



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DELEGACION SUR DEL DISTRITO FEDERAL
U.M.A.E HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CENTRO MÉDICO NACIONAL
SIGLO XXI

TITULO:
**RESULTADOS POSQUIRÚRGICOS DE HEMANGIOBLASTOMAS
CEREBELOSOS**

TESIS QUE PRESENTA:
DR. LUIS JAVIER LÓPEZ ULLOA
PARA OBTENER EL DIPLOMA EN LA ESPECIALIDAD EN
NEUROCIRUGIA

ASESORES:
DR. GERARDO GUINTO BALANZAR
DR. BLAS EZEQUIEL LÓPEZ FÉLIX
DRA. SUSANA GUERRERO RIVERA

MEXICO, D.F.

FEBRERO 2016



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.



Dirección de Prestaciones Médicas
 Unidad de Educación, Investigación y Políticas de Salud
 Coordinación de Investigación en Salud



"2015, Año del Generalísimo José María Morelos y Pavón".

Dictamen de Autorizado

Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud 3601
 HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DR. BERNARDO SEPULVEDA GUTIERREZ, CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI,
 D.F. SUR

FECHA 29/05/2015

DR. GERARDO GUINTO BALANZAR

P R E S E N T E

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título:

Resultados posquirúrgicos de hemangioblastomas cerebelosos

que sometió a consideración de este Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de Ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A U T O R I Z A D O**, con el número de registro institucional:

Núm. de Registro
R-2015-3601-79

ATENTAMENTE

DR.(A). CARLOS FREDY CUEVAS GARCÍA
 Presidente del Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud No. 3601

A large, handwritten signature in black ink, slanted upwards from left to right, overlapping the printed name and title of the signatory.

IMSS
 SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

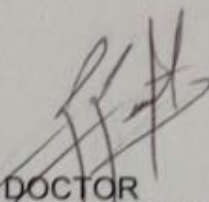
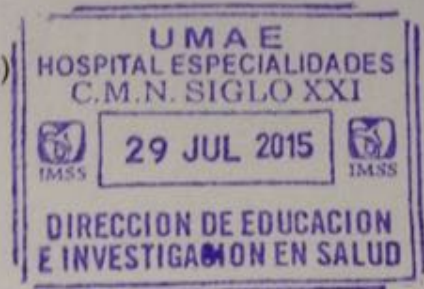
(HOJA RECOLECTORA DE FIRMAS)



DOCTORA

DIANA G. MENEZ DIAZ

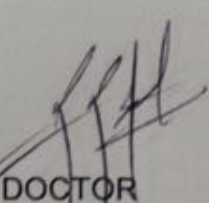
JEFE DE LA DIVISION DE EDUCACION EN SALUD
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SXXI



DOCTOR

GERARDO QUINTO BALANZAR

JEFE DE SERVICIO DE NEUROCIRUGÍA Y PROFESOR TITULAR
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES "DR. BERNARDO SEPÚLVEDA"
U.M.A.E CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI, INSTITUTO
MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL.



DOCTOR

GERARDO QUINTO BALANZAR

JEFE DE SERVICIO DE NEUROCIRUGÍA Y ASESOR,
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES "DR. BERNARDO SEPÚLVEDA"
U.M.A.E CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI, INSTITUTO
MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL.

AGRADECIMIENTOS

Agradezco de forma infinita

A mi ejemplo a seguir, mis padres:

Elizabeth Ulloa Cambray y Juan Javier López Díaz, por sus reproches, por sus bondades, por su sabiduría, por que me enseñaron con su ejemplo a perseguir mis sueños y nunca dejarme vencer ante la adversidad.

A mi querido hermano:

Saidid López Ulloa por su amor incondicional, por cada palabra de aliento en mis momentos mas tristes, por su silencio elocuente y mirada sabia y profunda que me calma dulcemente.

A mi amada esposa:

Socorro Figueroa Rivera por ser la mujer que ha llenado mi vida de felicidad y dicha, repleta de momentos maravillosos y cambios positivos para llegar a ser el mejor hombre para ella.

A mi hermosa hija:

Sofía Elizabeth López Figueroa, un angel que me hace recordar lo bello que es el mundo, una luz que ha iluminado cada rincon de nuestras vidas y que se ha convertido en el motor de nuevos sueños.

Así mismo, a mis *abuelas y familiares, a mis suegros, a mis maestros, amigos y compañero* por abrirme las puertas en la institución del saber.

INDICE

1. RESUMEN	6
2. MARCO TEORICO	9
3. JUSTIFICACION	15
4. PREGUNTA DE INVESTIGACION	16
5. OBJETIVOS	16
6. HIPOTESIS	16
7. MATERIAL Y METODOS	17
8. VARIABLES DEL ESTUDIO	21
9. ANALISIS ESTADISTICO	25
10. CONSIDERACIONES ÉTICAS	25
11. FACTIBILIDAD DEL ESTUDIO	26
12. ANEXOS	27
13. RESULTADOS	29
14. DISCUSION	35
15. CONCLUSION	38
16. BIBLIOGRAFIA	39

1.RESUMEN

Antecedentes: Los hemangioblastomas (HB) son tumores benignos del sistema nervioso central, de crecimiento lento, altamente vascularizados, clasificados como grado 1 de la OMS. Ocurren esporádicamente o asociado a la enfermedad de Von Hippel Lindau (VHL) predominantemente en fosa posterior.

Objetivo: Evaluar las características clínicas, los hallazgos radiográficos y la evolución de una serie de casos.

Desarrollo: Se revisaron los expedientes clínicos y radiográficos de los servicio de Neurocirugía en el periodo comprendido del 1 de enero de 2009 al 1 de diciembre de 2014.

Resultados: No se encontró predilección por el sexo, el promedio de edad de presentación de los Hemangioblastomas esporádicos fue de 45 años de edad. El 53% de las lesiones se diagnosticaron de primera vez sin antecedentes heredo familiares de enfermedad de VHL, y con la enfermedad de VHL el 35%. La cefalea y la ataxia cerebelosa fueron los síntomas frecuentemente asociados. Solo el 11% de la serie se asoció a policitemia. La imagen quística con nódulo mural se encontró en el 64% e hidrocefalia solo en el 41% de toda la serie. Todos los pacientes se sometieron a tratamiento quirúrgico, mejorando su sintomatología posterior al procedimiento. El 11% de los casos evolucionaron con complicaciones posquirúrgicas.

Conclusión: Los resultados sugieren que la epidemiología, el comportamiento clínico y radiológico del hemangioblastoma cerebeloso esporádico y asociado a VHL es muy similar al de la literatura universal. Que la resección total de la lesión por los diferentes tipos de abordaje a la fosa posterior es la mejor opción de tratamiento para este tipo de lesiones, ya que ofrece mejoría de sintomatología posoperatoria, bajo índice de complicaciones, recidiva tumoral tardía y una baja tasa de mortalidad en manos experimentadas. Sin embargo a pesar de estos buenos resultados, las lesiones asociadas a vHL son una tarea mas difícil y prolongada.

Datos del alumno	Datos del alumno
Apellido paterno Apellido materno Nombre Telefono Universidad Facultad Especialidad	López Ulloa Luis Javier 5512244244 Universidad Nacional Autonoma de México Medicina Neurocirugía
Datos del asesor	Datos del asesor
Apellido paterno Apellido materno Nombre	Guinto Balazar Gerardo
Apellido paterno Apellido materno Nombre	López Felix Blas Ezequiel
Apellido paterno Apellido materno Nombre	Guerrero Rivera Susana
Datos de la tesis	Datos de la tesis
Titulo Subtitulo No. de paginas Año Numero de registro	Resultados posquirúrgicos de hemangioblastomas cerebelosos Serie de Casos 42 pags. 2016 R-2015-3601-79

2.MARCO TEÓRICO

Los hemangioblastomas (HB) son tumores benignos del sistema nervioso central, de crecimiento lento, altamente vascularizados, clasificados como grado 1 de la OMS.¹ Los HB son también conocidos como HB capilar. En 1931 Lindau mencionó que estos tumores podrían desarrollarse desde la etapa embriogénica.² Stein y col.³ sugirieron un origen angio-mesenquimatoso basado en las observaciones del desarrollo biológico hechas por Sabin en 1917⁴. Actualmente se sabe que estas neoplasias están formada por células estromales lipídicas de histogénesis desconocida¹.

Los HB son tumores infrecuentes que ocurren esporádicamente ó asociado a la enfermedad de Von Hippel Lindau (VHL), usualmente aparecen en la edad adulta en forma esporádica y en personas jóvenes con VHL. La incidencia actual se desconoce, sin embargo el pico de edad se encuentra entre los 20 y 49 años de edad, y menos frecuente por arriba de los 65 años. Constituyen del 1 al 2.5% de todos los tumores intracraneales⁵, 8% de los tumores de la fosa posterior⁶ y 2 al 3% de los tumores intramedulares del cordón espinal.⁵ La relación Hombre: Mujer es prácticamente la misma. Estas lesiones pueden originarse en cualquier parte del sistema nervioso, siendo la localización más frecuente la fosa posterior (94%), y menos común en el cordón espinal y en la región supratentorial.

Los HB cerebelosos se originan frecuentemente como una lesión esporádica solitaria sin antecedente de historia familiar en el 75 % de los casos o como pacientes afectos de enfermedad de von Hippel Lindau en el resto.^{5,7,8,9} Los HB esporádicos, usualmente se desarrollan en la edad adulta, alrededor de la

quinta década de la vida, suelen ser varones en un 60% y la localización más frecuente es en el cerebelo, como tumores solitarios.

A diferencia del VHL donde aproximadamente el 50% de los tumores están en el cordón espinal, 40% en el cerebelo y 10% en el tallo cerebral, en el HB esporádico se origina primariamente en el cerebelo (83-95%), cordón espinal (3.2-13%), y en la medula oblonga (2.1%).¹⁰

En un 20 a 30% los HB ocurren como una lesión asociado a la enfermedad de von Hippel Lindau.^{7,11} El VHL es una enfermedad autosómica dominante con alta penetrancia (70%) y expresión variable, el responsable de este desorden se encuentra en el brazo corto del Cromosoma 3 (3p25-26).¹¹ VHL ó también conocida como Angiomatosis retinocerebelar, afecta aproximadamente a 1 de 40 000 nacidos vivos.^{12,13} Las manifestaciones clínicas pueden aparecer en la infancia, en la adolescencia o en la edad adulta, con un promedio de edad a los 26 años^{6,7,14}, las más frecuentes son oculares y neurológicas, entre las manifestaciones oculares se encuentra el retinoblastoma, el cual afecta al 50% de pacientes con VHL, siendo típicamente la primera manifestación de la enfermedad.^{15,16} Entre las manifestaciones neurológicas la lesión mas frecuentemente asociada a VHL es el hemangioblastoma intracraneal o intraespinal (presentes en el 60-84%), que suelen ser en la mayoría múltiples.¹⁰ Otras lesiones viscerales asociadas son: los quistes pancreáticos o hepáticos (22-80%), quistes o carcinomas de células renales (14-60%), feocromocitoma (7-24%), paraganglioma (suprarrenales, del órgano de Zuckerkland y en tejidos quimiorreceptores), tumor papilar del saco endolinfático del oído interno (2-11%) y cistoadenomas papilares del epidídimo (20-54%).^{10,15,18-20}

En la mayoría de los pacientes afectados por VHL (80%) se demuestra un historia familiar de la enfermedad, y solo es necesario una manifestación clínica para realizar el diagnóstico. En el 20% de los casos restantes, posiblemente la causa sea una mutación de novo, y se requiere de 2 manifestaciones clínicas de la enfermedad, incluyendo un hemangioblastoma del SNC o HB retiniano para realizar el diagnóstico de VHL.

Los hemangioblastomas pueden causar síntomas por compresión de estructuras nerviosas, sangrado o complicaciones paraneoplásicas. Las manifestaciones clínicas más frecuentemente citadas del hemangioblastoma cerebeloso son de dos tipos: las derivadas de la hipertensión intracraneal (cefaleas, vómitos, edema de papila bilateral) en caso de existir hidrocefalia obstructiva y los síntomas específicamente cerebelosos (vértigo, nistagmus y ataxia para la marcha). Otros síntomas descritos son: dolor cervical, disartria, disgrafía, déficit sensoriomotor.

Los síntomas por orden de frecuencia descritos en estos pacientes son: cefalea (75%), ataxia (55%), disimetrías (29%), hidrocefalia (28%), náusea/vómito (28%), nistagmus (13%), disartria (9%), disfagia (8%).²¹

La hemorragia cerebelosa secundaria a HB debería sospecharse como una causa rara de manifestación de estas lesiones, por lo cual son pocos casos documentados en la literatura.²²

Históricamente una manifestación hematológica presente en el hemangioblastoma es la Policitemia, que resulta de la producción tumoral de eritropoyetina, ocurriendo en el 10 al 20% de los pacientes.^{15,23-26}

El proceso diagnóstico se basa preferentemente en la Imagen de resonancia magnética con Gadolinio, en la que se muestra una imagen quística, sólida-quística, o sólida.²⁷ Característicamente se revela un nódulo hiperintenso con el contraste endovenoso asociado a una lesión quística dentro del cerebelo, sin embargo, esta presentación no es patognomónica, es necesario realizar diagnóstico diferenciales con otras lesiones como: astrocitoma pilocítico, metástasis de fosa posterior o gangliogliomas.²⁸

Para los pacientes en quienes no se puede realizar una IRM, la angiografía convencional junto con la TAC el estudio alternativo para determinar la localización y vasculatura que alimenta el hemangioblastoma. El papel de la arteriografía consiste en detectar estos falsos negativos que pueden darse en la resonancia en un paciente con enfermedad de VHL y también en mostrar la vascularización de la lesión antes de una intervención quirúrgica, especialmente en los tumores más grandes cuya mayor complejidad vascular predispone al sangrado durante la cirugía²⁹. Para evitar este riesgo se han realizado embolizaciones endovasculares prequirúrgicas en hemangioblastomas de médula y cerebelo, consiguiendo reducir la hemorragia y la duración de la operación²⁹.

Histopatológicamente los hemangioblastomas cerebelosos son tumores bien circunscritos, con un nódulo mural rojizo altamente vascularizado drenado por grandes pedículos vasculares, que se localiza frecuentemente dentro de un gran quiste y en menor frecuencia sólidos.

Estas lesiones están conformadas por una red extensa de capilares normales y células claras, de aspecto esponjoso, con abundante citoplasma y vacuolas lipídicas, conocidas como células estromales neoplásicas, las cuales tienen un origen endotelial.^{1,30}

Las células estromales tienen grandes núcleos que a menudo son pleomórficos e hiper cromáticos. Dichos núcleos se consideran una característica degenerativa en lugar de un signo de grado histológico, potencial maligno o transformación³¹. Así mismo es importante mencionar que el índice mitótico es típicamente bajo.

El gen VHL es un gen relativamente pequeño de aproximadamente 14.500 pares de bases de ADN genómico.¹⁰ La inactivación del gen supresor de tumor VHL, localizado en el cromosoma 3p25-26 encontrado en las células estromales, está implicada en el 63 -100 por ciento de la patogénesis de hemangioblastomas en familias identificadas con VHL. De igual forma se ha reportado que estas mutaciones somáticas del gen VHL y/o la eliminación del alelo del gen VHL pueden estar presentes en hasta el 50 por ciento de los hemangioblastomas esporádicos. Este hecho ha sugerido que las células estromales representan el componente neoplásico de los hemangioblastomas.^{32-36.}

Los HB pueden causar una morbilidad y mortalidad significativa por el efecto de masa a estructuras vecinas. Afortunadamente la morbilidad y mortalidad ha sido reducida como resultado de los avances de diagnóstico y tratamiento quirúrgico oportuno, lo cual han hecho que el pronóstico sea bueno si se logra

la resección de la lesión. El efecto de masa que tienden a producir estos tumores, así como la infiltración al parénquima cerebeloso hacen que la resección quirúrgica total siga siendo una medida de curación para estos pacientes, a pesar de una variedad de modalidades terapéuticas como es la radiocirugía estereotáctica. Sin embargo la resección quirúrgica de los HB como medida convencional juega un papel muy importante en estas lesiones de fosa posterior.

Los HB esporádicos tienen mejores resultados comparado con los pacientes de VHL, probablemente por la tendencia para desarrollar múltiples lesiones.¹ De igual forma las lesiones quísticas tienen mejor pronóstico que las sólidas.³⁷

El porcentaje de recurrencia varía hasta un 27%.³⁸ El factor que ha sido correlacionado de forma directa con el incremento de riesgo de recurrencia es una edad menor a 30 años al momento del diagnóstico y la asociación con la enfermedad de VHL.^{38,39}

Las metástasis de carcinoma renal en pacientes de VHL y las complicaciones neurológicas del hemangioblastoma cerebeloso son la causa más común de muerte de estos pacientes.^{40,41,42}

El déficit neurológico permanente es raro, y puede ser evitado con un diagnóstico y tratamiento temprano.

3. JUSTIFICACIÓN

El hemangioblastoma (HB) es un tumor benigno de origen endotelial, con una baja incidencia en la población en general, que va del 1.5-2 % de todos los tumores cerebrales. Pueden ser uni o multifocal, predominantemente localizados en cerebelo más que medulares o cerebrales. La edad de prestación es muy variable, con una media de 30 ± 10 años y el 20-23% de los HB ocurre subsecuente a la enfermedad de Von Hippel Lindau.

Histológicamente suele identificarse tres tipos macroscópicos: quístico, sólida y mixto. Clínicamente los pacientes suelen presentar una evolución tórpida que va desde una cefalea suboccipital intermitente, vértigo, diplopía hasta alteraciones de conciencia secundarias a hidrocefalia con una duración larga de síntomas (6-11 meses). En la exploración física los hallazgos más frecuentes son datos de hipertensión endocraneana secundaria a hidrocefalia, síndrome cerebeloso y menos frecuente afectación de pares craneales (V, VII, VIII). Menos del 10% de los casos se asocian a una policitemia. A pesar de que el pronóstico posterior al tratamiento quirúrgico es bueno para la vida de los pacientes, las secuelas quirúrgicas por los repetidas re-intervenciones o por el tratamiento retardado son las que llegan a limitar la calidad de vida del paciente.

No obstante, el número de pacientes estudiados hasta la fecha es escaso por la baja incidencia de este tumor, es por ello que a través de este estudio se pretendió evaluar el comportamiento de estos tumores.

4. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

En los sujetos adultos, con diagnóstico de hemangioblastomas cerebelosos atendidos en el Servicio de Neurocirugía del Hospital de Especialidades “Dr. Bernardo Sepúlveda”, entre el período comprendido entre los años 2009-2014:

- ¿Cuáles son las manifestaciones clínicas de inicio de los pacientes con hemangioblastoma cerebeloso?
- ¿Cuáles son las imágenes radiológicas de los pacientes con hemangioblastoma cerebeloso?
- ¿Cuál es el pronóstico posoperatorio de los pacientes con hemangioblastoma cerebeloso?

5. OBJETIVOS

Evaluar el comportamiento clínico, de imagen y la experiencia en el manejo de los hemangioblastomas cerebelosos en un centro de referencia de tercer nivel, en el Servicio de Neurocirugía del Hospital de Especialidades “Dr. Bernardo Sepúlveda”, entre los años 2009 al 2014:

6. HIPÓTESIS

No aplica.

7. MATERIAL Y MÉTODO

7.1 Diseño de estudio

Se realizó un estudio con diseño de **serie de casos**:

Por la intervención del investigador: *observacional*.

Por el número de grupos a estudiar: *descriptivo*.

Por el número de mediciones: *transversal*.

Por la forma de recolección de la información: *retrolectivo*.

7.2 Universo de estudio

Todos los pacientes con diagnóstico histopatológico de Hemangioblastoma cerebeloso dentro del periodo comprendido del 1 de enero del 2009 al 1 de Diciembre del 2014.

Muestra: Pacientes con Hemangioblastoma cerebeloso del departamento de neurocirugía del hospital de especialidades “Dr. Bernardo Sepúlveda”, siglo XXI.

7.3 Criterios de Selección

Se consideraron los siguientes criterios de selección:

Criterios de inclusión

- Sujetos derechohabientes del Instituto Mexicano del Seguro Social
- Con diagnóstico de Hemangioblastoma cerebeloso por histopatología
- Edad igual o mayor a 18 años al momento del diagnóstico

- Sometidos a tratamiento en el Servicio de Neurocirugía del Hospital de Especialidades “Dr. Bernardo Sepúlveda” de primera vez o subsecuente.
- Con expediente clínico disponible.

Criterios de no inclusión

- Cirugía realizada fuera del Hospital de Especialidades.
- Con expediente clínico depurado.

Criterios de eliminación

Pacientes que en el expediente no contaron con datos completos para la recolección de variables.

7.4 Tamaño de muestra

No aplica.

7.5 Procedimientos y métodos

Se revisarán los expedientes clínicos y radiográficos de todos los pacientes tratados con el diagnóstico de Hemangioblastoma cerebeloso esporádico o asociado a VHL en el servicio de Neurocirugía del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI en el periodo comprendido del 1 de enero de 2009 al 1 de diciembre de 2014.

A todos los pacientes se les realizan estudios de gabinete que incluyen TAC y RMN, por tanto se pudo evaluar la anatomía de la lesión.

Dependiendo de la condición clínica del paciente al ingreso se decide operar en el primer día si existen datos clínicos y tomográficos de Hidrocefalia o en forma electiva para reseca la lesión, algunos pacientes ingresan a la unidad de cuidados intensivos y otros pasan a piso a cuidado postquirúrgico; al ser egresados se cita a los pacientes a las 8-12 semanas del procedimiento quirúrgico con imagen de resonancia magnética de control.

Las fases en las que se recopilaron la información son las siguientes:

Identificación de los pacientes con Hemangioblastoma cerebeloso. Se identificaron a través de los registros de procedimientos quirúrgicos del Servicio de Neurocirugía, y se corroboró el diagnóstico con resultado de histopatología, y después los expedientes fueron localizados en el Servicio de DIMAC (Departamento de Información Médica y Archivo Clínico).

Revisión de los expedientes clínicos. Se localizó la nota de admisión e ingreso al Servicio de Neurocirugía, y se recabaron los datos de identificación y condiciones clínicas al ingreso. Posteriormente en la nota de procedimiento se recabó la información sobre el tipo de procedimiento realizado, el abordaje quirúrgico o endovascular, tiempo del procedimiento, mortalidad transoperatoria y complicaciones. En la hoja de alta se recabó información sobre las condiciones clínicas al egreso. En la primer hoja de consulta externa del sujeto a las 8-12 semanas se recabó información sobre las condiciones clínicas ambulatorias.

Revisión en el sistema imagenológico IMPAX. En el sistema imagenológico IMPAX se revisaron los estudios utilizados para la planeación terapéutica como son la tomografía computada, imagen de resonancia y/o panangiografía

cerebral con lo cual se recabaron características radiológicas del tumor previas al procedimiento terapéutico y posterior al mismo, específicamente para valorar lesión residual a las 8-12 semanas.

Recolección de información y construcción de la base de datos. La información fue recabada en la hoja de recolección de datos (anexo 1), donde evaluamos la información recabada.

8. VARIABLES DEL ESTUDIO

VARIABLE	DESCRIPCION CONCEPTUAL	TIPO DE VARIABLE	ESCALA DE MEDICION
EDAD	Es la duración de la existencia transcurrida desde el nacimiento hasta el momento actual, medida en unidades de tiempo (años).	Cuantitativa agrupada	Igual o mayor a 18 años
GÉNERO	Está determinado por las características anatómicas y cromosómicas, está determinado por masculino o femenino.	Cualitativa nominal dicotómica	Femenino Masculino
OCURRENCIA	Los tumores pueden originarse de forma esporádica o asociada a alguna enfermedad genética ó historia	Cualitativa nominal dicotómica	Esporádica Asociada a Von Hippel Lindau

	<p>familiar de la enfermedad. Los pacientes afectados por VHL que se demuestra un historia familiar de la enfermedad, solo es necesario una manifestación de la enfermedad para realizar el diagnostico. En los casos restantes, posiblemente la causa sea una mutación de novo, y se requiere de 2 manifestaciones clínicas de la enfermedad, incluyendo un hemangioblastoma del SNC o HB retiniano para realizar el diagnostico de VHL.</p>		
ASOCACION CON HIDROCEFALIA	La Hidrocefalia es una acumulación anormal	Cualitativa Nominal	Sí No

	del líquido cerebroespinal (“CSF” en inglés) en las cavidades cerebrales llamadas ventrículos.	dicotómica	
PRESENTACION CLINICA	Signos y síntomas asociada con el inicio y desarrollo de la enfermedad.	Cualitativa nominal politómica	Cefalea, diplopía, ataxia..
ALTERACIONES HEMATOLOGICAS	Trastornos en el aumento o disminución del número de células por volumen sanguíneo	Cualitativa Nominal dicotómica	Policitemia No
MORFOLOGIA DE LA LESION	Radiológicamente por Tomografía o Resonancia magnética se muestra una imagen quística, sólida-quística, o sólida.	Cualitativa nominal politómica	Quística Sólida-quística Sólida Múltiples
OTRAS LESIONES	Lesiones que se observan en el estudio radiológico asociadas con la enfermedad a	Cualitativa nominal politómica	Espinal Ocular Renal Hepático

	nivel del SNC o fuera de este,		Pancreático Otras
TIPO DE INTERVENCION QUIRURGICA REALIZADA	Es el tratamiento intervencionista realizado para el tratamiento del tumor.	Cualitativo nominal politómica	Craniectomía Terapia endovascular Ambas
COMPLICACIONES POSQUIRURGICAS	Son todos los eventos adversos que se producen como un efecto del tratamiento quirúrgico desde el momento de la cirugía hasta 10 días después de operado el paciente.	Cualitativa Nominal dicotómica	Sí: hematoma del sitio quirúrgico, isquemia, mayor déficit neurologico, infección, hidrocefalia tromboembolia pulmonar. No
TIPO DE EGRESO	Es la definición en el expediente clínico de egreso del hospital que impone el médico al momento de prescribir el alta al	Cualitativa Nominal dicotómica	Mejoría Defunción

	paciente.		
MORTALIDAD A LOS 30 DIAS	Es la culminación de la vida de un paciente como consecuencia directa del tratamiento quirúrgico a los 30 días.	Cualitativa Nominal dicotómica	Sí No
PRONOSTICO	Es la predicción de la evolución de la enfermedad después de su inicio.	Cualitativa Nominal dicotómica	Buena Mala

9. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Los resultados fueron analizados con estadística descriptiva mostrando frecuencia, medidas de resumen y dispersión con elaboración de tablas y gráficas según aplique.

10. CONSIDERACIONES ÉTICAS

Es un estudio retrospectivo de revisión de expedientes que no representó ninguna posibilidad de riesgo para los pacientes por lo que no necesita

autorización del Comité local de investigación y ética, sin embargo se solicitara consentimiento informado en pacientes aún vigentes.

11. FACTIBILIDAD DEL ESTUDIO (RECURSOS HUMANOS, MATERIALES)

Recursos humanos: investigador y asesor.

Recursos materiales: expedientes clínicos.

12. ANEXOS (anexo 1)

Instrumento para la recolección de datos.

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS <i>Hemangioblastoma cerebeloso serie de casos del hospital de especialidades siglo XXI período comprendido 2009-2014</i>	
<u>Ficha de identificación:</u> Nombre: _____ Afiliación _____ Fecha de ingreso _____ Edad _____ Sexo _____ No. De caso _____	
<u>Condiciones clínicas a su ingreso:</u> Cirugía previa: SI () NO () Historia familiar de tumores cerebrales (VHL): SI () NO () Fecha de inicio de sintomatología: _____ Síntoma/s de inicio: _____ Hidrocefalia: SI () NO () Tipo de lesión por IRM/TAC/Panangio: Quística () Quística-sólida () Sólida () Otros tumores abdominales, retina, en cordón espinal o SNC: SI () NO () Lesiones sistémicas asociadas al Tumor del SNC: SI () NO () <u>Características de la lesión a su ingreso:</u> Lesión única () múltiples () Localización: Lado afectado : derecho () izquierdo () ambos () vermis () Método diagnóstico utilizado: TAC () IRM () Panangiografía () BH: Hb _____ Hto _____ Observaciones: _____ _____ _____	
Complicaciones quirúrgicas relacionadas a cirugía: _____ Defunción: SI () NO ()	

Otras : _____

Seguimiento:

Estudio de control posquirúrgico (a las 8-12 semanas):

SI () NO() Tipo: _____

Recidiva: SI () NO() Residual : SI () NO()

Secuelas: _____

Pronostico: _____

Observaciones:

13. RESULTADOS

Se encontraron un total de 31 pacientes con diagnóstico histopatológico de hemangioblastoma cerebeloso, hospitalizados y operados en nuestra institución en los últimos 5 años, 16 de ellos fueron excluidos por falta de expediente clínico y radiográfico.

Epidemiología

De los 17 pacientes incluidos en nuestra serie, 9 de ellos fueron hombres y 8 mujeres, la mediana de la edad fue de 46 años (rango 23-80). Solo un paciente con 80 años presentó un hemangioblastoma cerebeloso. Doce pacientes fueron diagnosticados de primera vez y 5 con recurrencia tumoral (fig. 1).

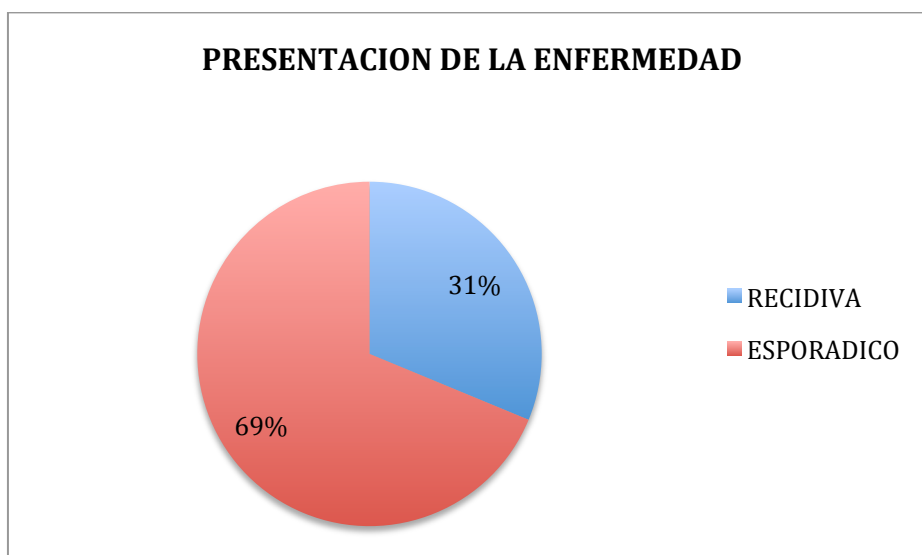


Figura 1. Presentación de la enfermedad del hemangioblastoma cerebeloso: esporádica o de primera vez y recidivante.

Clinica

La mediana del tiempo de evolución desde el primer síntoma hasta el diagnóstico fue de 8 semanas (rango 1-108).

El síntoma inicial encontrado en 15 de los pacientes fue la cefalea holocraneana intensa entre 7 y 8 de 10 en la escala visual análoga; seguida de la ataxia y el vértigo (*Fig 2*).



Figura 2. Síntomas de inicio en pacientes con HB cerebeloso.

Vhl

En 6 pacientes el hemangioblastoma se asoció a enfermedad de VHL (*Fig. 3*); 3 de ellos con historia familiar de VHL, uno con historia de madre con cáncer renal sin confirmación de VHL; un paciente tenía quistes renales, pero no fue suficiente para el diagnóstico de la enfermedad VHL. La media de la edad fue de 41 años (rango...), 4 de hombres; dos de los seis pacientes fueron diagnosticados con la enfermedad de vHL durante su internamiento.

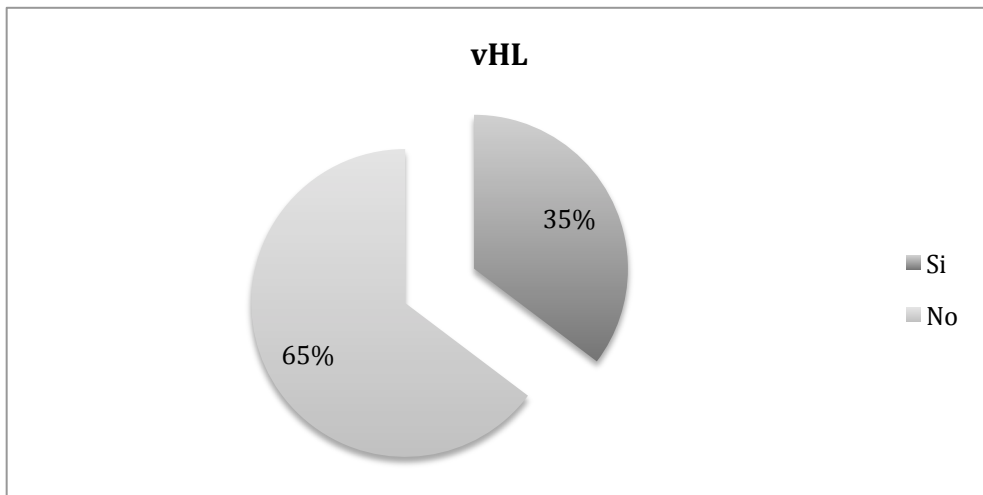


Figura 3. Porcentaje de pacientes que peresentaron hemangioblastoma cerebeloso.

Estudios de laboratorio:

En 7 pacientes se encontró poliglobulia por parámetros de laboratorio de nuestra institución, 5 hombres y una mujer; 5 de los pacientes son residentes del Distrito Federal. La mediana del hematocrito en la biometria hematica de su ingreso a nuestro hospital fue de 37,75 (con un rango de 34 a 42).

Estudios de gabinete:

En los estudio de imagen de resonancia magnética de encéfalo se encontró que el Hemangioblastoma se presentó en el hemisferio derecho en 9 pacientes, en el hemisferio izquierdo en 5 y en el vermis en 3 de ellos (fig. 4). Un pacientes presento una imagen completamente quística, 11 pacientes con una imagen quística y nódulo mural, uno con imagen sólido y 4 pacientes con imagen mixta (solido-quísticos) Fig 5. La presencia de hidrocefalia obstructiva fue identificada en 7 pacientes, 4 de los cuales tenían una imagen quística con nódulo mural. Fig 6

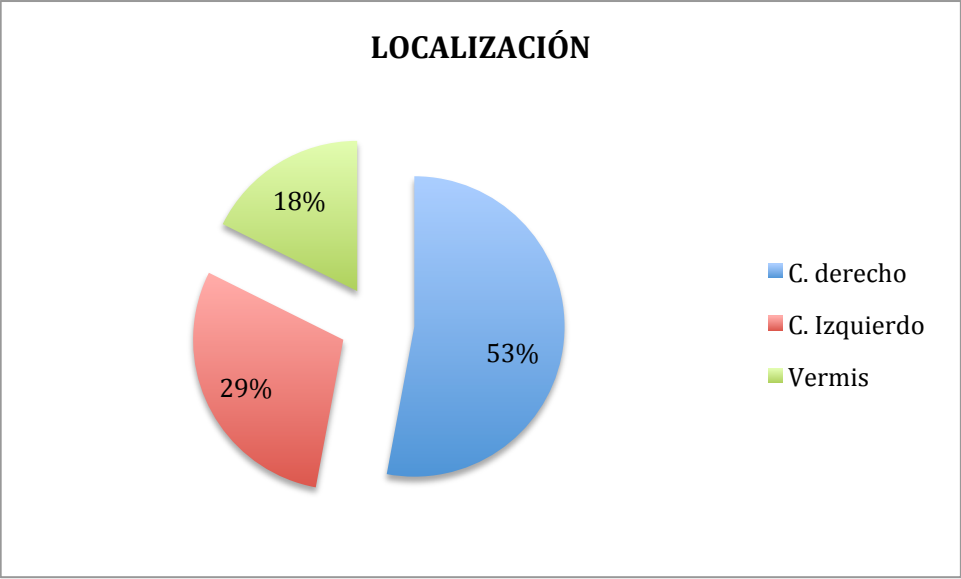


Figura 4. Localizacion del hemangioblastoma en la serie de casos.

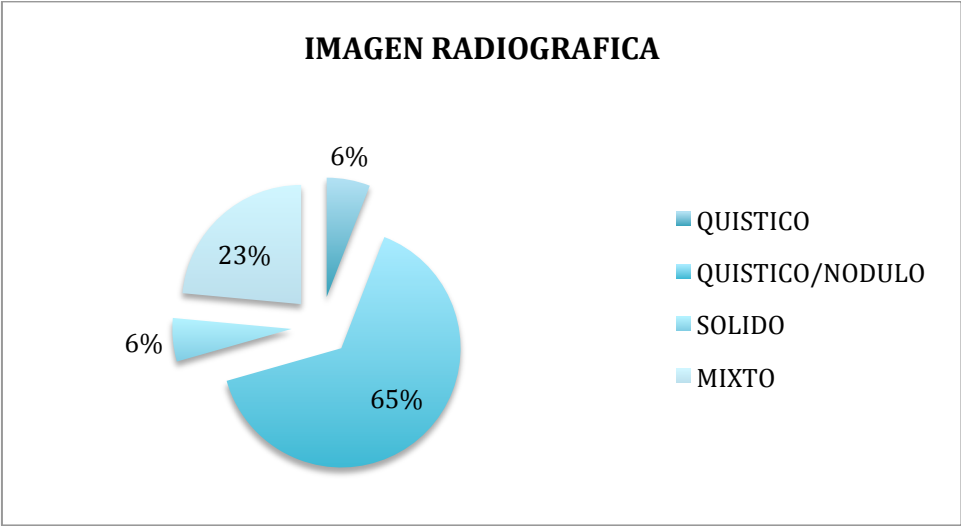


Figura 5. Presentacion de hemangioblastoma cerebeloso por resonancia magnetica.

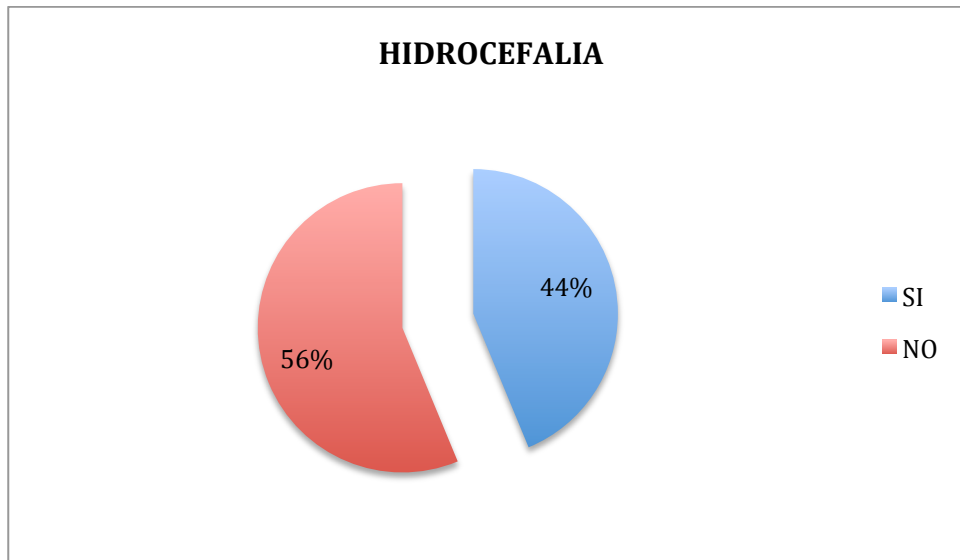


Figura 6. Porcentaje de asociación de hidrocefalia obstructiva en pacientes con hemangioblastoma cerebeloso.

Cirugía:

16 de los pacientes fueron sometidos a tratamiento quirúrgico durante su internamiento, todos con mejoría de su sintomatología en la primer cirugía; y uno de los pacientes ingreso para protocolo de estudio de una lesión supratentorial.

Los abordajes quirúrgicos utilizados para realiza la reseccion tumoral fueron: la craneiectomía suboccipital media en 3 pacientes, craneiectomía suboccipital lateral en 5 pacientes, craneiectomía retrosigmoideo en 3 de ellos, craneiectomía suboccipital media con resección de arco de C1 en 5 y un paciente amerito ampliación de craneiectomía previa (Fig.7). Ningún abordaje se asocio mas de dos ocasiones en los pacientes complicados.

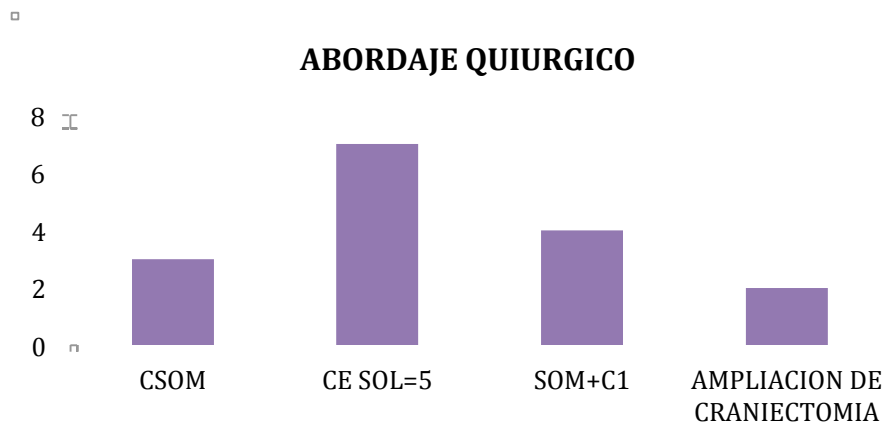


Figura 7. Abordajes quirúrgicos en pacientes con hemangioblastoma cerebeloso.

Resultados postquirúrgicos

Todos los pacientes sobrevivieron al postoperatorio; 2 pacientes evolucionaron con complicaciones postquirúrgicas: uno de ellos con fístula de líquido cefalorraquídeo postquirúrgica y el segundo con hematoma del lecho quirúrgico. Todos los pacientes fueron dados de alta a su hogar.

El rango de seguimiento postquirúrgico a través de la consulta externa fue de 1 a 60 meses. Dos de los pacientes quedaron con secuelas a su egreso: uno de ellos con ataxia cerebelosa y un segundo se mantuvo en Glasgow de 10 puntos.

14. DISCUSION

Los hemangioblastomas (HB) son tumores benignos del sistema nervioso central, de crecimiento lento, altamente vascularizados, clasificados como grado 1 de la OMS. Los HB también conocidos como HB capilar, están formados por células estromales lipídicas de histogénesis desconocida. Ocurren esporádicamente o asociado a la enfermedad de Von Hippel Lindau (VHL). Puede originarse en cualquier parte del sistema nervioso central, siendo la localización mas habitual en fosa posterior. La incidencia se desconoce, es mas frecuente entre los 20 y 49 años de edad. Los hemangioblastomas pueden causar síntomas por compresión de estructuras nerviosas, sangrado o complicaciones para neoplásicas. Su diagnóstico se realiza a través del estudio de la imagen resonancia magnética de encéfalo. El tratamiento de estas lesiones es la resección quirúrgico.

En nuestra serie, la mediana de presentación de los Hemangioblastomas esporádicos fue de 46 años de edad, lo cual fue compatible con lo encontrado en reportes previos. De acuerdo a lo mencionado en la literatura, la relación hombre: mujer fue prácticamente la misma. El 53% de las lesiones se diagnosticaron de primera vez sin antecedentes heredo familiares de enfermedad de vHL, a diferencia de 75% citado por otras series^{5,7,8,9}.

Los pacientes afectos con enfermedad de VHL representaron el 35% de nuestra población, coincidiendo con los resultados citados en otros estudio^{7,11}.

En todos los pacientes afectados por VHL se documentó lesiones renales, y solo en el 33% se documentó retinoblastoma como lesión extra craneal, discrepando de la literatura ^{15,16}. Y solo en el 50% de estos pacientes se demostró historia familiar de la enfermedad.

Todos los pacientes estaban sintomáticos al momento de su diagnóstico, siendo la cefalea y la ataxia cerebelosa los síntomas frecuentemente asociados como inicio de la enfermedad, lo es acorde con la literatura. ²¹

En 41% de los pacientes se identificó policitemia en sus estudios de laboratorio de ingreso, sin embargo en el 30% de ellos se relacionó de forma fisiológica con la altitud de procedencia y solo el 11% de la serie se asoció a la enfermedad. ^{23,24,25,26}

Característicamente en los estudios de resonancia magnética se reportó un quiste con nódulo mural en el 64% e hidrocefalia solo en el 41% de toda la serie.

Todos los pacientes se sometieron a tratamiento quirúrgico, mejorando su sintomatología posterior al procedimiento. El 29% tuvo como antecedente una cirugía previa en nuestra institución o en alguna otra, y solo un paciente fue operado por lesión residual al año de haberse diagnosticado. Los resultados de la segunda cirugía fueron favorables para los pacientes. El 11% de los casos evolucionaron con complicaciones posquirúrgicas: uno por fístula de LCR y otro por hematoma de lecho quirúrgico, sin embargo todos fueron dados de alta a

su hogar. A pesar de que el pronóstico fue bueno en la mayoría de los pacientes, las secuelas quirúrgicas se asociaron a intervenciones repetidas.

Este estudio tiene algunas limitaciones. La recolección de los datos fue a través de la revisión de expedientes clínicos y de gabinete; mas de la tercera parte de nuestros pacientes son foráneos, lo cual implica que el seguimiento muchas veces es dado en su hospital de residencia, y por ende que la evaluación de los resultados neurológicos fue relativamente corto en la mayoría de ellos. Sin embargo, este análisis preliminar provee información útil para el conocimiento y manejo de esta patología.

15. CONCLUSION:

Los resultados sugieren que la epidemiología, el comportamiento clínico y radiológico del hemangioblastoma cerebeloso esporádico y asociado a vHL es muy similar al de la literatura universal. Que la resección total de la lesión por los diferentes tipos de abordaje a la fosa posterior es la mejor opción de tratamiento para este tipo de lesiones, ya que ofrece mejoría de sintomatología posoperatoria, bajo índice de complicaciones, recidiva tumoral tardía y una baja tasa de mortalidad en manos experimentadas. Sin embargo a pesar de estos buenos resultados, las lesiones asociadas a VHL son una tarea mas difícil y prolongada, por lo que es importante realizar pruebas de escrutinio para la identificación de individuos susceptibles desde la edad pediátrica, ayudando a determinar un pronto diagnostico, tratamiento y seguimiento a lo largo de su vida, mejorando su calidad y evitando las secuelas secundarias al retardo del tratamiento.

Aunque en ninguno de los pacientes se realizó embolización preoperatoria, este proceso podría reducir aún mas las complicaciones posoperatorias y la mortalidad de los pacientes.

16.BIBLIOGRAFÍA

1. Louis D N · Ohgaki H· Wiestler O D· Cavenee W K, Burger P C, Jouvét A, Scheithauer B W, Kleihues P. The 2007 WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System.
2. Lindau A. Discussion on vascular tumors of the brain and spinal cord. Proceedings of the Royal society of medicine 1931;24:363-70.
3. Stein AA,Schilp AO, Whitfiel RD. The histogenesis of hemangioblastoma of the brain. A review of twenty-one cases. J Neurosurg 1960;17:751-61.
4. Sabin FR. Preliminary note on the differentiation of angioblasts and the method by wich they produce blood-vessels, blood-plasma and red blood-cells as seen in the living chick. J hematother Stem Cell Res 1917;11:5-7.
5. Neumann HPH, Eggert HR, Weigel K, Friedburg H, Wiestler OD, Schollmeyer P. Hemangioblastomas of the central nervous system. A 10 year study with special reference to von Hippel–Lindau syndrome. J Neurosurg 1989;70:24–30.
6. Maher ER, Kaelin WG Jr. von Hippel-Lindau disease. Medicine (Baltimore) 1997; 76:381-91.
- 7.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;98:82–94.
8. Conway JE, Chou D, Clatterbuck RE, et al: Hemangioblastomas of the central nervous system in von Hippel-Lindau syndrome and sporadic disease. Neurosurgery 2001;48:55–62.
9. Neumann HP, Bender BU: Genotype-phenotype correlations in von Hippel-Lindau disease. J Intern Med 1998;243:541–545.
10. Catapano D, Muscarella LA, Guarnieri V, Zelante L, D’Angelo VA, D’Agruma L. Hemangioblastomas of the central nervous system: Molecular genetic analysis and clinical management. Neurosurgery 2005;56:1215–21.
11. Padhi S, Sarangi R, Challa S, Bussary P, Panigrahi MK, Purohit AK. A 10-year retrospective study of hemangioblastomas of central nervous system with reference to von Hippel-Lindau (VHL) disease. J Clin Neurosci. 2011;18:939-44.

12. Neumann HP, Eggert HR, Scheremet R, et al. Central nervous system lesions in von Hippel-Lindau syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1992; 55 (10):898-901.
13. Reyns N, Assaker R, Louis E, Lejeune JP. Leptomeningeal hemangioblastomatosis in a case of von Hippel-Lindau disease: case report. *Neurosurgery*. 2003 May;52(5):1212-5.
14. Maher ER, Yates JR, Benjamin C, Harris R, Moore AT, et al. Clinical features and natural history of von Hippel-Lindau disease. *Q J Med* 1990;77:1151-63.
15. Richard S, Campello C, Taillandier L, Parker F, Resche F. Haemangioblastoma of the central nervous system in von Hippel-Lindau disease. French VHL Study Group. *J Intern Med* 1998;243:547–553.
16. Maddock IR, Moran A, Maher ER, Teare MD, Norman A, Payne SJ, Whitehouse R, Dodd C, Lavin M, Hartley N, Super M, Evans DG: A genetic register for von Hippel-Lindau disease. *J Med Genet* 1996;33:120–127.
17. Choyke PL, Glenn GM, Walther MM, Patronas NJ, Linehan WM, Zbar B. Von Hippel-Lindau disease: Genetic, clinical, and imaging features. *Radiology* 1995;194:629-42.
18. Friedrich CA. Genotype-phenotype correlation in von Hippel-Lindau syndrome. *Hum Mol Genet* 2001;10:763–767.
19. Richard S, David P, Marsot-Dupuch K, Giraud S, Bérout C, Resche F. Central nervous system hemangioblastomas, endolymphatic sac tumors, and von Hippel-Lindau disease. *Neurosurg Rev* 2000;23(1):1–24.
20. Lumenta C B, Di Roco C, Haase J, Mooij J J A. *Neurosurgery European*, 1ed, London New York. 2010:535
21. Jagannathan J1, Lonser RR, Smith R, DeVroom HL, Oldfield EH. Surgical management of cerebellar hemangioblastomas in patients with von Hippel-Lindau disease. *J Neurosurg*. 2008 Feb;108(2):210-22.
22. Lee JY, Cho BM, Oh SM, Park SH. Delayed diagnosis of cerebellar hemangioblastoma after intracerebellar hemorrhage. *Surg Neurol*. 2007 Apr;67(4):419-21.
23. So CC, Ho LC. Polycythemia secondary to cerebellar hemangioblastoma. *Am J Hematol* 2002;71:346–47.

24. Ward AA Jr, Foltz EL, Knopp LM. Polycythemia associated with cerebellar hemangioblastoma. *J Neurosurg*. 1956 May;13(3):248-58.
25. Farrukh HM. Cerebellar hemangioblastoma presenting as secondary erythrocytosis and aspiration pneumonia. *West J Med*. 1996 Feb;164(2):169-71.
26. Kühne M1, Sidler D, Hofer S, Lugli A, Ludwig Ch. Challenging manifestations of malignancies. Case 1. Polycythemia and high serum erythropoietin level as a result of hemangioblastoma. *J Clin Oncol*. 2004 Sep 1;22(17):3639-40.
27. Bründl E, Schödel P, Ullrich OW, Brawanski A, Schebesch KM. Surgical resection of sporadic and hereditary hemangioblastoma: Our 10-year experience and a literature review. *Surg Neurol Int*. 2014 Sep 22;5:138-44.
28. Pedro G Filgueira, José Manuel Fernández, Belinda F Mariño, Ana Montes, Rubén Blanco, Juan Ramón Jiménez. *Neurorradiología Hemangioblastomas cerebelosos: hallazgos en resonancia magnética. Radiología* 1998; 40 (2): 115-20.
29. Tampieri D, Leblanc R, TerBrugge K. Preoperative embolization of brain and spinal hemangioblastomas. *Neurosurgery* 1993; 33:502-5.
30. Escourelle R, Poirier J. *Manual of basic neuropathology*, 2.^a ed. Philadelphia: Saunders; 1978:49-5.
31. Burger PC, Scheithauer BW. *Tumors of the Central Nervous System*. Armed Forces Institute of Pathology, Washington, DC 1994. p.239
32. Kanno H, Kondo K, Ito S, et al. Somatic mutations of the von Hippel-Lindau tumour suppressor gene in sporadic central nervous system hemangioblastomas. *Cancer Res* 1994;54:4845-47.
33. Lee JY, Dong SM, Park WS, et al. Loss of heterozygosity and somatic mutations of the VHL tumor suppressor gene in sporadic cerebellar hemangioblastomas. *Cancer Res* 1998; 58:504-08.
34. Gläsker S, Bender BU, Apel TW, et al. Reconsideration of biallelic inactivation of the VHL tumour suppressor gene in hemangioblastomas of the central nervous system. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001; 70:644.
35. Gijtenbeek JM, Jacobs B, Sprenger SH, et al. Analysis of von hippel-lindau mutations with comparative genomic hybridization in sporadic and hereditary hemangioblastomas: possible genetic heterogeneity. *J Neurosurg* 2002; 97:977-82.

36. Vortmeyer AO, Gnarr JR, Emmert-Buck MR, Katz D, Linehan WM, Oldfield EH. von Hippel-Lindau gene deletion detected in the stromal cell component of a cerebellar hemangioblastoma associated with von Hippel-Lindau disease. *Hum Pathol* 1997;28:540–543.
37. Young S, Richardson AE. Solid haemangioblastomas of the posterior fossa: radiological features and results of surgery. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1987 Feb;50(2):155-8.
38. de la Monte SM, Horowitz SA. Hemangioblastomas: Clinical and histopathological factors correlated with recurrence. *Neurosurgery* 1989;25:695–698.
39. Kassardjian CD, Macdonald RL, Munoz DG. Hemangioblastomas in the elderly: epidemiology and clinical characteristics. *J Clin Neurosci*. 2014 Jul;21(7):1205-8.
40. Hes FJ, van der Looij RB, Lips CJ. Clinical management of von Hippel-Lindau (VHL) disease. *Neth J Med* 2001;59:225–234.
41. Sung DI, Chang CH, Harisiadis L: Cerebellar hemangioblastomas. *Cancer* 1982;49:553–555.
42. Bret P, Streichenberger N, Guyotat J. Metastasis of renal carcinoma to a cerebellar hemangioblastoma in a patient with von Hippel Lindau disease: a case report. *Br J Neurosurg*. 1999 Aug;13(4):413-6.