

11242



**UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTONOMA DE MEXICO**

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
CLINICA LONDRES

2

**HALLAZGOS POR IMAGEN EN LA
ENFERMEDAD DE VON HIPPEL-LINDAU**

T E S I S

**PARA OBTENER EL TITULO DE POSTGRADO
EN RADIOLOGIA QUE PRESENTA EL**

DR. JOAQUIN ENRIQUE ANTILLON VALENZUELA



**ASESOR DE TESIS:
DR. JESUS RODRIGUEZ CARBAJAL**

MEXICO, D. F.

2001



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



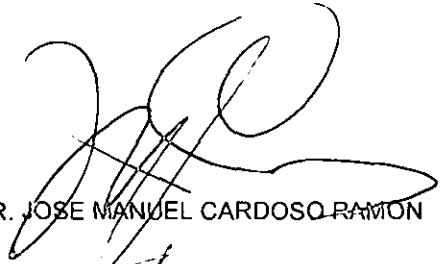
UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Profesor Titular:



DR. JOSE MANUEL CARDOSO RAMON

Profesor Adjunto:



DR. SERGIO FERNANDEZ TAPIA

Jefe de Enseñanza e Investigación:



DR. MANUEL RAMIRO HERNANDEZ

Asesor de Tesis:



DR. JESUS RODRIGUEZ CARBAJAL

Presenta:



DR. JOAQUIN ENRIQUE ANTILLON VALENZUELA

DEDICATORIA

A mi esposa Alejandra y mis hijos Joaquín Arturo y Alejandra Lucía, seres sin los cuales mis proyectos no tienen sentido.

AGRADECIMIENTOS

A todos mis maestros del grupo Clínica Londres, por transmitirme su filosofía de trabajo en equipo y de excelencia en la práctica de la Radiología.

Al doctor Jesús Rodríguez Carbajal, por su asesoría en la realización de esta tesis y sus enseñanzas en el campo de la neurorradiología.

A mis hermanos José e Ignacio, también amantes de la Radiología, por su apoyo constante durante mi fase de adiestramiento.

A mis compañeros residentes, por su amistad.

A todo el personal técnico, de enfermería y administrativo del grupo Clínica Londres.

I N D I C E

	Pág.
1.- INTRODUCCION.....	1
2.- OBJETIVOS.....	2
3.- MARCO TEORICO.....	3
4.- MATERIAL Y METODOS.....	14
5.- RESULTADOS.....	15
6.- IMAGENES.....	17
7.- DISCUSION.....	24
8.- CONCLUSIONES.....	26
9.- BIBLIOGRAFÍA.....	28

INTRODUCCION

La enfermedad de von Hippel-Lindau es una entidad hereditaria autosómica dominante que predispone a el desarrollo de hemangioblastomas del sistema nervioso central, así como una variedad de tumores viscerales. Su prevalencia ha sido estimada entre 1 por 35,000 hasta 1 por 40,000 (1). Aunque esta enfermedad es conocida desde hace casi 70 años, avances recientes en genética e imagenología son los que han permitido un mejor entendimiento de la misma, así como de su historia natural. La identificación de estos pacientes ha sido siempre problemática, ya que implica el escrutinio de todos los miembros de una familia potencialmente afectados, proceso que termina siendo tedioso y de costo elevado. Sin embargo, hay por lo menos dos justificaciones importantes para establecer un programa de escrutinio: en primer término la identificación de pacientes con enfermedad de von Hippel-Lindau permite una adecuada orientación genética, y segundo la detección temprana de tumoraciones en pacientes aún asintomáticos puede mejorar tanto la supervivencia como la calidad de vida en los mismos. Los métodos de imagen juegan un papel crucial en estos programas, tanto en el seguimiento de pacientes ya tratados por alguna de las manifestaciones de esta enfermedad, así como en el escrutinio a el resto de los miembros de la familia.

OBJETIVOS

- 1.- Establecer que porcentaje de pacientes operados por hemangioblastoma cerebeloso en el INNN presentaron los criterios para diagnosticarlos como enfermedad de von Hippel-Lindau.
- 2.- Describir las características por imagen de las distintas tumoraciones encontradas en nuestros pacientes con enfermedad de von Hippel-Lindau y compararlo con lo descrito en la literatura.
- 3.- Establecer el protocolo adecuado para el estudio de pacientes con sospecha de von Hippel-Lindau y sus familiares en nuestro Instituto, así como el seguimiento de los mismos.

MARCO TEORICO

Hemangioblastomas retinianos:

Los hemangioblastomas retinianos son una de las lesiones más frecuentes y más tempranamente identificadas en la enfermedad de von Hippel-Lindau, observándose en alrededor del 45-59% de los pacientes con esta entidad (1,2). Aproximadamente un 50% de estas lesiones son bilaterales (3). Las características histológicas principales del hemangioblastoma retiniano, también llamado angioma retiniano, es una red extensa de canales vasculares recubiertos por células endoteliales cuboides, estroma de células espumosas y pericitos (4). Su localización generalmente es en la porción periférica de la retina, sin embargo pudiendo afectar ocasionalmente al disco óptico. Típicamente se observa una arteria de alimentación y vena de drenaje dilatadas, pudiendo existir también microaneurismas (5). Generalmente, no producen sintomatología hasta que se presenta daño importante debido a hemorragia, desprendimiento de retina u otras complicaciones tales como edema macular, glaucoma, catarata, uveítis (6). El escrutinio para la identificación temprana de estas lesiones en familias con von Hippel-Lindau debe incluir oftalmoscopia directa o indirecta, angioscopia con fluoresceína y tonometría (7). Desde el punto de vista de imagen, solo los hemangioglastomas retinianos grandes pueden identificarse mediante Resonancia Magnética o Tomografía Computada, implicando que la lesión se encuentra en una fase avanzada, generalmente con importante compromiso visual (3). El tratamiento de lesiones pequeñas es mediante fotocoagulación con laser y crioterapia generalmente con buenos resultados y pocas

complicaciones. El tratamiento del desprendimiento retiniano es difícil, generalmente con resultados pobres, razón por la cual la exploración oftalmológica periódica para la identificación temprana de estas lesiones es primordial (6).

Hemangioblastomas del sistema nervioso central:

Las localizaciones habituales de hemangioblastomas en el sistema nervioso central son por orden de frecuencia el cerebelo, médula y tallo cerebral, siendo rara la presentación supratentorial (8). Esta lesión se encuentra en un 35-60% de pacientes con enfermedad de VHL (9), observando que de un 10 a 40% de todos los hemangioblastomas cerebelosos ocurren en pacientes con esta enfermedad (10). La edad de presentación del hemangioma cerebeloso es menor cuando se asocia a von Hippel-Lindau, es frecuentemente múltiple y tiene un pronóstico peor que el hemangioma cerebeloso esporádico. Un hemangioblastoma cerebeloso solitario puede ser la manifestación inicial de von Hippel-Lindau, por lo cual todos los pacientes con esta tumoración deben ser considerados potencialmente afectados por dicha enfermedad, debiendo realizarse estudios de extensión en búsqueda de lesiones asociadas, así como una intensa historia de antecedentes familiares. Los hemangioblastomas del sistema nervioso central tienen las mismas características histopatológicas independientemente de su localización, y al igual que los hemangioblastomas retinianos están conformados por canales vasculares recubiertos por epitelio cúbico, un estroma caracterizado por nidos de células espumosas y pericitos, así como una cantidad variable de fibras de colágena como soporte. Generalmente, son quísticos con un componente sólido mural (nódulo

mural), sin embargo pueden ser completamente sólidos en un 20-29% de los casos (3). Los síntomas van a depender de su localización, tamaño y número. En cerebelo pueden producir cefalea, náusea, vértigo, marcha con base amplia de sustentación, y signos como papiledema, nistagmus, dismetría. Puede ocurrir eritrocitosis secundaria a la producción de eritropoyetina en un 5-20% (6). Los hemangioblastomas bulbares, observados en aproximadamente un 5% de los pacientes con enfermedad de von Hippel-Lindau, se desarrollan en el área postrema altamente vascularizada produciendo como manifestaciones clínicas cefalea, vómito, ataxia y déficit motor o sensitivo. Existen localizaciones más raras de hemangioblastomas en pacientes con VHL, tales como lóbulo anterior de la hipófisis, tallo hipofisario, hipotálamo, nervio óptico, cuerpo caloso, pared del tercer ventrículo, asta temporal del ventrículo lateral, lóbulo frontal o temporal, meninges (11,12,13,14). De todos los hemangioblastomas espinales, el 80% se asocian a enfermedad de VHL. Del 13%-59% de pacientes con VHL presentan hemangioblastomas en esta localización, la amplia variación dependiendo de las familias que se han tomado en cuenta para las distintas series (8,15). Pueden situarse en cualquier parte de la médula, raíces nerviosas, cauda equina, sin embargo, la unión cráneo-cervical y cono medular son las más frecuente (8). La sintomatología principal es dolor local, déficit sensitivo, paraparesia, hipertonía, atrofia muscular. El mejor método de diagnóstico por imagen para la detección de hemangioblastomas del sistema nervioso central es la resonancia magnética con administración de gadolinio, por lo cual el escrutinio rutinario de pacientes con VHL debe incluir mínimamente secuencias T1 simple y con contraste tanto del encéfalo como de columna completa. El aspecto característico es de una lesión quística con un nódulo mural intensamente captante. En los casos de lesión medular es importante la búsqueda meticulosa de dicho nódulo para

no confundir esta tumoración con una cavidad siringomiélica de otra etiología. La realización de angiografía es útil en la demostración de las arterias de alimentación y venas de drenaje, el nido del tumor típicamente demostrando un tinte homogéneo en la fase capilar (3). El tratamiento primario es la extirpación quirúrgica de lesiones sintomáticas, siendo indispensable la remoción completa del nido para evitar recidivas, recomendándose la radioterapia o radiocirugía esterotáctica para casos inoperables (16,17).

Tumores del saco endolinfático:

El saco endolinfático se encuentra al final del conducto o acueducto endolinfático, dentro de la dura de la fosa posterior. Su función es desconocida, sin embargo parece tener relación con la producción de la endolinfa que se encuentra dentro de la cóclea y conductos semicirculares. Histológicamente estos tumores difieren de los hemangioblastomas, sin embargo se asemejan al cistadenoma papilar del epididimo. Son localmente agresivos pero se desconoce si metastatizan. Su crecimiento local hacia cerebelo o ángulo pontocerebeloso puede ocasionar que se confundan con lesiones más frecuentes en estos sitios. El tumor puede erosionar el conducto endolinfático e involucrar el oído interno, afectando los sentidos de audición y equilibrio. El estudio por imagen de estos tumores debe ser con tomografía computada de alta resolución y resonancia magnética. La erosión del peñasco se manifiesta como un patrón permeativo en la tomografía computada. Tanto en tomografía como en resonancia magnética estos

tumores presentan un reforzamiento importante, el cual puede ser heterogéneo por la presencia de componente quístico o necrótico con hemorragia o material proteináceo en su interior, esto último condicionando intensidad de señal alta en las imágenes ponderadas a T1 sin contraste. Es importante la detección temprana de estas lesiones ya que su resección oportuna puede evitar el progreso de la pérdida auditiva (3,18,19).

Quistes y tumores renales:

Los quistes renales se observan en un 59-63% de los pacientes con von Hippel-Lindau y si excluimos a las familias con feocromocitomas, la incidencia puede alcanzar el 85% (20). En cuanto al carcinoma de células renales, este se reporta en un 24-48% de los pacientes con esta enfermedad (2,3). La edad media de presentación es de 37 años, lo cual es 20 años menor a la edad media observada en el tumor de células renales esporádico (21). En pacientes que sobreviven al hemangioblastoma cerebral, el cáncer renal toma gran relevancia como causa de morbilidad, y el escrutinio para la detección del mismo se debe mantener por el resto de la vida del paciente. Las metástasis del tumor de células renales causa aproximadamente un tercio de las muertes en pacientes con von Hippel-Lindau y en algunos estudios es la principal causa de muerte (15,22). La afección renal es multicéntrica y bilateral en más del 75% de los pacientes (20,21). No está claro si el quiste renal es la lesión básica a partir de la cual se desarrollan los tumores renales, o bien si éstos pueden formarse en forma independiente, aunque todo parece indicar que existen dos tipos de quistes renales en los pacientes con von Hippel-

Lindau, unos con y otros sin potencial maligno (3). Histopatológicamente los quistes renales en estos pacientes corresponden a un espectro que varía desde quistes simples con una capa sencilla o doble de epitelio de células claras, hasta el carcinoma caracterizado por proyecciones papilares hacia la luz del quiste con un recubrimiento de epitelio displásico. Estudios seriados de TC han demostrado que el componente sólido de dichas lesiones puede aumentar de tamaño con el tiempo mientras el componente quístico puede involucionar, sin embargo la mayoría de ellos manteniéndose "quísticos", y creciendo típicamente a un ritmo de 0.5 cm por año (20). En los casos de afección extensa, las imágenes pueden ser indistinguibles de las observadas en pacientes con enfermedad renal poliquística autosómica dominante (2,23). La tomografía computada es esencial para el diagnóstico de compromiso renal en pacientes con von Hippel-Lindau, siendo más sensible que el ultrasonido, especialmente en la detección de lesiones sólidas pequeñas (menores de 2 cm), sin embargo, este último método de imagen resultando crítico para determinar si alguna lesión es predominantemente quística o sólida. En TC son indispensables los cortes finos (3-5 mm de espesor) y la administración de contraste endovenoso para la detección de lesiones pequeñas. La resonancia magnética en secuencia T1 con saturación de grasa y administración de gadolinio puede demostrar con gran claridad algunos tumores, sin embargo, generalmente solo utilizada en pacientes con insuficiencia renal en los cuales la administración de contraste yodado está contraindicado. La angiografía no es tan sensible en estos casos como los métodos de imagen antes mencionados, tal vez, solo útil en la evaluación de la vascularidad renal cuando se planea una nefrectomía parcial (3,24). La estrategia más aceptada para escrutinio y seguimiento de pacientes con von Hippel-Lindau o con alto riesgo de desarrollar esta entidad, es tomografía computada

anual, pudiéndose complementar con ultrasonido (6). El ultrasonido Doppler color transoperatorio se ha utilizado para ayudar al cirujano a identificar lesiones pequeñas no superficiales, así como para evitar estructuras importantes en los casos en que se decide realizar nefrectomía parcial (25).

Feocromocitomas:

En algunas familias con enfermedad de von Hippel-Lindau los feocromocitomas son la manifestación principal, siendo que en otras estas lesiones nunca se presentan. De todos los pacientes con VHL solo el 7-18% desarrollan feocromocitomas, sin embargo, en familias seleccionadas, hasta el 57% de sus miembros pueden presentar estos tumores (15,22). Estas familias tienen una frecuencia baja de hemangioblastomas cerebelosos y menor tendencia a desarrollar cáncer renal. En pacientes con VHL programados para cirugía, es importante descartar la presencia de feocromocitoma ya que se pueden presentar crisis hipertensivas inducidas por anestesia cuando existe dicha lesión. Estas neoplasias son frecuentemente múltiples y de localización ectópica, bilaterales en aproximadamente un 50-80% (3). Localizaciones ectópicas conocidas pueden ser el órgano de Zuckerkandl, glomus yugular, cuerpo carotídeo, tejido periaórtico, bazo y riñón (26). Muchos feocromocitomas en pacientes con VHL son asintomáticos y no muestran elevación de catecolaminas séricas (27). Cuando existen síntomas, estos pueden incluir hipertensión arterial periódica o sostenida, cefalea, palpitaciones, sudoración y ataques de ansiedad. Los estudios de laboratorio deben incluir niveles séricos y urinarios de epinefrina y norepinefrina, así como niveles urinarios

de ácido vanililvandélico. El estudio por imagen de estas lesiones puede incluir TC con contraste no-iónico, resonancia magnética, así como rastreo con metaiodobenzilguanidina. Por tomografía computada los feocromocitomas típicamente refuerzan posterior a la administración de contraste, en algunas ocasiones dicho reforzamiento puede ser heterogéneo. Este método de imagen es excelente para el estudio de suprarrenales, así como el órgano de Zuckerkandl. En resonancia magnética usualmente estas lesiones son hiperintensas en la secuencia T2. El rastreo con metaiodobenzilguanidina tiene una sensibilidad del 95% y especificidad del 100%, sin embargo, puede no demostrar lesiones muy pequeñas (3,26).

Lesiones pancreáticas:

Las lesiones pancreáticas en pacientes con VHL se pueden subdividir en enfermedad pancreática quística, que incluye quistes simples, adenomas serosos microquísticos y adenocarcinomas, y por otro lado los tumores de los islotes pancreáticos. Los quistes simples son por mucho las lesiones más comunes, sin embargo existiendo una amplia variación en su frecuencia (0% a 92%) dependiendo de la familia estudiada (3). Los quistes no parecen tener predilección por algún segmento pancreático específico, histológicamente compuestos por colecciones de líquido seroso delimitadas por epitelio y variando en tamaño desde milímetros hasta más de 10 cms. El cistadenoma seroso (o adenoma microquístico) está compuesto por racimos de quistes micro y macroscópicos recubiertos por un epitelio cúbico y separados por septos gruesos de estroma, frecuentemente con un patrón estrellado y centro de aspecto cicatricial que se puede

calcificar (28). Estos tumores son benignos y solo son evidentes cuando condicionan algún efecto de masa tal como obstrucción biliar. Los quistes simples y adenomas microquísticos se pueden detectar con tomografía computada, resonancia magnética y ultrasonido, sin embargo, para la demostración de lesiones pequeñas los dos primeros son superiores que el tercero (29). En tomografía observamos que las paredes de los quistes refuerzan escasamente. Los adenomas microquísticos se sospechan al observar un aumento de volumen focal compuesto de pequeños quistes alineados en forma radial y con una cicatriz central calcificada. En ultrasonido estas lesiones pueden aparecer de aspecto sólido debido a las interfases acústicas múltiples ocasionadas por los microquistes (3). El adenocarcinoma pancreático se ha reportado en pacientes con VHL, sin embargo considerándose raro (2).

Los tumores de los islotes pancreáticos en pacientes con VHL no parecen relacionarse con la afección pancreática quística, ocurriendo más frecuentemente en pacientes con feocromocitomas (29,30). Al igual que los feocromocitomas, aparentemente también son de origen neuroectodérmico. La mayoría de los tumores de los islotes pancreáticos crecen en forma lenta y son asintomáticos, sin embargo, ocasionalmente pueden crecer rápidamente, causar obstrucción biliar y metastatizar al hígado o inclusive a hueso (15). Por tomografía computada estas lesiones muestran un reforzamiento homogéneo intenso, sin embargo conforme el tumor crece puede demostrar zonas de necrosis. La angiografía es útil en la localización de tumores pequeños (3).

Cistadenoma papilar del epidídimo:

El cistadenoma de epidídimo se observa en 10-60% de los varones con VHL (15,22,31). Esta lesión puede ser uni o bilateral, generalmente localizado en la cabeza del epidídimo. Su diámetro varía entre 1 a 5 cm, son firmes y fácilmente palpables, conteniendo espacios quísticos ocupados por fluido amarillento o hemorrágico (32). Histológicamente estos tumores se asemejan a los del saco endolinfático y los quistes renales. Generalmente, no se requieren estudios de imagen para el diagnóstico ya que son lesiones, casi siempre palpables. Por ultrasonido se identifica una masa sólida, ocasionalmente con espacios quísticos pero estos tan juntos unos a otros que se pueden observar ecogénicos. Se puede encontrar atrofia testicular asociada. No tienen potencial maligno por lo que no existe indicación quirúrgica a menos que condicionen dolor o bien en casos de infertilidad. El quiste de epidídimo sin componente sólido se observa también comunmente en pacientes con VHL, sin embargo, su alta incidencia en la población masculina sana (30%) impide que sea tomado como un criterio diagnóstico para dicha enfermedad (33). La contraparte a esta lesión en la mujer es el cistadenoma del ligamento ancho (31).

Otras lesiones:

Se ha reportado el caso de un hemangioblastoma hepático con características histológicas idénticas al hemangioblastoma cerebeloso (34). Se han reportado casos de múltiples hemangiomas cavernosos y quistes hepáticos (22,31), sin embargo, estos son

también frecuentes en la población general. Existen varios reportes de hemangioblastomas pulmonares (22,34), sin embargo, pudiendo tratarse de focos metastásicos debido a que se asocian generalmente a fases avanzadas de VHL pequeños (3). Quistes epiplóicos, hemangiomas óseos, angiomas y quistes de ovario, carcinoma papilar y medular de tiroides, adenoma pituitario, hemangiomas dérmicos, nevos pigmentados, se han mencionado como probables componentes de enfermedad de von Hippel-Lindau, sin embargo, en estos casos es difícil descartar que se traten de procesos adquiridos sin relación con VHL (3).

MATERIAL Y METODOS

Se evaluaron los casos de hemangioblastomas atendidos en el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía "Manuel Velazco Suárez" entre enero de 1980 y agosto del 2000, consistiendo en 67 casos con diagnóstico confirmado por histopatología, de los cuales 64 fueron de localización cerebelosa, 1 caso supratentorial y 2 casos en médula. El antecedente de hemangioblastoma en familiares de primer grado permitió dividir a los pacientes en dos grupos: uno con antecedente familiar positivo (sospecha clínica de VHL) y otro grupo sin antecedente familiar de VHL (hemangioblastomas aparentemente esporádico). Se analizaron las características clínicas y de laboratorio al momento de la presentación y durante el seguimiento de ambos grupos. Todos los pacientes que aceptaron la propuesta se sometieron a escrutinio con estudios de imagen y examen de fondo de ojo en un intento por determinar la presencia de lesiones características de enfermedad de von Hippel-Lindau.

RESULTADOS

La edad de presentación fluctuó entre 14 a 79 años (promedio 29 años) con una relación hombre:mujer de 2.3:1. El tiempo de evolución de los síntomas osciló entre 2 y 24 meses (promedio 4 meses). En 8 de 67 casos (11.9%) se encontró antecedente de hemangioblastoma en algún familiar de primer grado. El diagnóstico de hemangioblastoma fue la sospecha inicial en 21 casos (31.3%). El principal diagnóstico diferencial fue el astrocitoma quístico (65%), seguido por metástasis, neurocisticercosis y ependimoma. Se supuso la presencia de VHL en 6 de 67 casos (8.9%). Los pacientes presentaron una hemoglobina de 12 a 22 gr/dl (promedio 16 gr/dl) y un hematocrito de 38 a 65% (promedio de 48%). Las lesiones se presentaron como tumores quísticos con nódulo mural en el 80.5% de los casos, y como tumor sólido en el 19.5% restante. El periodo de seguimiento fluctuó entre 1 a 48 meses. Se presentaron recidivas en 11 de 67 casos (16%) con una latencia entre 1 mes y 8 años. La edad de presentación para el primer grupo varió de 16 a 36 años (promedio 24 años), hemoglobina promedio fue de 17.8 gr/dl (16 a 22 gr/dl) con un hematocrito de 52% (47 a 65%), y el índice de recidiva alcanzó el 75% (6 de 8). Para el segundo grupo la edad de presentación fue de 18-79 años (promedio 31 años), con una hemoglobina promedio de 14.3 gr/dl y un índice de recidiva del 8.4% (5 de 59). De acuerdo con la literatura mundial y el análisis de nuestros resultados, la edad temprana de presentación, la poliglobulia y la recidiva se identificaron como posibles marcadores clínicos de VHL no sospechada. Dentro del segundo grupo se encontraron 25 casos (42.3%) con presentación entre la 2ª y 3ª décadas de la vida, 13

pacientes (22%) con hemoglobina superior a 16 gr/dl y 5 pacientes (8.9%) con recidiva o lesión contralateral de novo. Se logró establecer el diagnóstico en 15 pacientes de 8 diferentes familias, lo cual permite establecer una prevalencia de la enfermedad de VHL del 25%.

IMAGENES

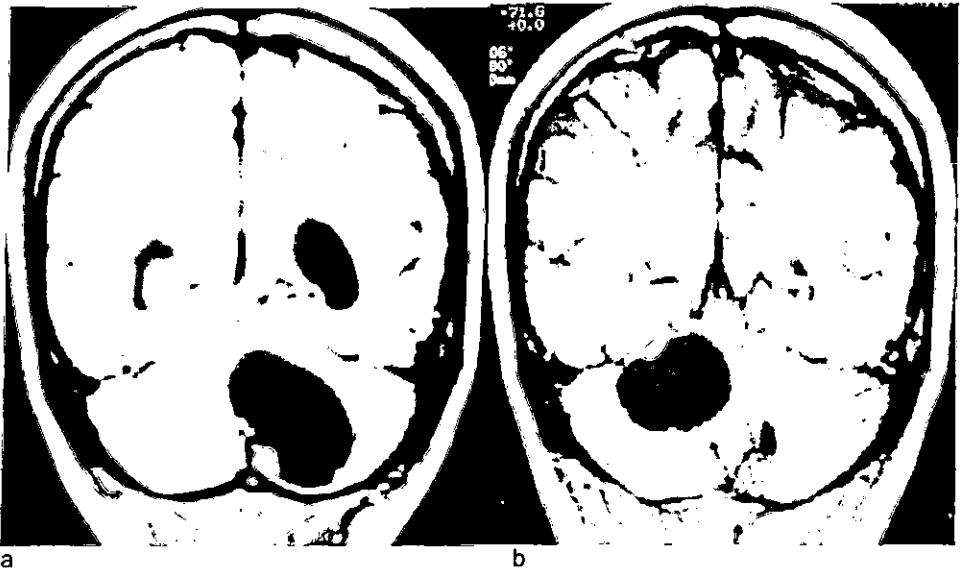


Fig. 1: a) Imágen de RM en secuencia T1 con gadolínico, corte coronal, donde vemos varias lesiones compatibles con hemangioblastomas cerebelosos, uno de ellos con las características típicas de quiste con nódulo mural reforzando intensamente. b) Un año después de la extirpación del hemangioblastoma cerebeloso izquierdo, observamos que una de las lesiones hemisféricas derechas ya visibles en estudio previo, ha desarrollado componente quístico.



Fig 2: a) Corte sagital y b) coronal de IRM en secuencia T1 post-administración de gadolínico, donde identificamos imagen mixta (quística-sólida) con reforzamiento intenso del componente sólido, en relación a hemangioblastoma de unión bulbo-medular.

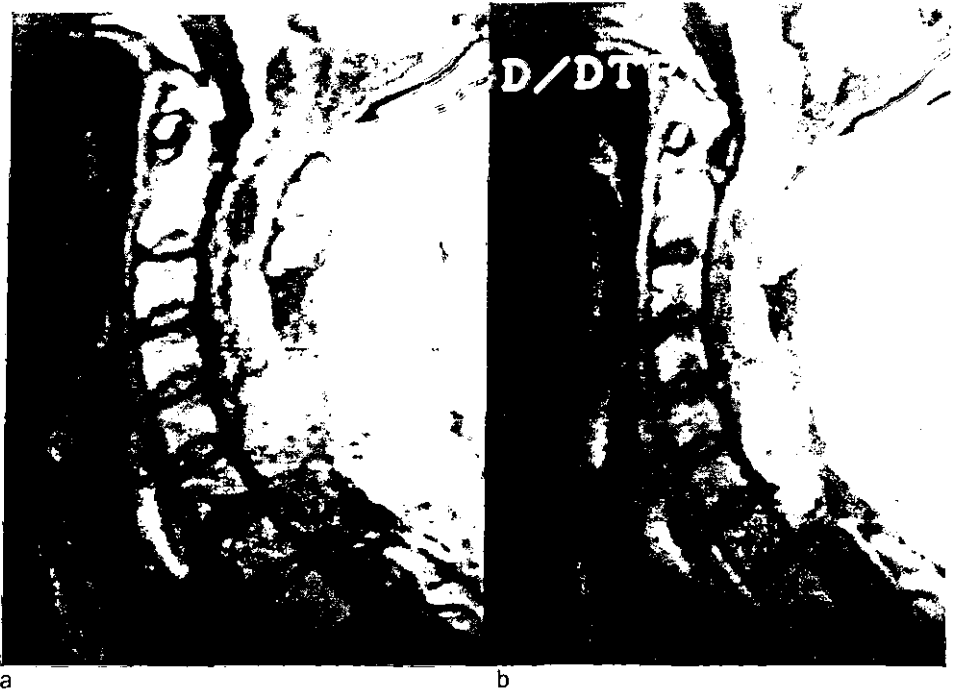


Fig. 3: a) Cortes sagitales de IRM a nivel cervical en secuencia T1 simple b) y posterior a la administración de gadolínico donde observamos gran lesión intramedular de contornos irregulares, reforzamiento heterogéneo, condicionando hidromielia proximal, compatible con hemangioblastoma medular.

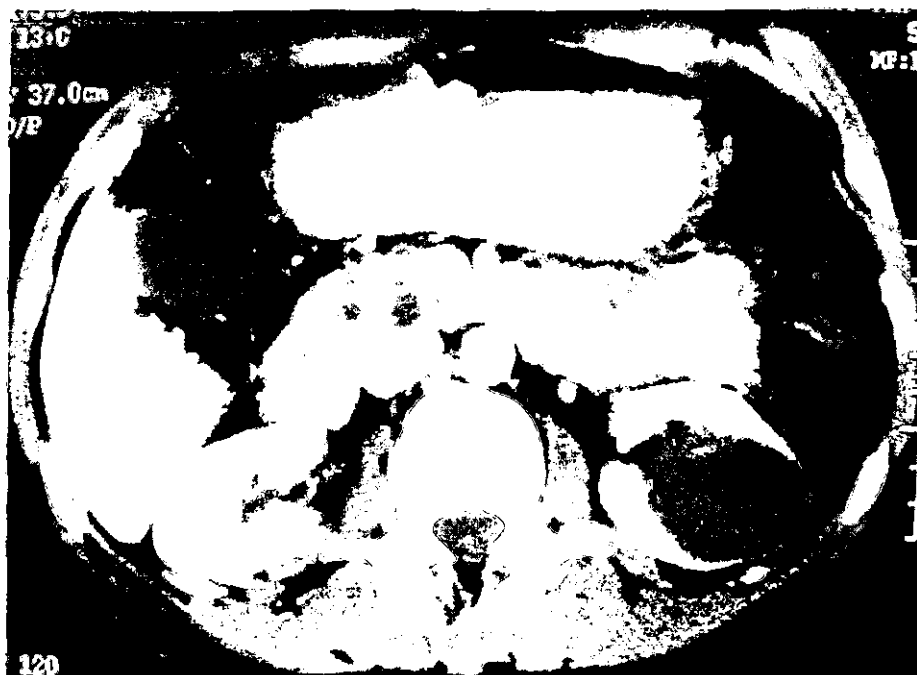


Fig. 4: Tomografía computada con contraste oral e intravenoso que demuestra imagen quística de aspecto simple en riñón izquierdo. En proceso uncinado de páncreas se observa otro pequeño quiste. Paciente con antecedente de hemangioblastoma cerebeloso.

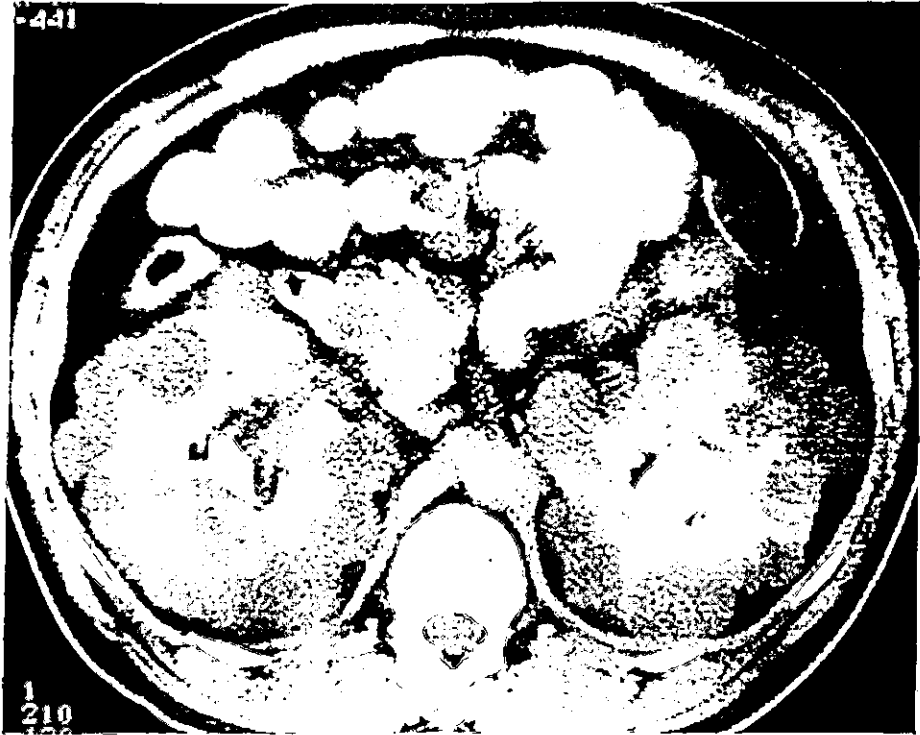


Fig. 5: Corte de tomografía computada abdominal con administración de contraste oral e intravenoso de paciente operado por hemangioblastoma cerebeloso, donde se observan múltiples quistes renales en ambos riñones distribuidos en forma difusa. Estas imágenes son indistinguibles a las observadas en pacientes con enfermedad renal poliquística autosómica dominante.

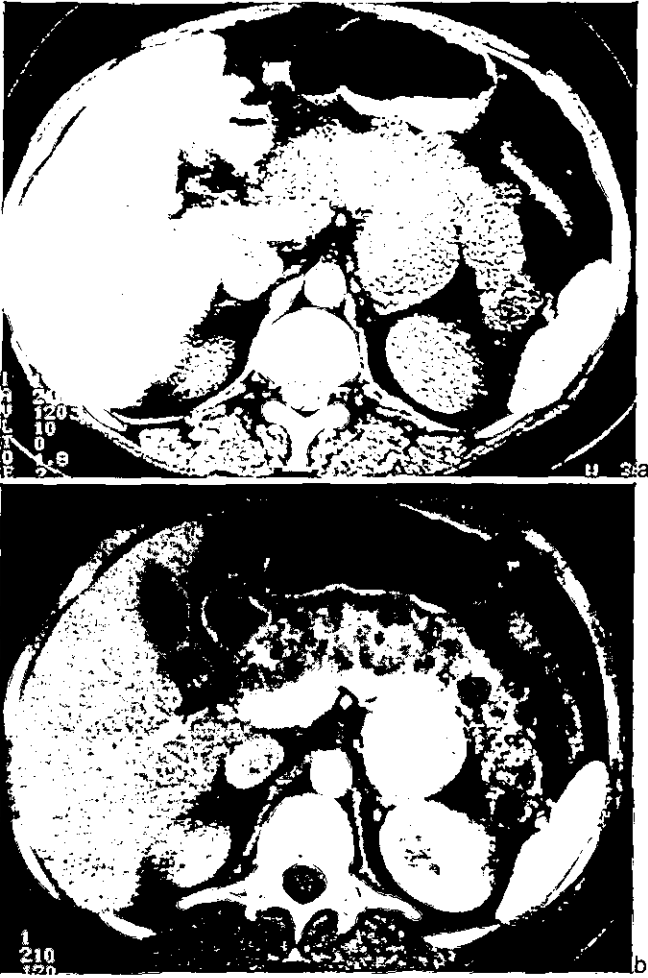


Fig. 6: a) Tomografía computada de abdomen superior en fase simple y b) fase contrastada demostrando la presencia de nódulo sólido con reforzamiento intenso dependiente de glándula suprarrenal izquierda, compatible con feocromocitoma. Se observa también quistes pancreáticos múltiples de aspecto simple, visibles en todos los segmentos de dicha glándula.

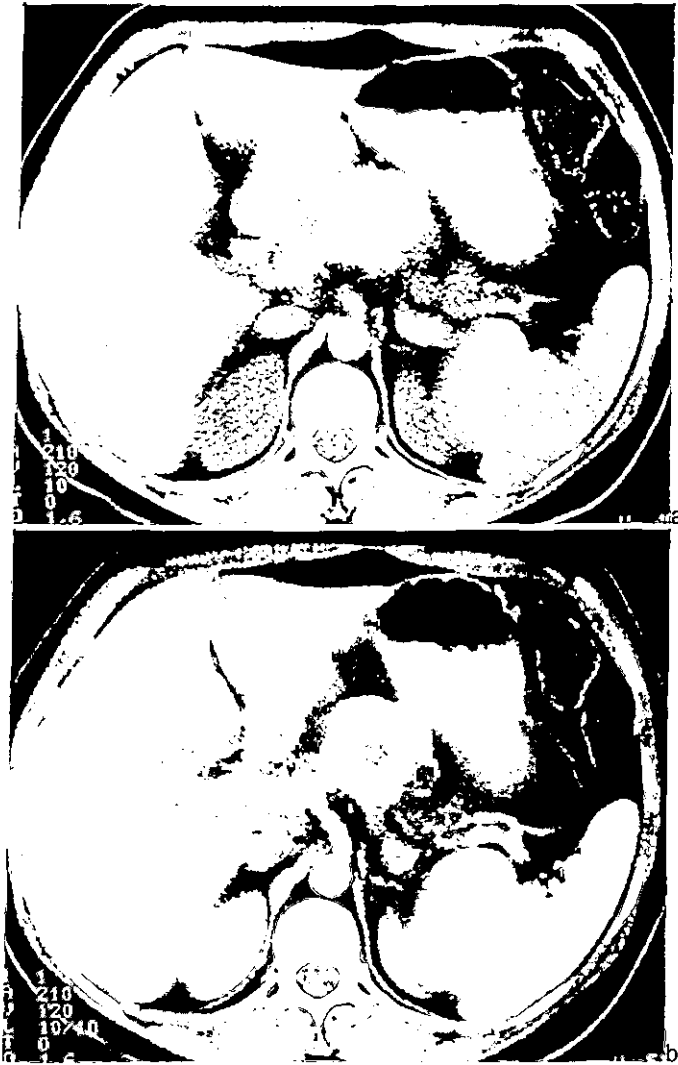


Fig. 7: a) Tomografía computada de abdomen en fase simple y b) contraste endovenoso, que demuestra lesión nodular en cuerpo pancreático, reforzando intensamente hacia su periferia, con zona central sin realce, compatible con tumor de islotes pancreáticos.

DISCUSION

La enfermedad de von Hippel Lindau se clasificó dentro de las facomatosis o síndromes neurocutáneos a pesar de que son poco frecuentes las lesiones cutáneas. Es un síndrome de cáncer hereditario en el que los individuos afectados están en riesgo de desarrollar en 14 órganos distintos 40 lesiones diferentes, sin embargo solo 6 de ellas se consideran cardinales: los hemangioblastomas del SNC y retinianos, los tumores del saco endolinfático, quistes o carcinoma de células renales, feocromocitomas y los tumores o quistes pancreáticos. En un órgano afectado pueden presentarse lesiones múltiples que oscilan entre los quistes benignos, los tumores vasculares y los carcinomas, por lo que no existe un hallazgo patognomónico. Se estima que esta enfermedad ocurre en 1 de cada 36,000 nacidos vivos (1 en 31,000 en Alemania hasta 1 en 53,000 en Gran Bretaña). El mecanismo de herencia sigue un patrón autosómico dominante con un 80 a 90% de penetrancia a los 60 años, con alta variabilidad en la expresión clínica. La expectativa de vida se reduce a una media de 49 años en estos pacientes.

Clínicamente se clasifica en tipo I (sin feocromocitoma) y tipo II (con feocromocitoma), éste último a su vez se divide en A (sin cáncer renal) y B (con cáncer renal). La edad del diagnóstico es variable y depende de la sintomatología provocada por las distintas lesiones, así como la expresión de la enfermedad dentro de la familia. La combinación de órganos afectados y la secuencia del involucro orgánico varía considerablemente entre las distintas familias y entre los miembros de una familia, lo que frecuentemente retrasa o confunde el diagnóstico y así, por ejemplo, estudios de autopsia pueden

corroborar que algunos miembros de las familias afectadas presentan una sola lesión. En contraste con la homogeneidad del locus genético, la expresión clínica variable es una característica entre las familias , y dentro de las familias los miembros afectados exhiben variabilidad fenotípica.

Los hemangioblastomas retinianos son las primeras lesiones en diagnosticarse, con una edad pico a los 25 años (rango de 1 a 67 años), seguido por los hemangioblastomas cerebelosos o de médula espinal con una edad de diagnóstico media de 30 años (rango de 11 a 78 años). En cuanto al carcinoma renal el diagnóstico se establece a los 37 años (rango de 16-67 años). En la enfermedad de von Hippel-Linadu tipo II, el feocromocitoma suele ser detectado a los 30 años, sin embargo puede aparecer en pacientes pediátricos.

Los criterios diagnósticos de Melmon y Rosen modificados por Neumann (1) incluyen 2 o más hemangioblastomas del SNC o retina, un hemangioblastoma más una lesión visceral mayor. En presencia de una historia familiar demostrativa (80% de los casos), una lesión visceral mayor es suficiente para establecer el diagnóstico. Los pacientes con lesiones típicas, pero con una historia familiar negativa se presume que son portadores de una mutación de novo. Sin embargo, el diagnóstico clínico deberá ser confirmado mediante pruebas moleculares para mutaciones germinales del VHL.

Protocolo de escrutinio: exámenes físico general, neurológico y oftalmológico, IRM de encéfalo y médula espinal, TC y Ultrasonido de abdomen, BH completa, pruebas de funcionamiento renal y hepático, análisis urinario de 24 hs para catecolaminas, metanefrinas y ácido vanililmandélico (VMA).

CONCLUSIONES

Mutaciones germinales en el gen supresor de tumor en pacientes con VHL, permiten la estabilización de la transcripción de factores inducibles por hipoxia (1 alfa y 2 alfa, VEGF), estimulando la angiogénesis. Este aumento en la angiogénesis bajo condiciones de normoxemia induce lesiones en órganos blanco tales como el cerebro, riñón y ojo.

El análisis de las mutaciones en el gen de VHL es un aspecto integral en el diagnóstico y escrutinio de pacientes con hemangioblastomas, y en caso de enfermedad de VHL permite el diagnóstico presintomático de los portadores. Permite establecer el pronóstico y las probables forma de desarrollo tumoral, particularmente en familias con VHL tipo II.

El diagnóstico de VHL deberá sospecharse en pacientes que presenten tumores relacionados con el complejo VHL, tales como el hemangioblastoma del SNC o de retina, y tumores del saco endolinfático. Aún en ausencia de historia familiar deberá investigarse tales pacientes de manera sistemática para descubrir toda evidencia clínica y molecular de enfermedad de von Hippel-Lindau.

Desde el punto de vista de diagnóstico por imagen, todo paciente que debute con un hemangioblastoma cerebeloso se le deberá realizar un examen de escrutinio en búsqueda de otras lesiones tumorales, mediante los siguientes estudios de imagen: resonancia magnética de columna cervical y dorsal; tomografía computada de abdomen con contraste oral y endovenoso; ultrasonido de abdomen. En los pacientes ya diagnosticados con von Hippel-Lindau y con lesiones renales asociadas, se hará seguimiento con tomografía computada de abdomen con contraste oral e intravenoso anual. Los hermanos e hijos de un paciente con von Hippel-Lindau se estudiarán con

resonancia magnética con gadolínico en cráneo, columna cervical y dorsal, tomografía computada de abdomen con contraste oral e intravenoso y ultrasonido de abdomen.

BIBLIOGRAFIA

1. Neumann HPH, Wiestler OD. Clustering of features of von Hippel-Lindau syndrome: evidence for a complex genetic locus. *Lancet* 1991; 337:1052-1054.
2. Fill WL, Lamiell JM, Polk NO. The radiographic manifestations of von Hippel-Lindau disease. *Radiology* 1979; 133:289-295.
3. Choyke PL, Glenn GM, Walter MM et al. Von Hippel-Lindau disease: genetic, clinical and imaging features. *Radiology* 1995;194:629-642.
4. Grossniklaus HE, Thomas JW, Vigneswaran N, Jarrett WH III. Retinal hemangioblastoma: a histologic, immuno-histochemical ultrastructural evaluation. *Ophthalmol* 1992;99:140-145.
5. Salazar FG, Lamiell JM. Early identification of retinal angiomas in a large kindred with von Hippel-Lindau disease. *Am J Ophthalmol* 1980;89:540-545.
6. Couch V, Lindor N, Karnes P, Michels V. von Hippel-Lindau disease. *Mayo Clin Proc.* 2000;75:265-272.
7. Moore AT, Maher ER, Rosen P, Gregor Z, Bird AC. Ophthalmological screening for von Hippel-Lindau disease. *Eye* 1991;5:723-728.
8. Filling-Katz MR, Choyke PL, Oldfield E, et al. Central nervous system involvement in von Hippel-Lindau disease. *Neurology* 1991;41:41-46.
9. Hubschmann OR, Vijayanathan T, Countree RW. Von Hippel-Lindau disease with multiple manifestations: Diagnosis and management. *Neurosurgery* 1981;8:92.

10. Huson SM, Harper PS, Houihan MD, et al. Cerebular hemangioblastoma and von Hippel-Lindau disease. *Brain* 1986;109:1297.
11. Ginzburg BM, Montanera WJL, Tyndel FJ, et al. Diagnosis of von Hippel-Lindau disease in a patient with blindness resulting from a bilateral optic nerve hemangioblastoma. *AJR* 1992;159:403-407.
12. Dan NG, Smith DE. Pituitary hemangioblastoma occurring in a patient with von Hippel-Lindau disease. *J Neurosurg* 1975;42:232-235.
13. Miyagi J, Kojho N, Kuramoto S, Uehara M. Intraorbital optic nerve hemangioblastoma with von Hippel-Lindau disease. *J Neurosurg* 1982;56:426-429.
14. O'Reilly GV, Rumbaugh CL, Bowens M, et al. Supratentorial hemangioblastoma: the diagnostic roles of computed tomography and angiography. *Clin Radiol* 1980;32:389-392.
15. Lamiell JM, Salazar FG, Hsia YE. von Hippel-Lindau disease affecting 43 members of a single kindred. *Medicine* 1989;68:1-29.
16. Richardson RG, Griffin TW, Parker RG. Intramedullary hemangioma of the spinal cord: definitive management with irradiation. *Cancer* 1980;45:49-52.
17. Page KA, Wayson K, Steinberg GK. Stereotaxic radiosurgical ablation: an alternative treatment for recurrent and multifocal hemangioblastomas. *Surg Neurol* 1993;40:424-428.
18. Lo WWM, Applegate LJ, Carberry JN, et al. Endolymphatic sac tumors: radiologic appearance. *Radiology* 1993;189:199-204.
19. Manski TJ, Heffner DK, Glenn GM, et al. Endolymphatic sac tumors: a source of morbid hearing loss in von Hippel-Lindau disease. *JAMA* 1997;277:1461-1466.

20. Choyke PL, Glenn GM, Walter MM, et al. The natural history of renal lesions in von Hippel-Lindau disease: a serial CT imaging study in 28 patients. *AJR* 1992;159:1229-1234.
21. Malek RS, Omess PJ, Benson RC, Zincke H. Renal carcinoma in von Hippel-Lindau syndrome. *Am J Med* 1987;82:236-238.
22. Horton WA, Wong V, Eldridge R. Clinical and pathological manifestations in nine families with 50 affected members. *Arch Intern Med* 1976;136:769-777.
23. Lamiell JM, Stor RA, Hsia YE. von Hippel-Lindau disease simulating polycystic kidney disease. *Urology* 1980;15:287-290.
24. Miller DL, Choyke PL, Walther MM, et al. von Hippel-Lindau disease: inadequacy of angiography for identification of renal cancers. *Radiology* 1991;179:833-836.
25. Walther MM, Choyke PL, Hayes W, Shawker TH, et al. Color Doppler intraoperative ultrasound is a useful adjunct to nephron sparing surgery. *J Urol* (in press).
26. Neumann HP, Berger DP, Sigmund G. Pheochromocytomas, multiple endocrine neoplasia type 2 and von Hippel-Lindau disease. *N Engl J Med* 1993;329:1531-1538.
27. April BS, Drake AJ III, Lasseter DH, Shakir KMM. Silent adrenal nodules in von Hippel-Lindau disease suggest pheochromocytoma. *Ann Intern Med* 1994;120:485-487.
28. Hough DM, Stephens DH, Johnson CD, Binkovitz LA. Pancreatic lesions in von Hippel-Lindau disease: prevalence, clinical significance and CT findings. *AJR* 1994;162:1091-1094.
29. Choyke PL, Filling-Katz MR, Shawker TH, et al. von Hippel-Lindau disease: radiologic screening for visceral manifestations. *Radiology* 1990;174:815-820.

30. Binkovitz LA, Johnson CD, Stephens DH. Islet cell tumors in von Hippel-Lindau disease: increase prevalence and relationship to the multiple endocrine neoplasms. *AJR* 1990; 155:501-505.
31. Karsdrop N, Elderson A, Wittebol-Post D, et al. von Hippel-Lindau disease: new strategies in early detection and treatment. *Am J Med* 1994;97:158-168.
32. Gruber MB, Healy GB, Toguri AG, Warren MM. Papillary cystadenoma of epididymis: component of von Hippel-Lindau syndrome. *Urology* 1980;16:305-306.
33. Leung ML, Gooding GAW, Williams RD. High resolution sonography of scrotal contents in asymptomatic subjects. *AJR* 1984;143:161.
34. McGrath FP, Gibney RG, Morris DC, Owen DA, Erb SR. Case report: multiple hepatic and pulmonary hemangioblastomas – a new manifestation of von Hippel-Lindau disease. *Clin Radiol* 1992;45:37-39.