory which supports that symptoms may appear or worsen in pregnancy, therefore, the effect of pregnancy in the development of these kind of tumors will be analyzed. Such symptoms could be due to: I) the enhanced vascularization, II) the presence of estrogen and progesterone receptors in the hemangioblastomas, III) the disappearance of symptoms postpartum in 77.7% of the cases studied, IV) the development of tumors in non-frequent places, and V) the rise of proangiogenic factors while gestation. Nevertheless, some case reports did not observe differences in the tumor growth between pregnant and non-pregnant patients. The last theory implies the increase of the symptomatology solely in case of cerebellar hemangioblastomas.

In summary, the lack of studies does not enable to make a clear connection between pregnancy and symptoms. However, regular monitoring of pregnant women in VHL is highly recommended as well as encourage research in this field.

## II. INTRODUCCIÓN

### II. 1 Descripción

La enfermedad de von Hippel-Lindau (VHL) se describió por los Drs. Eugen von Hippel en 1895 y Arvid Lindau en 1926. Es una patología de herencia autosómica dominante que provoca la mutación del gen *VHL* situado en el cromosoma 3p25-26. El gen, un supresor tumoral, se aisló en 1993 y consta de 3 exones que codifican una proteína llamada pVHL.<sup>1</sup>

pVHL está implicada en la regulación de la apoptosis mediante la inactivación de p53, la estabilización de microtúbulos y la regulación de la matriz extracelular.<sup>1</sup> Por tanto podemos deducir que su alteración implica la ausencia de control sobre aquellas células que se desregulan y degeneran produciendo diversos tipos de tumores.

Además, existe una estrecha relación entre pVHL y el Factor Inducible por Hipoxia (HIF) que responde a bajas concentraciones de oxígeno. La actuación de HIF es la causa principal de la formación de tumores altamente vascularizados llamados hemangioblastomas, característicos de esta enfermedad.

HIF regula la expresión de genes que participan en procesos como la angiogénesis (crecimiento de nuevos vasos), el metabolismo energético, la eritropoyesis y la proliferación celular. Se acumula en condiciones de hipoxia para que las células se adapten a esta condición.<sup>2</sup>

HIF consta de tres subunidades: HIF-1 $\alpha$ /2 $\alpha$  y HIF-1 $\beta$ , de expresión constitutiva y cuya regulación se basa en la presencia/ausencia de oxígeno.<sup>3</sup>

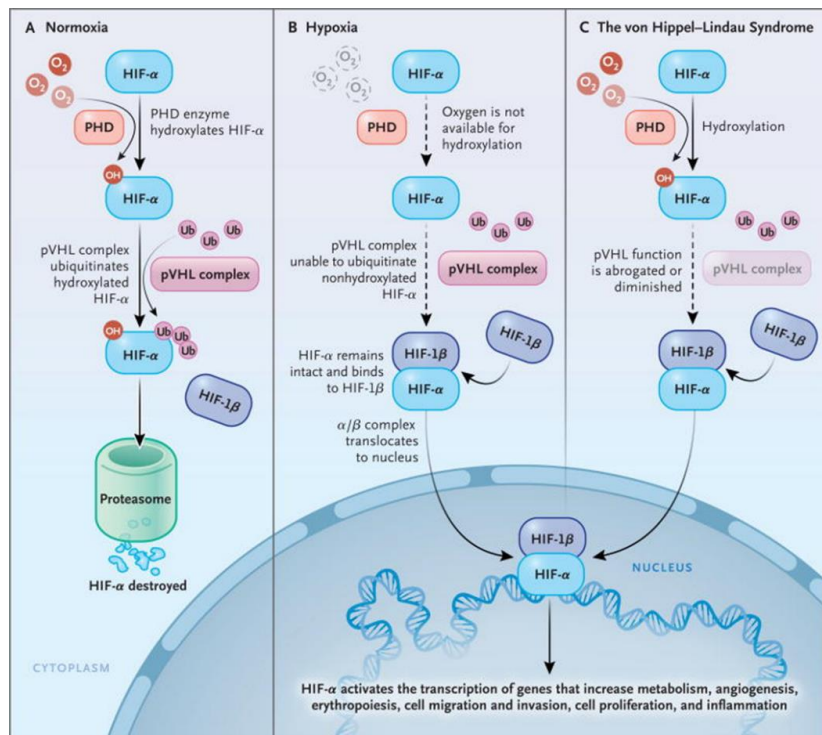


Figura 1. Mecanismo molecular de acción de HIF en condiciones de normoxia, hipoxia o en la patología VHL.<sup>3</sup>

En condiciones normales de oxígeno (normoxia), las protil-hidroxilasas (PHDs) hidroxilan las subunidades HIF-1 $\alpha$ /2 $\alpha$  de tal manera que quedan expuestas al reconocimiento por pVHL y su ubiquitinación para la posterior eliminación por parte del proteasoma. Cuando la célula se

encuentra en situación de hipoxia, HIF-1 $\alpha$ /2 $\alpha$ , no son hidroxilados ya que las PHDs no están activas, por lo que no son reconocidos ni ubiquitinados por pVHL. De esta forma, HIF-1 $\alpha$ /2 $\alpha$  se acumulan en el citoplasma pudiendo dimerizar con HIF-1 $\beta$ . Dicho complejo se translocará al núcleo, donde activará la transcripción de genes que regulan el metabolismo, la angiogénesis, la eritropoyesis, la proliferación celular y la inflamación.<sup>3</sup>

Los pacientes de VHL ya poseen una primera mutación (*first hit*) en uno de los alelos de *VHL* en todas las células del cuerpo. Para que esta enfermedad se desarrolle, es necesario un '*second hit*', en el cual se produciría una segunda mutación o un segundo evento somático (pérdida de heterocigosidad) para que la célula se transforme en patológica.<sup>1</sup>

En ausencia de expresión de pVHL o si ésta no funciona correctamente debido a una mutación del gen *VHL*, HIF-1 $\alpha$ /2 $\alpha$  serán hidroxiladas pero no serán ubiquitinadas por pVHL y se acumularán en el citoplasma celular (Figura 1). Esto dará lugar a un estado pseudo-hipóxico en el cual se desarrollarán tumores altamente vascularizados en el SNC (Sistema Nervioso Central) y retina, llamados hemangioblastomas además de otros tumores y quistes que se desarrollan en el riñón, páncreas, sistema reproductor y glándulas suprarrenales (feocromocitoma), principalmente.

En cuanto al tratamiento, el gran problema, es que los fármacos que se usan de forma habitual para tratar otro tipo de tumores sólidos, no tienen los efectos esperados, ya que el HIF va a seguir en acumulación<sup>4</sup> y por tanto se seguirá dando el sobrecrecimiento celular.

La enfermedad VHL se da de igual forma en hombres y mujeres y tiene una incidencia de 1/36000 nacimientos. Lo normal es que se manifiesten en la segunda década de la vida, siendo el 50% de los pacientes sintomáticos.<sup>1</sup> Estos tumores pueden aparecer en la infancia, adolescencia o edad adulta y tienen una penetrancia del 99% a los 60 años.

## II. 2 Manifestaciones clínicas

Según la afectación de ciertos órganos o tejidos, se ha clasificado la enfermedad VHL en cuatro tipos (Tabla 1). En la tabla 2 se muestran los tumores que se dan con más frecuencia, hemangioblastomas de SNC (principalmente médula espinal y cerebelo), con síntomas como dolores de cabeza, problemas de equilibrio, mareos, vómitos, debilidad de las extremidades y una elevada presión intracraneal. Los siguientes más frecuentes son los de retina cuyos síntomas son pérdida de la visión, edema macular e incluso desprendimiento de retina.<sup>6</sup>

Clasificación VHL	
<b>VHL tipo 1</b>	Sin riesgo de feocromocitoma
<b>VHL tipo 2A</b>	Riesgo de feocromocitoma y bajo riesgo de carcinoma de células renales y tumor pancreático
<b>VHL tipo 2B</b>	Riesgo de feocromocitoma y alto riesgo de carcinoma de células renales y tumor pancreático
<b>VHL tipo 2C</b>	Riesgo de feocromocitoma aislado

Tabla 1. Clasificación VHL.<sup>5</sup>

También son frecuentes los quistes renales que pueden derivar en carcinoma renal de células claras.<sup>5</sup>

Los feocromocitomas son menos comunes, pueden ser asintomáticos o producir hipertensión arterial.<sup>6</sup>

Por último, podrían encontrarse quistes en páncreas, hígado, sistema reproductor masculino y femenino.<sup>1</sup>

### II. 3 Diagnóstico

El diagnóstico se basa en la sintomatología, tenemos ciertas manifestaciones que se incluyen en criterios diagnósticos<sup>1</sup>:

- ✓ Hemangioblastoma de SNC.
- ✓ Hemangioblastoma de retina.
- ✓ Tumores del saco endolinfático.
- ✓ Carcinoma de células renales.
- ✓ Feocromocitomas, paragangliomas y tumor glómico.
- ✓ Neoplasia neuroendocrina y/o múltiples quistes en el páncreas.

Para confirmar que se trata de síndrome VHL, tienen que darse<sup>1</sup>:

1. Al menos dos hemangioblastomas del SNC.
2. Al menos un hemangioblastoma de SNC y otra manifestación de otro tipo de tumor.
3. Al menos una manifestación y una mutación en el gen de *VHL* o familiar en primer grado de VHL.

En resumen, el hecho de tener un hemangioblastoma ya daría sospechas de enfermedad VHL, que se confirmaría con antecedentes familiares. En caso de no haber antecedentes familiares, necesitaríamos tener varios hemangioblastomas para confirmar que se trata de una alteración en el gen *VHL*.<sup>7</sup>

Si no existen antecedentes en una persona con VHL, los leucocitos periféricos no presentan la mutación VHL lo que podría resultar en un falso negativo.<sup>1</sup> Sin embargo, existen un 15-20% de casos *de novo*.<sup>8</sup>

El diagnóstico genético detecta el 100% de los casos. Si es positivo, se recomienda un seguimiento de diversos órganos y parámetros (oftalmológico, del SNC, de la presión arterial, renal, páncreas, hígado, etc.) debido al desconocimiento de qué órganos se verán afectados. Actualmente, no existe contraindicación como tal para embarazo<sup>5</sup>, pero es conveniente su estudio ya que se producirán cambios en el organismo que podrán afectar a la enfermedad.

Asimismo, si analizamos la orina, según los metabolitos que encontremos podemos diagnosticar feocromocitoma, CCR (cáncer colorrectal) o anomalías en el riñón que podrían corresponder a un tumor renal.<sup>6</sup>

El diagnóstico por imagen serviría para detectar los tumores renales, del SNC, feocromocitomas, tumores del saco endolinfático y quistes pancreáticos.<sup>6</sup>

El diagnóstico prenatal se podría realizar en caso de identificación de la mutación en un miembro en primer grado de la familia.<sup>6</sup>

## II. 4 Tratamiento

La enfermedad en sí no se puede revertir ya que es una alteración genética. Lo que se trata realmente son los tumores y los síntomas que producen, básicamente mediante la resección quirúrgica,<sup>9</sup> como se observa en la tabla 2. Como hemos mencionado previamente, los agentes antitumorales no tienen mucha eficacia en este tipo de tumores debido a la acumulación continuada de HIF, y lo mismo sucede con las terapias antiangiogénicas. Se está investigando acerca del uso de Propranolol<sup>4</sup>, designado recientemente medicamento huérfano para este tipo de tumores VHL.

Tumor	Frecuencia	Síntomas	Diagnóstico	Terapia
<b>SNC (cerebro, médula, tronco cerebral)</b>	<b>80%</b>	<b>Variables neurológicos</b>	<b>RNM</b>	<b>Resección quirúrgica</b>
<b>Retina</b>	<b>50%</b>	<b>Pérdida visión, ceguera, desprendimiento retina</b>	<b>Angiografía</b>	<b>Coagulación láser, crioterapia</b>
<b>Cáncer renal de células claras</b>	<b>30-60%</b>	<b>Asintomático</b>	<b>RNM</b>	<b>Crioablación, nefrectomía</b>
<b>Tumor pancreático</b>	<b>60%</b>	<b>Dolor abdominal, ictericia obstructiva</b>	<b>US</b>	<b>Resección quirúrgica</b>
<b>Feocromocitoma</b>	<b>10-20%</b>	<b>Hipertensión, palpitaciones, sudoración</b>	<b>Normelanefrina plasmática, excreción metanefrina</b>	<b>Resección laparoscópica</b>
<b>Saco endolinfático</b>	<b>11%</b>	<b>Pérdida total o parcial de audición</b>	<b>Escáner, RNM, angiografía</b>	<b>Resección quirúrgica</b>

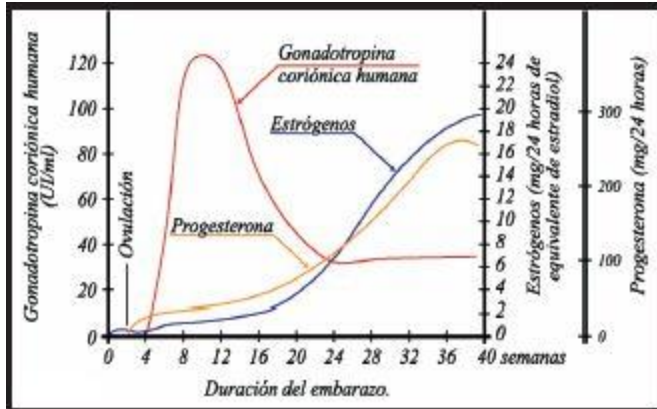
Tabla 2. Relación frecuencia, síntomas, diagnóstico y tratamiento de tumores por VHL.<sup>5</sup>

## II. 5 Pronóstico

Depende del tipo de tumor, el más letal es el de CCR seguido del hemangioblastoma del SNC, por ello, es importante una detección precoz para tener un seguimiento más periódico y preciso. A pesar de ser benignos, los tumores del SNC son causa de mortalidad debido al efecto de la masa en las estructuras del SNC.<sup>1</sup> Así, la esperanza de vida de mujeres con VHL es de 48,4 años y de hombres 59,4 años, es la más baja en cuanto a otros tumores comunes hereditarios.<sup>10</sup>

## II. 6 Embarazo

En este estudio, vamos a centrarnos en la afectación del embarazo a la enfermedad VHL. Sabemos que tiene que haber una mutación en este gen, sin embargo se desconocen los mecanismos que llevarían a un desarrollo de la formación de tumores que se dan posteriormente.<sup>1</sup> Estudiaremos los cambios producidos durante el embarazo como posibles responsables de este desarrollo. Debemos contemplar las variaciones hormonales que se dan durante este estado, ya que suponen un cambio principal en la mujer que podría llevar a pensar en la relación con el aumento o aparición de sintomatología. En la figura 2 se representa la evolución de las concentraciones en sangre de las principales hormonas participantes durante el embarazo.



En ella podemos observar un aumento de la gonadotropina coriónica humana en las primeras semanas de embarazo cuya función consiste en la supresión de la menstruación y el aumento en la producción de estrógenos y progesterona.<sup>11</sup>

Figura 2. Variación de los niveles de las hormonas en suero durante el embarazo<sup>12</sup>

Por otro lado, en una etapa más avanzada, vemos cómo aumentan los estrógenos y la progesterona. La función del primero consiste en estimular el crecimiento del útero y la producción de leche materna; mientras que el segundo promueve el engrosamiento de las paredes del útero para la implantación del óvulo fecundado.

Además, los estrógenos inducen proliferación que podría estimular el crecimiento de células de hemangioblastomas (a pesar de la ausencia de receptores de estrógenos en estas lesiones<sup>13</sup>) y la progesterona incrementar la dilatación venosa.<sup>14</sup>

La progresión de las lesiones causadas por VHL en el embarazo, se podrían explicar por varios factores. Unos de ellos sería el aumento en la presión venosa por incremento del volumen de la sangre que circula y la compresión de la vena cava inferior al útero en crecimiento podrían ser responsables del crecimiento de los hemangioblastomas.<sup>14</sup>

Durante el embarazo, el volumen de plasma maternal aumenta desde la sexta semana de gestación hasta alcanzar un pico de 3500 ml hacia las semanas 32-34. Diversos cambios metabólicos y hemodinámicos asociados al embarazo, podrían ser responsables colectivamente, de un aumento de tamaño de los hemangioblastomas así como de la vascularización de los mismos.<sup>15</sup>

La hipertensión arterial o preeclampsia y la tendencia a retener fluidos intracelulares y extracelulares durante el embarazo pueden ser factores adicionales que predisponen a la evolución del tumor en cuanto a tamaño y a una presión intracraneal elevada.<sup>15</sup>

Además de estas hormonas, hay otros agentes que se ven aumentados en estado gestacional y que podrían empeorar la sintomatología de un tumor VHL o incluso, hacer que ésta apareciera. Estos factores son: PIGF (factor de crecimiento placentario), VEGF (factor de crecimiento endotelial vascular), VEGFR-1 (receptor del factor de crecimiento endotelial vascular 1) y VEGFR-2 (receptor del factor de crecimiento endotelial vascular 2).<sup>11</sup>



La angiogénesis fisiológica juega un papel importante en el crecimiento endometrial, la implantación del embrión y la formación de la placenta durante el embarazo. Existen ciertas similitudes entre la implantación del blastocisto y el crecimiento del tumor en cuanto al aumento de la vascularización y reclutamiento de sangre. La vasculatura del útero tiene 3 cambios adaptativos que son la vasodilatación, el aumento de la permeabilidad capilar y la angiogénesis. Estos cambios dependen de factores proangiogénicos como son VEGF o PIGF que se liberan por parte del endometrio y la placenta.<sup>11</sup>

Se han encontrado discrepancias entre estudios acerca de los niveles de VEGF en plasma de mujeres embarazadas, de tal manera que no se han encontrado altos niveles en embarazadas con respecto a no embarazadas. Estos resultados podrían deberse a la presencia de sVEGFR-1. Se trata de la versión soluble del receptor VEGFR-1 que se encuentra elevada en mujeres embarazadas, pero no en no embarazadas y hombres. Dada la alta afinidad de esta sustancia por VEGF, es difícil establecer la cantidad que se encuentra en plasma en el embarazo. sVEGFR-1, supone un método de regulación de la señal ya que se une a VEGF e impide la transmisión de la señal al interior celular, bloqueando la señal proangiogénica.<sup>11</sup>

Tras la unión de VEGF a su receptor 2 (VEGFR-2), se genera un aumento de la proliferación celular endotelial, así como de la permeabilidad del endotelio. Se activa sobre todo en hipoxia regulado por HIF-1 $\alpha$ . El VEGFR-1 se encuentra expresado en células endoteliales, macrófagos, células madre hematopoyéticas y células tumorales, principalmente.<sup>11</sup> Su función consiste en la regulación negativa de VEGF en el endotelio vascular mediante el secuestro del ligando<sup>16</sup>, sobre todo cuando se encuentra en su forma soluble.<sup>11</sup>

PIGF pertenece a la familia de VEGF, siendo la isoforma PIGF-1 la más activa. PIGF se une a VEGFR-1 con una afinidad mayor que VEGF, de manera que lo desplaza, potenciando la unión de VEGF a VEGFR-2 con los efectos que esto conlleva. Por tanto, actúa indirectamente, estimulando la angiogénesis y aumentando la permeabilidad vascular o directamente mediante unión a VEGF formando heterodímeros. Los niveles en plasma de PIGF y VEGFR-1 aumentan en embarazo, obesidad, fumadores, angiogénesis y tumorigénesis patológicas. En condiciones sanas existen niveles muy bajos de estos factores.<sup>11</sup>

Una vez descritos estos compuestos, pasamos a estudiar sus cambios y efectos durante el embarazo:

- En un experimento realizado con ratones se vio que la ausencia de PIGF en condiciones fisiológicas tenía un efecto despreciable en el crecimiento vascular. Sin embargo la deficiencia de PIGF redujo la angiogénesis patológica, permeabilidad y crecimiento colaterales en estados de infección o cáncer. Podemos concluir que el papel de PIGF se restringe a estados patológicos de manera que podría ser una diana para terapias antitumorales. VEGF al contrario, tiene rol tanto en angiogénesis fisiológica como patológica.<sup>11</sup>
- Otro ensayo en ratas demostró el aumento de la permeabilidad vascular por presencia de PIGF y VEGFR-1 al exponer la BHE (barrera hematoencefálica) a plasma de mujer embarazada. La permeabilidad de la BHE era igual en ratas embarazadas que en no embarazadas, pero las venas de embarazadas tenían altos niveles de ARNm de VEGF. El VEGF exógeno aumentaba la permeabilidad BHE en no embarazadas pero no afectaba la permeabilidad de BHE de embarazadas. El aumento de permeabilidad de BHE en embarazadas en respuesta a VEGF se prevenía por la presencia de sVEGFR-1.

Por eso la mayoría de los embarazos no tienen edema cerebral significativo. PIGF aumenta significativamente la permeabilidad BHE siendo necesaria la activación por VEGFR-1 para su efectividad.<sup>11</sup>

- VEGFR-1 es más complejo. Por un lado, la mutación nula resultó en muerte prematura del embrión de rata por sobrecrecimiento de células endoteliales. Por otro lado se vio que no se requiere cascada de señalización de este receptor para angiogénesis durante el desarrollo fisiológico. De hecho, tiene una función dual en angiogénesis, actuando de forma positiva o negativa según las condiciones biológicas. VEGFR-1 es un regulador positivo bajo condiciones patológicas cuando su ligando se expresa demasiado. Se afirma un papel activo de VEGFR-1 durante la angiogénesis de tumores.<sup>11</sup>

Según diversos estudios, tenemos la certeza de que PIGF y sVEGFR-1 están aumentados en embarazo, curiosamente, no todos los hemangioblastomas aumentan de tamaño en este estado.<sup>11</sup>

### **III. OBJETIVOS**

La finalidad de este estudio es comprobar si existe un agravamiento de la enfermedad VHL durante el embarazo ya que en este estado se produce una alta vascularización, así como una alteración de los niveles de diversas moléculas como hormonas y factores de crecimiento que podrían llevar a un empeoramiento de la sintomatología de dicho estado patológico. Para ello:

- Se ha realizado un análisis de la literatura científica existente sobre los casos clínicos de mujeres embarazadas pacientes de VHL.
- Existen casos clínicos que sugieren la relación entre el embarazo y el empeoramiento de la sintomatología de tumores VHL y casos que concluyen la ausencia de relación.
- Se comprueba el momento de empeoramiento y su coincidencia o no con el aumento de niveles de determinadas hormonas durante el embarazo.

Una vez obtenidos dichos datos, se llegará a una conclusión basada en la literatura científica disponible.

### **IV. MATERIAL Y MÉTODOS**

Se ha realizado una búsqueda bibliográfica sistematizada de artículos científicos de bases de datos como SciELO o PubMed, con el criterio de búsqueda ``pregnancy AND VHL``, ``pregnancy hormonas``, ``VHL`` y ``hormonas AND VHL`` creando alertas de aviso de publicación para obtener la información más reciente.

Además, se ha obtenido más información de otras fuentes como Elsevier o en páginas web de centros de referencia científicos como MD Anderson Cancer Center.

Las referencias se han realizado acorde al programa Mendeley con el formato American Medical Association.

## V. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Año	Semana embarazo	Edad	Síntomas	Diagnóstico	Tratamiento	Resolución caso
<sup>17</sup> 1995	35	23	Paraplejía, retención urinaria, entumecimiento bajo el pecho	Hemangioblastoma espinal a nivel torácico	Descompresión quirúrgica por laminectomía preparto con alivio de los síntomas. 3 semanas después, parto de bebé con hamartoma seguido de toracotomía para su escisión	Mejora de madre y bebé
<sup>18</sup> 1998	7 semanas primeros síntomas, 33 semanas nuevos síntomas	26	Dolor de cabeza y cuello, vómitos, diplopía, incapacidad de caminar durante dos semanas	Hemangioblastoma cerebelar	Derivación ventriculo-peritoneal con escisión de lesión cerebelar al séptimo mes de embarazo. A los 3 meses la lesión cerebral aumenta tamaño y se realiza cesárea	A las dos semanas del parto, desaparición de dolores y a los 10 meses, disminución del tamaño del hemangioblastoma
<sup>19</sup> 1999	32	32	Hipertensión intracraneal	Hemangioblastoma cerebelar	Cesárea seguida de escisión del hemangioblastoma	Madre y bebé sanos sin complicaciones evolución
<sup>20</sup> 1999	26	22	Pequeña hemorragia anteparto sin otros síntomas	Feocromocitoma bilateral	Cesárea y escisión del tumor en la misma operación	Recuperación de madre y bebé

<sup>19</sup> <b>1999</b>	32	28	Eclampsia	Feocromocitoma	Cesárea y adrenalectomía bilateral	Recuperación de ambos
<sup>19</sup> <b>1999</b>	34	26	Dolor abdominal agudo	Quiste pancreático	Cesárea y cirugía para escisión del quiste	Recuperación sin incidentes
<sup>21</sup> <b>2000</b>	30	35	Dolores de cabeza persistentes, visión doble intermitente y problemas en la marcha	Hemangioblastoma cerebelar	Escisión del hemangioblastoma	Recuperación excelente sin complicaciones y parto vaginal de niña sana
<sup>22</sup> <b>2001</b>	35	30	Dolores de cabeza y mareos	Múltiples hemangioblastomas cerebelares, uno de ellos aumentó de tamaño a 5.5 cm	Cesárea y posterior craniectomía para escisión del hemangioblastoma	Recuperación completa de la madre y niño con debilidad respiratoria dos minutos después del parto
<sup>23</sup> <b>2003</b>	33	34	Cuadriparesia progresiva, incontinencia fecal y urinaria	Hemangioblastoma cerebelar y espinal, hemangioma retinal y hepático y quistes renales	No se aplicó tratamiento	Parto vaginal con bebé sin vida sin anomalía en autopsia. No remisión en síntomas de la paciente después de un mes de seguimiento
<sup>5</sup> <b>2005</b>	30	25	Disminución fuerza y sensibilidad pierna izquierda, dolor rodilla derecha, atrofia muscular	Hemangioendotelioma Presenta antecedentes de VHL	Intervención a los 6 meses de parto con resección parcial de tumor intrarraquídeo	Evolución de la madre sin incidentes y parto vaginal con niño sano
<sup>24</sup> <b>2007</b>	12	28	Dolores de cabeza frontales por hidrocefalia obstructiva	Hemangioblastoma cerebelar	Derivación ventriculoperitoneal seguido de craneotomía con extracción parcial del hemangioblastoma	Quistes recurrentes a lo largo de los años con tratamiento constante

<sup>25</sup> <b>2009</b>	10	24	Entumecimiento y quemaduras en el brazo derecho y posición contraída	Hemangioblastoma cervical	Laminectomía urgente, encontrando un hemangioblastoma de considerable tamaño junto con otras lesiones típicas de VHL	Resolución del entumecimiento y debilidad de la madre postparto vaginal
<sup>26</sup> <b>2009</b>	31	25	Hipertensión	Feocromocitoma bilateral	Escisión del feocromocitoma	Muerte fetal intrauterina
<sup>26</sup> <b>2009</b>	Primer trimestre	25	Asintomática	Feocromocitoma y quistes renales	Cesárea y escisión del tumor 9 meses después	VHL positivo del bebé, seguimiento de ambos por equipo especializado
<sup>27</sup> <b>2009</b>	29	27	Vértigo, mareos, ataxia y dificultad para hablar	Hemangioblastoma cerebelar	Descompresión del tronco cerebral mediante catéter	Parto vaginal a las 35 semanas de embarazo con bebé sano y escisión de hemangioblastoma exitoso
<sup>28</sup> <b>2013</b>	38	38	Dolor en la parte baja de la espalda y entumecimiento de extremidades inferiores	Hemangioblastoma espinal con VHL negativo pero se concluye que tiene VHL debido al diagnóstico	Laminectomía	Recuperación de madre, ambos sanos
<sup>29</sup> <b>2014</b>	24	19	Hipertensión, crisis paroxística	Feocromocitoma	No se aplicó tratamiento	Muerte fetal intrauterina
<sup>30</sup> <b>2015</b>	26	37	Aumento de presión intracraneal, dolores de cabeza	Hemangioblastoma cerebelar	Escisión del hemangioblastoma	Recuperación completa de la madre tras cesárea y posterior extracción del tumor

Tabla 3. Resumen de los casos clínicos publicados de embarazos con afectación de VHL

En la tabla superior, se esquematizan 18 de más de 20 casos clínicos de los últimos 30 años de pacientes de VHL embarazadas en las cuales se ha descrito un empeoramiento de los síntomas durante la gestación, con cese de éstos después del parto. Además, existen múltiples ejemplos en los cuales parece haber una directa relación embarazo-VHL. Frantzen *et. al.*, encontraron un 40% de casos en los que progresaba el tumor de cerebelo. Asimismo, se constató que las intervenciones realizadas a mujeres durante el embarazo y el año después del parto, eran 5 veces superiores a las realizadas 4 años antes del embarazo.<sup>14</sup>

Cabe destacar, que la presencia de feocromocitomas suele tener un mal desenlace ya que a pesar de lo poco comunes que son, tienen un mayor riesgo para la madre y el feto. Podemos observar que en la mayoría de los casos de feocromocitomas, los fetos son mortinatos. El feocromocitoma es un tumor que causa un aumento en la producción de catecolaminas. La hipertensión es uno de los síntomas más comunes, sin embargo, no es raro encontrar hipertensión en embarazadas por lo que se puede infradiagnosticar este tipo de tumor. De hecho, un feocromocitoma que no se diagnostica en embarazo, se asocia a un alto porcentaje de mortalidad para la madre (26%-48%) lo cual se puede reducir con un adecuado diagnóstico. La evolución fetal también se encuentra comprometida en embarazos de madres con feocromocitomas. Complicaciones en embarazos avanzados como hipoxia fetal o muerte fetal son más comunes y se deben, probablemente a la vasoconstricción de la vasculatura fetoplacental debida a los altos niveles de catecolaminas y al bloqueo adrenérgico. El riesgo de pérdida del feto, se puede reducir con un diagnóstico precoz y un adecuado manejo. El diagnóstico se realiza por detección de alta excreción urinaria de catecolaminas o sus metabolitos.<sup>20</sup>

Debido a la mayor complicación de los embarazos según aumenta la edad de gestación, se podría plantear un empeoramiento de los síntomas o un peor desenlace del caso clínico según avanza la edad. Sin embargo, según el análisis de los datos recogidos, la edad no parece ser un factor de empeoramiento de síntomas.

Se han descrito varias teorías acerca de la causa de que los tumores pasen a ser sintomáticos o aumenten la sintomatología en mujeres embarazadas:

### **1. Cambio hemodinámico**

Los tumores por VHL están caracterizados, como se ha mencionado previamente, por la alta vascularización y permeabilidad vascular. La volemia materna aumenta, para poder abastecer al feto de los nutrientes necesarios, por tanto también se produce un crecimiento vascular.<sup>5,11</sup> Además se produce vascularización, la cual podría favorecer el desarrollo de tumores. Aumentará la presión arterial por el aumento de volumen de sangre, lo que incrementa la presión en el hemangioblastoma.<sup>25</sup>

El crecimiento vascular empieza 21 días después de la concepción.<sup>16</sup> El volumen del plasma maternal empieza a aumentar alrededor de la sexta semana de embarazo aproximadamente, aumenta rápidamente durante el segundo trimestre y crece más despacio durante los últimos tres meses. La media de disminución en el volumen del plasma, que parece ocurrir en las últimas semanas de embarazo, es de unos 200mL.<sup>31</sup>

### **2. Aparición de hemangioblastomas en lugares poco comunes<sup>11</sup>**

En el caso clínico de una mujer en el año 2009, se diagnosticó un hemangioblastoma cervical (muy poco común) que se hizo sintomático en el embarazo. Después del parto la paciente

siguió empeorando con espasticidad y atrofia, así como contracción de las extremidades superiores y dificultad para respirar. Las venas que drenan la médula espinal, se ensancharon por la presión del útero sobre la vena cava, lo que hace que se produzca una estimulación del crecimiento. Esto resulta en la compresión de la médula espinal y por tanto, un recibo de menor perfusión hacia la misma.<sup>25</sup>

### **3. Desaparición de los síntomas postparto**

En los casos clínicos observados en la tabla, un 77.7% mejoran los síntomas, o se produce su desaparición después del parto, lo cual favorece la teoría de que la gestación se relacione con la sintomatología.

### **4. Cambio hormonal**

Como se observa en la tabla, un 83.3% de los casos clínicos reflejan un aumento de la sintomatología a partir de la semana 24, coincidiendo con mayores niveles de estrógenos y progesterona. Esta coincidencia podría indicar una presencia en los hemangioblastomas de receptores para los estrógenos o la progesterona que estimulen el crecimiento del mismo. Los estrógenos estimulan la proliferación endotelial<sup>25</sup>, además de promover el crecimiento tumoral, el aumento del gasto cardíaco y la cantidad de sangre que circula en el embarazo<sup>32</sup>. Asimismo, la progesterona presenta influencia sobre el tejido neoplásico, el cual tiene receptores para esta hormona.<sup>5</sup> Concretamente, se sabe que existen receptores cerebelares de progesterona.<sup>33</sup> Es por esta influencia hormonal, que no se recomiendan las hormonas como método anticonceptivo, puesto que podrían ejercer potenciación del crecimiento del tumor.<sup>5</sup>

La gonadotropina coriónica humana es la hormona responsable de numerosos cambios relacionados con el embarazo. Tiene efecto angiogénico directo. Puede tener un papel regulatorio en angiogénesis y función vascular en el tracto reproductivo femenino. También puede actuar como un factor angiogénico indirecto mediante la inducción de VEGF en macrófagos.<sup>16</sup>

Resultaría de gran importancia el conocimiento de la relación de las hormonas con el desarrollo de síntomas ya que en enfermedades hereditarias, puede haber pacientes que quieran llevar a cabo una selección embriones para la cual se debe hiperestimular a la madre con hormonas para una superovulación. Dar terapia hormonal en este caso podría dar graves resultados.

### **5. Factores proangiogénicos**

Los hemangioblastomas tienen altos niveles de VEGF y sus receptores<sup>34</sup>, factores que previamente se ha explicado que podrían encontrarse en altos niveles durante el embarazo. La elevada expresión de PIGF y VEGFR1 en embarazo puede hacer que aumente el crecimiento y la agresividad de tumores vasculares, incluso algunos quiescentes durante años.<sup>11</sup> Niveles altos de PIGF debido al embarazo, pueden favorecer tumorogénesis en hemangioblastomas por sobreestimulación de vías tumorales que ya están fuertemente activadas por la pérdida de *VHL* normal. En mujeres embarazadas con hemangioblastoma, HIF-1 $\alpha$  está sobreexpresado en el tumor, no solo por la alteración del gen *VHL*, sino por el aumento de factores proangiogénicos que sobreactivan la vía pi3K/Akt/mTOR. Estas sustancias son VEGF y PIGF. Sabemos que los niveles de VEGF son inciertos durante el embarazo, sin embargo PIGF se encuentra aumentado, y su elevada concentración en el embarazo podría aumentar la

tumorigénesis en hemangioblastomas por superactivación de vías protumorales que ya estaban fuertemente activadas por la pérdida de VHL funcional. Acciones de PIGF:

- Actúa mediante la vía pi3K/Akt/mTOR directamente a través de VEGFR-1 o indirectamente a través de la amplificación del efecto de VEGF.<sup>11</sup>
- Activa las células madre quiescentes y promueve el reclutamiento y maduración de progenitores mieloides angiogénicos que salen a vasos colaterales dando lugar a un aumento de estas células en circulación.<sup>11</sup>
- Activa y atrae a los macrófagos asociados a tumores proangiogénicos de tipo 2 que liberan moléculas proangiogénicas.<sup>11</sup>
- Ejerce un efecto directo en el reclutamiento de hemangioblastos quiescentes que explica el rápido crecimiento del componente quístico del tumor a través de vasculogénesis.<sup>11</sup>

Además, mediante técnicas de inmunodetección por anticuerpos (ELISA), se determinó que las células endoteliales del hemangioblastoma, expresan receptores tirosín quinasa para VEGF y PIGF.<sup>35</sup> PIGF y VEGFR1 no muestran efectos negativos relevantes en la fisiología normal, por lo tanto constituirían buenas dianas terapéuticas de las cuales se esperan pocos efectos adversos. Los tumores sintomáticos suelen asociarse a aquellos que producen quistes, siendo éstos los causantes de la sintomatología. Estos quistes se forman gracias al aumento de la permeabilidad vascular, propia del embarazo.<sup>11</sup>

Sin embargo, diversos estudios indican la ausencia de relación entre un aumento de la sintomatología de tumores asociados a VHL y el embarazo. En 2013, se realizaron estudios en 9 mujeres embarazadas y 27 no embarazadas y no se encontraron diferencias de progresión tumoral debidas al embarazo. Se concluyó que se deben realizar imágenes diagnósticas antes de la concepción y después del parto.<sup>36</sup>

En un estudio retrospectivo con 30 pacientes y 56 embarazos, únicamente se encontraron 3 casos sintomáticos. En el primero, una mujer de 32 años presentaba hipertensión craneal asociada a hemangioblastoma. En el segundo, una mujer de 28 años a las 32 semanas de embarazo presentó un feocromocitoma con hipertensión asociada. Por último, en el tercer caso, se presentaba dolor agudo en mujer de 26 años con embarazo de 34 semanas por cistadenoma pancreático. En los tres casos, tanto pacientes como fetos, tuvieron recuperación sin incidente, por tanto el estudio concluyó que no existía relación entre embarazo y sintomatología por VHL así como una supervivencia del 96.4% de los recién nacidos y dos mortinatos con hidrocefalia, el resto estaban sanos. Esto indicaba una ausencia de motivos por las que desalentar el embarazo en mujeres con VHL. Y cuando se vieron síntomas, se operaban de manera segura por resección.<sup>19</sup>

En otro estudio realizado por Frantzen C *et al.*, se compararon las radiografías de 177 hemangioblastomas craneoespinales y 28 quistes asociados en pacientes con VHL embarazadas y no embarazadas. Según los autores, no había incremento en hemangioblastomas o quistes asociados durante la gestación en comparación con no embarazadas.<sup>36</sup>

En 2012, se llevó a cabo una investigación con dos cohortes una compuesta por mujeres embarazadas en periodo de embarazo y de no embarazo y la otra por mujeres no embarazadas. Curiosamente, se encontró que el crecimiento de quistes fue más elevado en



mujeres en periodo de no embarazo de la cohorte de embarazo comparado con el crecimiento de tumores durante embarazo y con la cohorte de no embarazo. Esto indica una necesidad de mayor investigación para determinar qué cambios ocurren en el periodo de no embarazo que lleven a una progresión quística.<sup>13</sup>

Otro estudio realizado en Dinamarca por Binderup MLM K *et al.*, concluye que el embarazo no agrava la evolución de tumores VHL. Además no desaconsejan embarazo en VHL y tampoco recomiendan una excesiva vigilancia durante el embarazo.<sup>37</sup>

Teniendo en cuenta la disparidad de resultados obtenidos en diversas investigaciones, se plantea la razón de estas diferencias. Una posible explicación de que se hayan reportado casos clínicos de aumento de la sintomatología durante el embarazo podría considerar que los pacientes con VHL se suelen diagnosticar con los primeros tumores desde mediados de sus 20 hasta tarde en sus 30, lo cual coincide con la edad fértil de las mujeres,<sup>37</sup> (de hecho, VHL nunca se ha reportado en periodo fetal o neonatal<sup>21</sup>). Otra posible razón sería una carencia de imagen prospectiva longitudinal antes y después de la evolución de los síntomas en mujeres embarazadas.<sup>13</sup>

Una posible causa para el hallazgo de hemangioblastomas sintomáticos en mujeres embarazadas es que los embarazos normalmente ocurren durante el tiempo en el que los síntomas asociados a hemangioblastomas aumentan (20-40 años). La edad media para la evolución de los síntomas de hemangioblastomas del SNC en pacientes con VHL (33 años), es similar a la edad media de embarazo (30 años) y en medio del rango de años de embarazo (20-35 años).<sup>13</sup>

Hoy en día, el examen neuro-radiológico de pacientes con VHL, permite la identificación de más del 75% de lesiones nuevas antes de que se vuelvan sintomáticas. Esto permite el tratamiento precoz en cuanto la lesión aumente de tamaño o se vuelva sintomática. Por este motivo, muchas pacientes se someten a diagnóstico y tratamiento antes de quedarse embarazadas, lo cual reduce sustancialmente el número de casos que pueden potencialmente mostrar crecimiento del tumor durante el embarazo.<sup>11</sup>

Existen otras teorías acerca de la relación de VHL con embarazo. En un estudio llevado a cabo en Holanda con 29 pacientes y 48 embarazos entre los años 1966 y 2010 se vio que había una progresión significativa de hemangioblastomas cerebelares (que solo suponen un 2% de los tumores en el cerebro<sup>21</sup>) antes y después del embarazo, pero no de otros tipos de hemangioblastoma.<sup>36</sup> La sintomatología en hemangioblastomas cerebelares es un indicativo de cirugía y suele pasar a los 33 años.<sup>13</sup> Podría ser que el hecho de reportar sintomatología cerebelar, sea debido al mayor porcentaje que encontramos de estos tumores VHL con respecto al resto.

Sin embargo, al no existir un claro criterio, se recomienda un seguimiento por imagen de mujeres antes y después del embarazo para poder establecer parámetros objetivos como el tamaño de los quistes, la formación de hemangioblastomas sintomáticos y el tiempo en el cual los síntomas pueden aparecer para tratar de evitar demasiadas pruebas o incluso cirugías innecesarias en las madres, maximizando la seguridad de la madre y el feto.<sup>36</sup>

## **VI. CONCLUSIÓN**

En base a la literatura analizada, se puede concluir que no existe una clara contraindicación para el embarazo en mujeres con enfermedad VHL. Sin embargo, se debe tener un exhaustivo seguimiento en este tipo de pacientes, teniendo en cuenta síntomas comunes del embarazo, como náuseas y vómitos persistentes. No se concluye una clara relación de aumento o aparición de la sintomatología en relación a VHL, pero tampoco se descarta. Es necesaria una mayor investigación la cual podría realizarse mediante estudios *in vitro* ya que resulta complicado someter a estudio a mujeres embarazadas por la seguridad tanto de las madres como de los fetos.

## **VII. BIBLIOGRAFÍA**

1. Chittiboina P, Lonser RR. *Chapter 10 – Von Hippel–Lindau Disease*. Vol 132. 1st ed. Elsevier B.V.; 2015. doi:10.1016/B978-0-444-62702-5.00010-X
2. Marín Hernández, A. El factor inducido por la hipoxia-1 (HIF-1) y la glucólisis en las células tumorales. *Rev Educ Bioquímica*. 2009;28(2):42-51.
3. Simon MC, Ph D. *Clínica e implicaciones de la investigación The Hypoxia Response Pathways — Hats Off !* 2016:1687-1689.
4. Cuesta AM, Albiñana V, Gallardo-Vara E, et al. The  $\beta$ 2-adrenergic receptor antagonist ICI-118,551 blocks the constitutively activated HIF signalling in hemangioblastomas from von Hippel-Lindau disease. *Sci Rep*. 2019;9(1):1-13. doi:10.1038/s41598-019-46448-6
5. Hasbun H. J, Lemp M. M, Nazer H. J. Enfermedad De Von Hippel-Lindau Y Embarazo. *Rev Chil Obstet Ginecol*. 2005;70(3):180-185. doi:10.4067/s0717-75262005000300010
6. [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC\\_Exp.php?Lng=ES&Expert=892](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=ES&Expert=892)
7. Kenyon AP, Haider S, Ashkan K, Nelson-Piercy C. Cerebellar haemangioblastoma presenting with dizziness in pregnancy: case report and review of the literature. *Obstet Med*. 2009;2(4):164-167. doi:10.1258/om.2009.090018
8. Article CMER. CME Review Article. *Pediatr Emerg Care*. 2017;33(12):792-793. doi:10.1097/01.pec.0000526609.89886.37
9. <https://mdanderson.es/elcancer/elcancerdelaaalaz/enfermedad-de-von-hippel-lindau>
10. Wilding, A. et al. Life expectancy in hereditary cancer predisposing diseases: An observational study. *J. Med. Genet*. 49(4):264-269 (2012)
11. Laviv Y, Wang JL, Anderson MP, Kasper EM. Accelerated growth of hemangioblastoma in pregnancy: the role of proangiogenic factors and upregulation of hypoxia-inducible factor (HIF) in a non-oxygen-dependent pathway. *Neurosurg Rev*. 2019;42(2):209-226. doi:10.1007/s10143-017-0910-4
12. Rotemberg E, Smaisik K. Manifestaciones periodontales de los estados fisiológicos de la mujer. *Odontoestomatología*. 2018;11(13):16-26.
13. Ye DY, Bakhtian KD, Asthagiri AR, Lonser RR. Effect of pregnancy on hemangioblastoma development and progression in von Hippel-Lindau disease. *J Neurosurg*.

- 2012;117(5):818-824. doi:10.3171/2012.7.JNS12367
14. Frantzen C, Kruizinga RC, Van Asselt SJ, et al. Pregnancy-related hemangioblastoma progression and complications in von Hippel-Lindau disease. *Neurology*. 2012;79(8):793-796. doi:10.1212/WNL.0b013e3182661f3c
  15. Satyarthee Guru D, Kumar S. Cerebellar Hemangioblastoma Symptomatic During Pregnancy: A Short Review. *American Journal of Clinical Neurology and Neurosurgery*. 2016;2(1):25-28
  16. Zygmunt M, Herr F, Münstedt K, Lang U, Liang OD. Angiogenesis and vasculogenesis in pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2003;110(SUPPL.):10-18. doi:10.1016/S0301-2115(03)00168-4
  17. Ogasawara KK, Ogasawara EM, Hirata G. Pregnancy complicated by von Hippel-Lindau disease. *Obstet Gynecol*. 1995;85(5):829-831. doi:10.1016/0029-7844(94)00304-V
  18. Turgut M, Turgut F. Multiple cerebellar haemangioblastomas symptomatic during pregnancy [1]. *Br J Neurosurg*. 1999;13(1):93.
  19. Grimbert P, Chauveau D, Richard S, Remy P, Grunfeld JP. Pregnancy in von Hippel-Lindau disease. *Am J Obstet Gynecol*. 1999;180(1 I):110-111. doi:10.1016/S0002-9378(99)70158-4
  20. Kothari A, Bethune M, Manwaring J, Astley N, Wallace E. Massive bilateral pheochromocytomas in association with Von Hippel Lindau syndrome in pregnancy. *Aust New Zeal J Obstet Gynaecol*. 1999;39(3):381-384. doi:10.1111/j.1479-828X.1999.tb03425.x
  21. Delisle MF, Valimohamed F, Money D, Douglas MJ. Central nervous system complications of von Hippel-Lindau disease and pregnancy; perinatal considerations: Case report and literature review. *J Matern Fetal Med*. 2000;9(4):242-247. doi:10.1002/1520-6661(200007/08)9:4<242::AID-MFM11>3.0.CO;2-5
  22. Boker A, Ong BY. Anesthesia for Cesarean section and posterior fossa craniotomy in a patient with von Hippel-Lindau disease. *Can J Anesth*. 2001;48(4):387-390. doi:10.1007/BF03014969
  23. Kurne A, Bakar B, Arsava EM, Tan E. Pregnancy associated quadriparesis in a patient with Von-Hippel Lindau disease. *J Neurol*. 2003;250(2):234-235. doi:10.1007/s00415-003-0950-2
  24. Zilidis G, Cadoux-Hudson TAD. Recurrent dural based cystic cerebellar haemangioblastoma in a patient with von Hippel-Lindau disease. *Acta Neurochir (Wien)*. 2007;149(4):433-436. doi:10.1007/s00701-007-1127-z
  25. Hayden MG, Gephart R, Kalanithi P, Chou D. Von Hippel-Lindau disease in pregnancy: A brief review. *J Clin Neurosci*. 2009;16(5):611-613. doi:10.1016/j.jocn.2008.05.032
  26. Kolomeyevskaya N, Blazo M, Van Den Veyver I, Strehlow S, Aagaard-Tillery K. Pheochromocytoma and von hippelindau in pregnancy. *Am J Perinatol*. 2010;27(3):257-263. doi:10.1055/s-0029-1239489

27. Rehman T, Ali R, Yonas H. Cerebellar haemangioblastoma: temporising treatment in a high risk pregnancy. *BMJ Case Rep.* 2009;2009:bcr0120091413. doi:10.1136/bcr.01.2009.1413
28. Capone F, Profice P, Pilato F, Zollino M, Colosimo C, Di Lazzaro V. Spinal hemangioblastoma presenting with low back pain in pregnancy. *Spine J.* 2013;13(12):e27-e29. doi:10.1016/j.spinee.2013.07.428
29. Salazar-Vega JL, Levin G, Sanso G, Vieites A, Gómez R, Barontini M. Pheochromocytoma associated with pregnancy: Unexpected favourable outcome in patients diagnosed after delivery. *J Hypertens.* 2014;32(7):1458-1463. doi:10.1097/HJH.0000000000000215
30. Hallsworth D, Thompson J, Wilkinson D, Kerr RSC, Russell R. Intracranial pressure monitoring and caesarean section in a patient with von Hippel-Lindau disease and symptomatic cerebellar haemangioblastomas. *Int J Obstet Anesth.* 2015;24(1):73-77. doi:10.1016/j.ijoa.2014.08.008
31. Chesley LC. Plasma and red cell volumes during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 1972;112(3):440-450. doi:10.1016/0002-9378(72)90493-0
32. Pereda Ríos A, Pintado Recarte P, De León-Luis J, et al. Cerebellar hemangioblastoma as the cause of maternal obstructive hydrocephalus during the third trimester. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2012;165(2):370-372. doi:10.1016/j.ejogrb.2012.08.002
33. Letters to the Editor Progesterone Receptor Proteins in Cerebellar Hemangioblastoma Neurosurgery in Developing Countries. 1984:3019.
34. Wanebo JE, Lonser RR, Glenn GM, Oldfield EH. The natural history of hemangioblastomas of the central nervous system in patients with von Hippel-Lindau disease. *J Neurosurg.* 2003;98(1 SUPPL.):82-94. doi:10.3171/jns.2003.98.1.0082
35. Bohling T, Hatva E, Kujala M, Claesson-Welsh L, Alitalo K, Haltia M. Expression of growth factors and growth factor receptors in capillary hemangioblastoma. *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology.* 1996;55(5):522-527
36. Frantzen C, van Asselt SJ, Kruizinga RC, et al. Letter to the Editor: Pregnancy and von Hippel-Lindau disease. *J Neurosurg.* 2013;118(6):1380-1382. doi:10.3171/2012.11.jns122145
37. Binderup MLM, Budtz-Jørgensen E, Bisgaard ML. New von Hippel-Lindau manifestations develop at the same or decreased rates in pregnancy. *Neurology.* 2015;85(17):1500-1503. doi:10.1212/WNL.0000000000002064