

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO



FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO

*ASOCIACION PARA EVITAR LA CEGUERA EN MEXICO, I.A.P
HOSPITAL "DR. LUIS SANCHEZ BULNES"*



**TESIS DE POSGRADO PARA OBTENER EL TITULO DE ESPECIALISTA EN:
OFTALMOLOGIA**

**ENFERMEDAD DE VON HIPPEL LINDAU. PRESENTACIÓN DE UN CASO Y
REVISIÓN DE LITERATURA**

**PRESENTA
DRA. CYNTHIA ESPONDA LAMMOGLIA**

MEXICO D.F.

FECHA: 2010



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.

JEFE DE ENSEÑANZA

Dr. Daniel Ochoa Contreras
Asociación Para Evitar la Ceguera en México

ASESOR DE TESIS

Dr. Abelardo A. Rodríguez Reyes
Asociación Para Evitar la Ceguera en México

ÍNDICE

I	CASO CLINICO	5
II	INTRODUCCIÓN	6
III	CARACTERÍSTICAS OFTALMOLOGICAS	7
IV	DIAGNOSTICO DIFERENCIAL	9
V	ESTUDIOS DIAGNOSTICOS	12
VI	PATOLOGÍA	13
VII	TRATAMIENTO	15
VIII	PRONÓSTICO	19
IX	MANIFESTACIONES SISTÉMICAS	20
X	CRITERIOS DIAGNOSTICOS	25
XI	PROTOCOLOS DE VIGILANCIA	27
XII	GENÉTICA	28
XIII	CONCLUSIONES	30
XIV	BIBLIOGRAFIA	31
XV	FIGURAS	33

Agradecimientos

A mis padres por todo su amor y apoyo, por su inagotable paciencia y por ser siempre la luz de mi camino. Nunca hubiera llegado hasta aquí sin su guía

A mi hermana por todas las risas y consejos que hemos compartido, hace que todo sea mejor

A mi esposo, por estar siempre a mi lado e impulsarme a seguir

Amigos y compañeros por los momentos que hemos compartido

I. Caso Clínico

Presentamos el caso de una paciente de 21 años de edad, sin antecedentes de importancia, que acude por presentar disminución súbita de visión en ojo derecho de 3 semanas de evolución. A la exploración física se encuentra una capacidad visual de movimiento de manos en ojo derecho y 20/20 en ojo izquierdo. A la exploración física se encuentra un segmento anterior sin alteraciones en ambos ojos. En segmento posterior de ojo derecho, se observa un desprendimiento de retina traccional casi total, encontrándose aplicada únicamente una pequeña porción de la retina superior, proliferación fibrogliosa y exudados lipídicos así como líquido subretiniano. En segmento posterior del ojo izquierdo, la paciente presentaba dos lesiones de aproximadamente 1.5 mm de diámetro, redondeadas, de color rojo anaranjado con vasos engrosados y tortuosos hacia estas lesiones. Se realizó angiografía con fluoresceína en la que se observaron los hallazgos antes mencionados y se llegó al diagnóstico de enfermedad de von Hippel-Lindau. Se aplicó fotocoagulación con láser de argón para rodear las lesiones encontradas en ojo izquierdo y se realizó vitrectomía vía pars plana con solución salina balanceada en ojo derecho. La paciente fue enviada a otra institución para continuar con sus estudios diagnósticos y un manejo multidisciplinario de esta patología. Actualmente la paciente cuenta con una visión de movimiento de manos en ojo derecho y mantiene visión de 20/20 en ojo izquierdo y continúa su seguimiento con revisiones periódicas.

II. Introducción

La enfermedad de von Hippel -Lindau es un desorden multi sistémico que se caracteriza por ser autosómico dominante y predisponer a la aparición de neoplasias malignas o benignas, afecta principalmente al sistema nervioso central y retina. ^{1,2}

El primer caso reportado de enfermedad de von Hippel- Lindau, fue en 1864 por los doctores Vigla, Duchenne y Dolbeau, al reportar a un paciente que murió por la presencia de tumores cerebrales y retinianos. En 1904, el oftalmólogo alemán, Eugen Von Hippel acuñó el término “angiomatosis retinae”. El segundo hallazgo más frecuente en esta enfermedad, son los hemangiomas en sistema nervioso central, descrito por primera vez en 1872 cuando se describió una masa quística en la corteza cerebral.¹ La asociación entre hemangiomas de retina y cerebrales se describió en 1905 por el oftalmólogo checo, Czermak y 20 años después, el patólogo sueco Lindau estableció que existía una relación entre los hemangiomas de retina y de cerebro. Aunque Lindau también encontró las manifestaciones en riñón y páncreas, no pensó que esto fuera relevante y describió esta enfermedad con el término de “Angiomatosis de sistema nervioso central”. En 1964, al reportar casos con manifestaciones oftalmológicas, en sistema nervioso central y visceral, se estableció el nombre de la enfermedad de Von Hippel Lindau. ^{1,2}

III. Características Oftalmológicas

Los principales hallazgos oftalmológicos, de esta enfermedad, se encuentran en el segmento posterior, en la retina y nervio óptico. El segmento anterior, se afecta únicamente de manera secundaria como parte de las complicaciones.^{1,2} Una de las manifestaciones más características, es el hemangioma capilar, pero, pueden presentarse otras lesiones como hamartomas que se caracterizan por ser lesiones planas vascularizadas que carecen de vasos nutricios engrosados y se cree que pueden representar una variante de los hemangiomas capilares, y otra lesión que pueden presentar son vasos anómalos que se caracterizan por ser una arteriola y vénula que van juntas, separadas por menos del diámetro de una vénula, y que no terminan en un hemangioma. ^{1,2,3}

En raras ocasiones, las lesiones vasculares del sistema nervioso central pueden afectar la vía visual por compresión del quiasma o del nervio óptico. ¹

Los hemangiomas capilares, son la manifestación más frecuente y común de la enfermedad de Von Hippel Lindau, se encuentra hasta en el 60% de los pacientes ^{1,2} Lo más común es que se manifieste como un tumor solitario, solo en un tercio de los pacientes se presenta como múltiples hemangiomas y la mitad de los pacientes presentan hemangiomas de manera bilateral. La edad promedio de diagnóstico es a los 25 años pero puede presentarse entre los 10 y los cuarenta años y es riesgo de presentar un hemangioma retiniano, disminuye con la edad. La frecuencia de los hemangiomas capilares varía entre 49% a 85%. ^{1,2,3,5}

Las características oftalmológicas de los hemangiomas capilares dependen de su localización, tipo de tumor y tamaño. Dependiendo de su localización, pueden clasificarse en periféricos o yuxtapapilares. Por su morfología se clasifican en endofítico, exofítico y sésil; por sus efectos sobre la retina pueden clasificarse en exudativos o traccionales y por último, pueden o no estar relacionados con la enfermedad de Von Hippel Lindau. ^{1,2,5}

Los hemangiomas capilares, se presentan como lesiones redondeadas, bien delimitadas de color rojo-anaranjado, pero puede variar en apariencia dependiendo de las características antes mencionadas. La localización más frecuente de estas tumoraciones es en la retina supero temporal (39%) e ínfero temporal (27%). Los hemangiomas capilares con localización yuxtapapilar, tienen una frecuencia del 11-15%, por lo

general se localizan en el cuadrante temporal del nervio óptico, puede observarse como una protrusión rojo-anaranjada del nervio óptico si es del tipo endofítico, si es del tipo exofítico, se observa como una masa adyacente o que rodea al nervio óptico. ^{1,2} El de mas difícil diagnóstico es el de tipo sésil ya que puede que no sea muy aparente a la exploración física.^{1,5} Los hemangiomas capilares se nutren de una arteria y vena anormalmente dilatada y tortuosa. ^{1,4}

Los efectos que los hemangiomas capilares pueden causar en la retina son dos principalmente: exudativo (25%) y traccional (9%). En el 10% de los casos el exudado es intraretiniano, en el 16% de los casos, ocasionan un desprendimiento de retina seroso. En los hemangiomas que presentan tracción, puede ocasionarse un desprendimiento de retina traccional secundario a proliferación fibrogliar en la retina y vítreo. ^{1,2,3,6}

Los hemangiomas capilares, a pesar de ser una malformación hamartomatosa, no se presentan desde el nacimiento y se ha relacionado, la edad de presentación, el tamaño del hemangioma y la apariencia de este con evidencia de enfermedad sistémica. La probabilidad de desarrollar un hemangioma capilar, aumenta con la edad y se ha calculado que a los 30 años las probabilidades son del 38%, a los 40 años del 60%, llegando a un máximo, con un 70% de probabilidad, a los 50 años de edad. ^{1,2,3,5,}

Para clasificar el estadio de los hemangiomas capilares se utiliza la clasificación de Vail

¹

- Estadio I: Estadio temprano, dilatación de arteria nutricia y vena y formación de angioma
- Estadio II: Hemorragia y exudados
- Estadio III: Exudación masiva y desprendimiento de retina
- Estadio IV: uveítis, glaucoma absoluto y pérdida del órgano

El curso del hemangioma puede ser estable, progresión o remisión. ¹

IV. Diagnostico Diferencial

Por lo general, los hallazgos fundoscópicos en la enfermedad de Von Hippel Lindau son característicos y el diagnostico puede hacerse basado en la exploración oftalmológica.^{1,2} Sin embargo en la presencia de exudado macular, proliferación fibrogliial, hemorragia vítrea y desprendimiento de retina, el hemangioma ya sea periférico o yuxtapapilar, así como los vasos nutricios engrosados y tortuosos, pueden no verse claramente, y debe hacerse diagnóstico diferencial con otras entidades, como pueden ser:

1. Enfermedad de Coats

Se define por la presencia de anomalías vasculares que incluyen, telangiectasias, dilataciones venosas, micro aneurismas y dilatación fusiforme de capilares que frecuentemente se asocia con desprendimiento de retina seroso y cierto grado de áreas de no perfusión ya que los vasos anormales son incompetentes y permiten que se acumule suero y otros componentes en la retina o por debajo de esta. También pueden presentar depósitos de lípidos. Los hallazgos varían ampliamente, pueden encontrarse solo cambios leves en la vasculatura con exudado mínimo, hasta extensas áreas de telangiectasias retinianas, exudado masivo y desprendimiento de retina. ^{1,4}

Esta condición, no es hereditaria y no se asocia con alteraciones a nivel sistémico, sin embargo, otras alteraciones de la retina como la retinitis pigmentosa, pueden en ocasiones estar asociados a la presencia de telangiectasias retinianas. Por lo general, el involucro es unilateral, se presenta más en pacientes del género masculino (85%) ¹, la enfermedad es más severa en pacientes que la presentan antes de los 4 años de edad, en los que debe hacerse diferencial con retinoblastoma en caso de presentar exudado masivo. ^{1,4}

2. Macro Aneurisma de Retina

Se trata de una anomalía vascular adquirida. Puede ocasionar disminución de la visión por hemorragia supra, intra o subretiniana así como hemorragia vítrea. Otros hallazgos que pueden estar presentes son émbolos arteriales, telangiectasias y oclusiones vasculares. ^{4,6}

Los macro aneurismas de retina pueden ser múltiples pero solo el 10% de los casos son bilaterales. Se presenta en adultos mayores como una lesión solitaria en el polo posterior y rara vez se presenta con exudado. ^{1,4}

Se han asociado con Hipertensión arterial sistémica en dos terceras partes de los casos. ⁴

Se puede ofrecer tratamiento con Fotocoagulación con laser de argón, si el edema macular amenaza la visión central. ⁴

3. Hemangioma Racimoso o Enfermedad de Wyburn-Mason

Es una anomalía vascular congénita, por lo general se presenta de manera unilateral, no es hereditaria y las lesiones, que se caracterizan por la presencia de comunicaciones arteriovenosas, se localizan en la retina o en el nervio óptico. Si las lesiones son grandes, pueden asociarse con la presencia de exudados y líquido subretiniano, en otros casos, cuando las lesiones son pequeñas, generalmente son asintomáticas. Si estas lesiones vasculares también se presentan de manera ipsilateral en sistema nervioso central, orbital y cara se le conoce como Síndrome de Wyburn Mason. ^{1,4,6}

4. Hemangioma Cavernoso

Se caracteriza por la presencia de lesiones angiomasos en forma de saco, arracimadas en la retina o nervio óptico. ^{4,6} El aporte sanguíneo de estas lesiones proviene de la circulación retiniana creando una imagen característica al realizar una angiografía con fluoresceína en la que se observa acumulo del colorante en el área en donde se encuentra la lesión, sin presentar fuga de colorante y tampoco se encuentra presencia de exudados y líquido subretiniano. ^{1,4,5}

Aunque la mayoría de los casos de hemangioma cavernoso son esporádicos, puede presentarse con un patrón de herencia autosómico dominante y puede asociarse con hemangiomas intracraneales o en piel. ^{1,4,6}

5. Tumor Vasoproliferativo de Retina

Es un tumor vascular de la retina que se presenta de manera esporádica, adquirido, unilateral. Se presenta como una lesión solitaria en la periferia extrema de la retina. ^{1,4} Estos tumores se presentan en adultos con una edad promedio de 40 años al momento del diagnóstico, a diferencia de los

hemangiomas capilares que se presentan a edades más tempranas (promedio 25 años).^{4,6}

Las características antes mencionadas son importantes para realizar diagnóstico diferencial ya que clínicamente, el tumor vasoproliferativo de retina y el hemangioma capilar puede compartir algunas similitudes como son, el color rojo-anaranjado o la presencia de exudados y líquido subretiniano, pero el tumor vasoproliferativo, carece de vasos nutricios engrosados. ^{1,4,5,6}

6. Otros

Debe hacerse diagnóstico diferencial con un adenoma del epitelio pigmentario de la retina y en raras ocasiones con melanoma uveal con invasión a retina, ya que estas entidades pueden parecerse al hemangioma capilar en cuanto a que el adenoma del epitelio pigmentario de la retina, presenta dilatación de vasos nutricios, tanto arteria como vena, al igual que el hemangioma y el melanoma, presenta dilatación de la vena pero no de la arteria. ^{1,5,6}

Cuando se trata de un hemangioma capilar yuxtapapilar, el diagnóstico diferencial debe hacerse con enfermedades del nervio óptico como papiledema, papilitis, coroiditis yuxtapapilar o la presencia de neo vascularización. La exploración debe realizarse cuidadosamente en ambos ojos, también debe hacerse un interrogatorio completo y pueden utilizarse estudios que nos ayuden a determinar con mayor precisión el diagnóstico. ^{1,3,5,6}

V. Estudios Diagnósticos

Pueden utilizarse varios estudios para confirmar el diagnóstico que se sospecha. En el caso de los hemangiomas capilares, la angiografía con fluoresceína es un estudio que provee bastante información debido a la naturaleza vascular del tumor. Lo que se observa en la angiografía durante la fase arterial, es el llenado de la arteriola dilatada y tortuosa que desemboca en el hemangioma, posteriormente se observa el fino llenado capilar del tumor que finalmente se homogeniza. La vena que drena el hemangioma se vuelve evidente en la fase venosa, en la que el tumor presenta hiper fluorescencia y fuga. No en todos los casos es necesario realizar una angiografía, pero es de gran ayuda para establecer el diagnóstico, planear el tratamiento y dar seguimiento al paciente. ^{1,5,6}

Otro estudio que puede realizarse, es una angiografía con verde de indocianina, el cual tiene la ventaja de detectar vasculatura coroidea, la cual no es detectada en la angiografía con fluoresceína y esto puede ser de gran utilidad para diferenciar lesiones coroideas como un hemangioma coroideo o neo vascularización coroidea de un hemangioma capilar.¹ En este estudio, el hemangioma capilar, presenta hiper fluorescencia temprana debido a que el hemangioma se llena directamente de la circulación retiniana. ^{1,6}

El estudio de ultrasonografía, puede ser especialmente útil, en los casos en los que se encuentre opacidad de medios para medir el tumor. En el modo A se observa una espiga y reflectividad alta y en el modo B se observa una lesión retiniana bien delimitada sin afectación a la coroides. ^{1,5}

En todos los pacientes en los que se ha realizado o se sospecha el diagnóstico de enfermedad de Von Hippel Lindau, debe solicitarse una resonancia magnética para detectar lesiones en sistema nervioso central, este estudio, no es útil para el diagnóstico de hemangiomas capilares pequeños, pero si se llegase a ver la lesión, se observa como una lesión isointensa o hiper intensa comparada con el vítreo en la fase T-1 y en la fase T-2, se observa una lesión isointensa o hipo intensa a comparación del vítreo. ^{1,2}

También pueden ser utilizados, según lo amerite el caso, estudios como ultrasonografía Doppler y tomografía confocal. ^{1,5}

VI. Patología

Los hemangiomas capilares que se presentan en el sistema nervioso central y los hemangiomas capilares retinianos son similares histopatológicamente.^{1,2} Los hemangiomas del sistema nervioso central están compuestos, principalmente, por delgados capilares delineados por células endoteliales y pericitos y separados unos de otros por células estromales esponjosas.^{1,2,5} Estudios realizados en lesiones retinianas que no han recibido tratamiento, demuestran que tienen endotelio, membrana basal y pericitos de características normales.¹

El origen del hemangioma capilar es controversial, ya que se ha discutido si el tumor deriva del endotelio vascular o si se debe a proliferación de tejido glial y que el componente vascular es secundario. Se ha presentado mayor evidencia que apoya que el hemangioma capilar tiene un origen vascular y que se origina como una malformación vascular que contiene una arteriola, capilares y una vénula y que posteriormente presenta crecimiento de todos sus componentes.¹

Los hemangiomas capilares involucran todas las capas de la retina y causan engrosamiento por la presencia de exudados y depósitos de lípidos.¹ A la microscopia de luz, los hemangiomas se observan como canales de capilares, delimitados por células endoteliales y pericitos y separados entre ellos por células estromales espumosas y lo que le da el aspecto a estas células es que han fagocitado lípidos que se fugan por incompetencia vascular de los capilares. La circulación de estos tumores, proviene de la circulación de la retina sin embargo, los hemangiomas yuxtapapilares, pueden tener comunicación tanto con los vasos retinianos como coroideos.^{1,5}

Como se mencionó antes, hay tres tipos de células en los hemangiomas capilares: células endoteliales, pericitos y células estromales. Al realizar estudios de ultrabiomicroscopía se ha observado que las células endoteliales son fenestradas, lo que explica la tendencia que tienen estos hemangiomas a causar exudados. Las células estromales presentan filamentos intracitoplasmáticos, una membrana basal moteada y uniones intercelulares.^{1,5}

Se cree que el verdadero componente neoplásico de los hemangiomas, son las células estromales, utilizando estudios de micro disección de tejidos, se ha demostrado la pérdida de heterocigocidad del gen VHL en estas células y con la pérdida de este gen, se presenta una regulación a la alta del factor de crecimiento endotelial vascular, (VEGF, por sus siglas en ingles). Es por estas características, que se cree, que estas células, que son en las únicas en las que se expresa el VEGF son el verdadero componente neoplásico de los hemangiomas. La naturaleza exacta de las células estromales aun no está bien definida, pero la mayoría de los estudios demuestran que tienen un origen glial. ^{1,8}

VII. Tratamiento

Por lo general, la decisión de tratar un hemangioma capilar, se basa en el tamaño, localización y complicaciones que puedan presentarse como líquido subretiniano, tracción retiniana y otras.^{1,2,3,5} Esta decisión no es fácil ya que puede haber múltiples tumores que pueden progresar de manera distinta pueden presentarse nuevos tumores. Como ya se mencionó, el tratamiento que se da, depende de las características que presenta el tumor.

En los casos en los que el hemangioma es menor a 500 micras, no se asocia con la presencia de exudados, líquido subretiniano, no amenaza la visión y el paciente es confiable, puede solamente manejarse con observación o en los casos en los que se observa envainamiento y ausencia de vasos nutricios ya que esto significa que el hemangioma ha presentado regresión con la formación de gliosis.^{1,5,6} Sin embargo, dar manejo con observación únicamente, es controversial, ya que muchos autores comentan que es mejor dar tratamiento temprano al hemangioma y prevenir su crecimiento o la presencia de complicaciones que dificultan el manejo.^{1,6}

Por otra parte, los hemangiomas capilares yuxtapapilares, tienden a mantenerse estables por largo tiempo, y únicamente se les da tratamiento si amenazan la visión debido a que el tratamiento de estas lesiones, por su localización, puede causar disminución de la visión por lesión al nervio óptico o a los grandes vasos de la retina. La progresión de este tipo de hemangiomas, suele ser mayor en pacientes jóvenes.^{1,5,6}

Uno de los tratamientos más usados es la fotocoagulación con laser. Las ventajas que ofrece la fotocoagulación con laser son un diámetro de disparo menor, mayor precisión para seleccionar el poder y la habilidad de seleccionar la longitud de onda para conocer la cantidad exacta de energía que se deposita en el tejido. Se han utilizado distintos tipos de laser: Argon, krypton, diodo, con excelentes resultados.^{1,2,5,6} Se ha observado que la fotocoagulación con laser, da mejores resultados en hemangiomas de menos de 1.5 mm pero se ha utilizado en hemangiomas de hasta 4.5mm, en varias sesiones, obteniendo buenos resultados hasta en un 91-100%.^{1,6} El laser puede aplicarse directamente al hemangioma, a la arteria nutricia o ambos.^{1,6} Aplicar laser directamente al hemangioma conlleva el riesgo de causar hemorragia vítrea y desprendimiento de retina seroso, pero

estos pueden resolverse espontáneamente. Algunos autores sugieren dar tratamiento a la arteria nutricia, disminuyendo así el riesgo de hemorragia, también se ha aplicado laser a la vena que drena al hemangioma y así tratar de obliterar el tumor por completo.¹ El diámetro del disparo, el poder, el tiempo de exposición, pueden variar dependiendo de las características que presenta el hemangioma a tratar, pero el objetivo es contraer la arteria nutricia. Por lo general se requiere más de una sesión dependiendo del tamaño del tumor y de si se decide foto coagular la arteria y vena de este. ^{1,5,6} Cuando se observa un cambio en la coloración rojo anaranjada del tumor a un tono rosado, disminución del tamaño, resolución del líquido subretiniano y adelgazamiento de los vasos nutricios, significa que ha habido una adecuada respuesta al tratamiento¹ y esto puede disminuir significativamente los riesgos que este tumor implica para la visión. ^{1,6}

Otro tratamiento que se ha utilizado es la termoterapia trans pupilar que consiste en causar hipertermia en el tumor con un laser de diodo con longitud de onda de 810 nm. Esto se ha realizado en dos hemangiomas yuxtapapilares, obteniendo fibrosis total del tumor, pero en uno de los casos se observo atrofia óptica, los resultados de este tratamiento todavía son inciertos debido a que falta completar un mayor número de pacientes. ¹

La crioterapia, junto con el laser, son el estándar de oro, en el tratamiento de los hemangiomas.^{1,2,5,6,9} Se prefiere utilizar crioterapia, cuando el hemangioma tiene una localización anterior, cuando es mayor a 3 mm y si hay liquido subretiniano que pueda reducir la energía del laser.¹ La aplicación de crioterapia se realiza de manera transconjuntival, monitoreado por oftalmoscopia indirecta. Se aplica hasta que se observa que el hemangioma se ha rodeado de hielo y comienza a congelarse. Se utilizan temperaturas de -60°C a 80°C y por lo general únicamente se aplican dos ciclos de congelación. Puede aplicarse un nuevo ciclo pero no antes de dos meses de la última aplicación.¹

Para tratar hemangiomas mayores de 4 mm, que no tienen buena respuesta a la fotocoagulación con laser ni a la crioterapia, se ha reportado el uso de radioterapia de contacto o braquiterapia. En una serie de 25 hemangiomas tratados con braquiterapia, 23 presentaron regresión en un promedio de 5 a 14 meses con una dosis promedio de 126 ± 36 Gray, esto se vio sobretodo en hemangiomas menores a 5 mm, en

hemangiomas con un tamaño mayor a éste el resultado no fue tan bueno pero se debe en parte a las complicaciones que pueden presentar los hemangiomas de mayor tamaño como son: desprendimiento de retina seroso o traccional. No se observaron complicaciones inducidas por la radioterapia.¹

La Radioterapia externa o teleterapia fue el primer método reportado para el tratamiento de hemangiomas capilares en 1919 por Houwer, sin embargo él no noto respuesta al tratamiento. Pero hay un caso reportado, en el que se logro un control efectivo, con esta terapia. ¹

La radioterapia con protones, es otro tipo de tratamiento, es una radiación más profunda, se ha aplicado en una serie de 5 hemangiomas capilares menores a 3 mm aplicando una dosis total de 28-54 Gray. Se observo buena respuesta en todos los casos en un promedio de 6 semanas aunque en dos de los casos, fue necesario realizar fotocoagulación y diatermia. No se observo ninguna complicación secundaria a la aplicación de este tipo de radioterapia.¹

La vitrectomía vía pars plana, por lo general, es necesaria, cuando los hemangiomas son de mayor tamaño que se han complicado con la presencia de desprendimientos de retina traccional o regmatógeno. ^{1,6} Durante la vitrectomía puede realizarse diatermia directamente sobre el hemangioma y endo fotocoagulación.¹ También es necesario realizar vitrectomía cuando se encuentra fibrosis epi retiniana secundaria al hemangioma capilar ya que es necesario retirar la fibrosis y membranas epi retinianas que puedan formarse. También se puede intentar ligar los vasos nutricios del hemangioma durante la vitrectomía. ^{1,5,9}

En los casos en los que las complicaciones generadas por el hemangioma son muy severas, como puede ser desprendimiento total de retina ya sea seroso o traccional, pueden ocasionarse cambios secundarios a esto como catarata, phthisis bulbi, glaucoma neo vascular y ojo ciego doloroso, por lo que puede llegar a ser necesario realizar enucleación del ojo afectado para aliviar las molestias del paciente. ^{1,2}

VIII. Pronóstico

Los hemangiomas capilares de retina, pueden presentar manifestaciones y complicaciones que comprometen de manera muy importante la visión, aun recibiendo el tratamiento adecuado. Mas del 25% de los pacientes afectados presentan pérdida de visión permanente (20/40 en uno o los 2 ojos) y aproximadamente el 20% tiene una visión menor a 20/100 en un ojo. ^{1,3} La probabilidad de pérdida de visión se relaciona directamente con la edad, ya que las complicaciones aumentan con el tiempo, pero el mayor riesgo se presenta a los 30 años de edad. ¹ Debido a que la gran mayoría de los hemangiomas capilares muestran un crecimiento progresivo, la detección y el tratamiento temprano pueden prevenir la perdida visual al evitar la aparición de complicaciones y mejorar el pronóstico visual. ^{1,3,5}

La probabilidad de presentar pérdida permanente de visión fue del 35% en los pacientes en los que se detectó el hemangioma pero que se encontraban asintomáticos en comparación con 82% de riesgo, en pacientes sintomáticos. ^{1,3}

El resultado visual se relaciona directamente con el tamaño, localización y número de hemangiomas capilares y de los hallazgos que acompañen a estos como desprendimiento de retina seroso o traccional.^{1,5} En los ojos en los que se encontró un hemangioma mayor a 4 mm, la agudeza visual final en el 47% era $\leq 20/200$ y en los ojos en los que el hemangioma era menor a 4 mm solo el 29% de los pacientes presentaron agudeza visual final $\leq 20/200$. En los pacientes en los que se realizó tratamiento con braquiterapia, se observo que los que presentaron deterioro visual tenían mayores probabilidades de tener un hemangioma mayor a 5mm y de tener desprendimiento de retina.¹

En cuanto a los hemangiomas yuxtapilares, la disminución de la visión es la manifestación más frecuente y el tratamiento de este tipo de hemangiomas puede reducir aún más la visión, por lo que en caso de hemangiomas pequeños que no ocasionan complicaciones, se sugiere observarlos.^{1,5,6}

IX. Manifestaciones Sistémicas

La incidencia aproximada de la enfermedad de VHL está en 1/36.000- 1/54,000 nacidos vivos. Se sospecha que es incluso más frecuente pero, debido al desconocimiento de la misma, se cree que está sub diagnosticada. ^{1,2}

SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

Los hemangiomas del SNC son la causa del diagnóstico de la enfermedad en el 40% de los pacientes aproximadamente. Se localizan predominantemente en el cerebelo (75%), aunque también pueden aparecer en la médula (intradurales 15%) y tallo cerebral. Más raramente se han observado en los hemisferios cerebrales (1%). Pueden ser únicos o múltiples (se han descrito casos de pacientes con más de 30 tumores, que han ido surgiendo a lo largo de los años). La edad media del diagnóstico es de 30 años. ^{1,2}

Al igual que los angiomas retinianos, son benignos, y de crecimiento lento. Anatomopatológicamente están compuestos predominantemente de células estromales y vasculares. ^{1,2}

La sintomatología depende de la ubicación y tamaño de los tumores. Los síntomas más comunes en el momento del diagnóstico son cefaleas, náuseas, vómitos, mareos, ataxia y sensación de inestabilidad. En el caso de los tumores medulares, el dolor es el síntoma más frecuentemente referido. ^{1,2,7}

El diagnóstico se realiza mediante RMN con gadolinio. Hasta el momento, el tratamiento definitivo de los tumores sintomáticos es la cirugía, complementada en caso necesario con una embolización previa del tumor. ^{1,7} El pronóstico ha mejorado notablemente con el desarrollo de la microcirugía y los avances en cuidados intensivos. Sin embargo, la posibilidad de desarrollo de nuevos tumores todavía es un grave problema. ^{1,2}

Gracias a los programas de seguimiento de la enfermedad que se llevan a cabo, muchos tumores son detectados en fase asintomática. Hay que evaluar cuidadosamente el riesgo de la intervención frente a la evolución natural del tumor, pues en este último caso la

complicación aguda más temida en tumores asintomáticos –la hemorragia- aparece con una frecuencia muy baja (0-1%). 1,2,8

En los últimos años se ha comenzado a utilizar una nueva técnica para el tratamiento de estos tumores, la radiocirugía estereotáctica. Esencialmente consiste en radiar el tumor con haces de radiación desde diferentes ángulos. El tejido sano circundante recibe una dosis muy pequeña, mientras que en la lesión confluyen las radiaciones individuales. Ofrece la posibilidad de tratar varios tumores en una sola sesión. En estudios realizados hasta la fecha se ha constatado que la radiocirugía reduce o detiene el crecimiento de tumores sólidos (se utiliza en aquellos menores de 3 cm), pero los quistes asociados no responden, por lo que no está indicado su uso en estos casos. 1,2,7,

Actualmente se está utilizando cada vez más esta técnica para el tratamiento de los hemangiomas del SNC en la enfermedad de von Hippel Lindau, pero se requieren estudios a largo plazo, para determinar tanto resultados como complicaciones. Todos los tipos de mutaciones del gen VHL predisponen para el desarrollo de hemangiomas del SNC. 1,2, 10

RIÑÓN

Las lesiones renales aparecen de forma uni o bilateral, únicas o múltiples, aunque lo más frecuente es que sean múltiples y bilaterales.1,2,7 Mientras que el cáncer renal esporádico aparece por encima de los 60 años, en estos pacientes se presenta con una media de edad de 36 años. Los quistes renales habitualmente son asintomáticos, mientras que el cáncer renal se puede presentar con dolor lumbar y hematuria. El diagnóstico en estadios pre sintomáticos es esencial para la supervivencia del paciente.

1,2,7,10

Histológicamente el patrón celular más común de cáncer renal en esta enfermedad es el carcinoma de células claras. Presenta una serie de características diferenciales con los tumores esporádicos que aparecen en personas sin VHL: habitualmente se rodean de una cápsula de tejido conectivo, el pronóstico es significativamente mejor que en aquellos pacientes no VHL, y el crecimiento es más lento que en dichos tumores esporádicos. El estudio anatomopatológico de las lesiones ha revelado que la mutación

del gen se encuentra tanto en los quistes como en el carcinoma, por lo que se piensa que estos pueden ser precursores del cáncer.^{1,2,7}

Algunos protocolos de seguimiento recomiendan ecografía cada seis meses, y tomografía computada cada dos años, para reducir tanto los costos como la exposición a la radiación. Otros protocolos combinan los ultrasonidos con la resonancia magnética abdominal. ^{8,13}

El tratamiento depende de las características de los tumores, variando desde el seguimiento cuidadoso de las lesiones hasta la nefrectomía bilateral. Actualmente se tiende a preservar al máximo la función del órgano gracias a la microcirugía. El tamaño del tumor tiene gran importancia en las decisiones terapéuticas. Se ha establecido como límite los 3 cm de diámetro para decidir intervenir al paciente, pues se ha observado que por debajo de este tamaño no suelen dar metástasis. ¹² Los enfermos de VHL en los que se ha efectuado nefrectomía bilateral, son buenos candidatos a trasplante, pues el riñón donado no tiene la mutación, por lo que no tiene porqué desarrollar un nuevamente cáncer. ^{1,2,12}

Todos los tipos de mutación del gen VHL predisponen a cáncer renal, que es una de las principales causas de muerte en esta enfermedad. ^{1,9,10}

- FEOCROMOCITOMAS

La presencia de un feocromocitoma puede ser la única manifestación de la enfermedad, aun habiendo detectado la mutación mediante análisis del DNA. ^{8,9} Este tumor, secretor de catecolaminas, se origina a partir de células cromafines de la cresta neural, por lo que los tumores (paragangliomas) se pueden encontrar en tejidos cromafines del cuello, cavidad torácica, cavidad abdominal e incluso intravesicales. Menos del 1% sigue un curso evolutivo maligno.¹³ La edad media del diagnóstico es de 28 años.^{1,2,13} La mayor parte de los feocromocitomas contiene y secreta tanto noradrenalina como adrenalina, pero la mayoría de los extra-adrenales secretan sólo noradrenalina. La sintomatología se debe a la liberación de catecolaminas a la circulación general. Los síntomas más frecuentes son: cefaleas, sudoración, palpitaciones con o sin taquicardia, pérdida de

peso, dolor abdominal o torácico, náuseas con o sin vómito, astenia, ataques de pánico, hipertensión, crisis hipertensivas, etc. ¹³

En los pacientes con VHL el feocromocitoma a menudo permanece asintomático durante mucho tiempo, o produce mínimos síntomas. ^{1,2} Los análisis bioquímicos pueden ser normales. Su evolución es impredecible. El diagnóstico se basa en estudios bioquímicos y radiológicos. ^{1,2 13} La valoración de normetanefrina (catabolito de la noradrenalina) en plasma es el más sensible (97%), pero habitualmente se realiza como tamizaje la detección de catecolaminas en orina de 24 horas (adrenalina, noradrenalina y ácido vanililmandélico). Los estudios radiológicos son los habituales para los tumores abdominales: ultrasonidos, TAC y RMN. ^{1,8,1013}

La adrenalectomía está indicada cuando se detecta la presencia de un feocromocitoma, pero dada la tan baja incidencia de feocromocitomas malignos, actualmente se realiza cirugía conservadora en medida de lo posible. ¹³ En los últimos años, diferentes grupos de estudio de la enfermedad han comenzado a utilizar la resección laparoscópica con buenos resultados. Especialmente en tumores de pequeño tamaño, detectados en fase asintomática. ^{1,13,14}

PÁNCREAS

Las lesiones pancreáticas también pueden ser la única manifestación, y pueden preceder a cualquier otra manifestación. Son de dos tipos:

- Quistes pancreáticos y cistadenomas serosos (se encuentran en alrededor del 70% de las autopsias). Suelen ser asintomáticos. A menudo los quistes serosos son múltiples, pudiendo llegar a ocupar toda la glándula. Se hacen sintomáticos al aumentar de tamaño ya que ocasionan complicaciones (dolor local, obstrucción del conducto biliar, pancreatitis e insuficiencia pancreática). Mientras sean asintomáticos, únicamente requieren control ecográfico periódico. Cuando aparece dolor puede recurrirse al drenaje percutáneo. ^{1,2 14}

- Tumores de los islotes pancreáticos. Son tumores neuroendocrinos, más frecuentes en pacientes con feocromocitomas. Aparecen con una baja prevalencia, muchos de ellos presentan crecimiento lento. Pueden metastatizar al hígado. ¹

Una vez que se han detectado quistes pancreáticos, es aconsejable realizar tomografía computada o resonancia magnética nuclear como parte del estudio preliminar. Posteriormente se puede utilizar la ecografía para el control periódicos de estos quistes.

8,9

TUMOR DE SACO ENDOLINFÁTICO

Estos tumores son raros en la población general pero se encuentran asociados con la enfermedad de VHL. La edad promedio de diagnóstico es a los 22 años. ² La enfermedad de VHL es la única entidad asociada con tumores del saco endolinfático bilaterales.² El paciente acude a la consulta manifestando una pérdida auditiva (100%), acompañada de tinnitus (77%) en ocasiones vértigo (62%) y paresias faciales (8%). ^{1,2} También pueden aparecer síntomas relacionados con estructuras del ángulo ponto-cerebeloso. El crecimiento del tumor es lento, pero altamente destructivo.² El diagnóstico se basa en la sospecha clínica, y en los resultados observados en la resonancia magnética nuclear de canal auditivo interno. ^{1,2} El diagnóstico diferencial debe realizarse con adenoma del oído medio. ²

Aunque hasta ahora no se han descrito casos de metástasis, y el crecimiento del tumor es lento, está indicada la monitorización clínica con controles audiométricos y radiológicos. La detección precoz es crucial, pues la cirugía puede prevenir la progresión de los síntomas. La prevalencia que se ha estimado para este tipo de tumores es de un 11%. ²

El tratamiento es la excisión completa del tumor, en ese caso es curativo y por lo general, la audición se mantiene pero esto depende del tamaño del tumor. Aun está en estudio el papel de la radiación sobre estos tumores. ²

EPIDÍDIMO

En el epidídimo se pueden encontrar quistes simples y cistadenomas, uni o bilaterales. Los quistes suelen ser asintomáticos. Los cistadenomas son tumores benignos, y son característicos de esta enfermedad. Pueden aparecer en la adolescencia. Los tumores bilaterales pueden ocasionar oligozoospermia, disminución del volumen de eyaculado, obstrucción de los conductos seminíferos, y consecuentemente problemas de fertilidad.

Se detectan mediante exploración manual y ultrasonido. La cirugía puede estar indicada para aliviar las molestias que el paciente presente. ^{1,2}

TUMOR PAPILAR ANEXAL DE PROBABLE ORIGEN MESONÉFRICO

Es el equivalente al cistadenoma epididimario, e histológicamente similar. Aparece en el ligamento ancho, a lo largo de las paredes uterinas o en la parte posterior de la vagina. Podría tratarse de una manifestación patognomónica de la enfermedad, pero hace poco tiempo que se ha comenzado a informar y registrar este tipo de tumores. Puede presentarse con dolor hipogástrico, aunque muchas veces son asintomáticos, y se detectan durante exploraciones de rutina. Algunas de estas pacientes han sido hysterectomizadas por sospecha inicial de carcinoma. ^{1,2,7,10}

Cualquiera de los tumores descritos puede surgir a lo largo de la vida del individuo. El diagnóstico precoz es el objetivo fundamental del seguimiento de estos pacientes, por lo que los controles periódicos deben incluir todos los órganos en riesgo. Muchas otras lesiones han sido descritas con mayor o menor frecuencia en los enfermos de von Hippel Lindau (ependimomas, astrocitomas, meningiomas, carcinoma hepatocelular, quistes pulmonares, tumor de células germinales, carcinoma medular de tiroides, quistes óseos, nevos y manchas café con leche, etc.), aunque probablemente en muchos casos se trate de hallazgos sin asociación con la enfermedad. ^{1,2,8,10}

X. Criterios Diagnósticos

Los criterios diagnósticos para la enfermedad de VHL son: 1,5,8

1. Más de un hemangioma en el sistema nervioso central (SNC)
2. Un hemangioma en el SNC + quistes viscerales o carcinoma renal; y
3. Cualquier manifestación con historia familiar

XI. Protocolos de Vigilancia

Debido a que existe amplia evidencia que indica que muchos individuos asintomáticos que presentan factores de riesgo, presentan manifestaciones subclínicas, se han desarrollado protocolos de vigilancia para la detección temprana de estos pacientes y evitar que esta enfermedad se sub diagnostique. ^{1,8}

Estos protocolos incluyen examen oftalmológico, resonancia magnética de SNC y tomografía o ultrasonografía de abdomen y examen de catecolaminas en orina con intervalos regulares. Se recomienda hacer esto en individuos en edad de riesgo (10-60 años). En un estudio realizado con 47 pacientes con factores de riesgo, se encontró que el 30% tenían hemangiomas capilares asintomáticos y detectarlos en esta etapa puede mejorar de manera significativa el pronóstico visual. ^{1,2,8}

XII. Genética

La enfermedad de VHL se caracteriza por tener una historia familiar de diferentes tipos de cáncer, similares entre los familiares, diagnosticando en edades tempranas, tumores primarios múltiples o bilaterales y asociaciones fenotípicas. 8,9,10,15

La prevalencia de la enfermedad se sitúa en 3 de cada 100 000 individuos. 1,2,5

La mutación cromosómica que más frecuentemente se ha visto asociada a la enfermedad de VHL, se encuentra en el cromosoma 3, en la posición 3p25-26, provocando la desaparición de un gen supresor de tumor, permitiendo una mayor transformación neoplásica cuando el gen pierde su función. 1,2,9,10 La proteína sintetizada por este gen pVHL se une a las proteínas elongina B, elongina c y cul 2 y forman un complejo que degrada factores inducidos por hipoxia (HIF), estos son factores de transcripción que se producen en respuesta a hipoxia y regulan la producción de VEGF. Las células que no presentan pVHL producen HIFs aun si se encuentran con adecuadas cantidades de oxígeno causando una expresión inapropiada de VEGF lo que lleva a una proliferación anómala de vasos y formación de hemangiomas. 1,2,5,9,11

Existe gran variabilidad inter e intrafamiliar en las manifestaciones de la enfermedad de VHL sobre todo cuando se trata de manifestaciones renales y feocromocitoma. Aproximadamente el 50% de los pacientes con enfermedad de VHL únicamente presentan una de las tantas manifestaciones de esta enfermedad y muy pocos presentan el espectro completo. 8,9,10

La penetrancia es alta en los portadores de la mutación, de forma que casi todos los portadores han desarrollado tumores relacionados con la mutación del gen a la edad de 60 años. Las primeras manifestaciones de la enfermedad pueden darse a cualquier edad. Se estima que 20 % de las familias con VHL presentan feocromocitomas; estableciéndose, a partir de ahí, la siguiente clasificación: 13

TIPO		
1 Sin feocromocitoma		
2 Con feocromocitoma	2 A	Ausencia de carcinoma de células renales y quistes pancreáticos
	2 B	Presencia de carcinoma de células renales y quistes pancreáticos
	2 C	Solo feocromocitoma

Los casos de VHL esporádicos puede explicarse basándose en mutaciones de novo, falta de penetrancia o mosaicismo. Los casos de novo corresponden a aproximadamente el 4-15% de todos los casos de VHL. ^{1,2}

La formación de tumores en la enfermedad de VHL, se explica con la hipótesis de Knudson de la doble inactivación: en los casos hereditarios, uno de los alelos se inactiva de forma inicial en todos los tejidos (primera inactivación) y posteriormente y el segundo alelo se inactiva en tejidos específicos (segunda inactivación) y en los casos esporádicos, ambos alelos se encuentran inactivados en tejidos específicos. ^{1,8,9}

XIII. Conclusiones

El mayor problema al que se enfrentan actualmente estos pacientes es encontrar un médico que conozca la enfermedad. Todo lo visto hasta ahora nos muestra que el diagnóstico precoz es esencial para la supervivencia y buen pronóstico de los pacientes, de ahí la importancia del conocimiento de los síntomas que el paciente refiere. Aunque el seguimiento de la enfermedad debería llevarse a cabo coordinando las diferentes especialidades, habitualmente siguen revisiones en un solo servicio, el de la patología que estableció el diagnóstico. En la mayoría de los casos no se ha realizado el estudio genético, ni se ha elaborado el árbol genealógico familiar. El oftalmólogo juega un importante papel en la detección y manejo de esta enfermedad ya que un porcentaje importante, la primera manifestación de esta, son síntomas oftalmológicos, por lo que queda en manos del oftalmólogo, no solo la detección si no el manejo de su área y la canalización del paciente para que reciba un tratamiento multidisciplinario y oportuno alas diferentes patologías que se agrupan en este síndrome.

XIV. BIBLIOGRAFIA

1. Arun D. Shing, MD, Carol L. Shields, MD, Jerry A. Shields, MD. Von Hippel Lindau Disease. Major Review. *Surv Ophthalmol* 2001; 46 (2):117-142
2. Russell R. Lonsler, Gladys M. Glenn, McClellan Walther, Emily Y. Chew, et al. Von Hippel Lindau Disease. *lancet* 2003;361: 2059-2067
3. Wai T. Wong, Emily Y. Chew. Ocular von Hippel Lindau disease: Clinical update and emerging treatments. *Curr Op ophthalmol* 2008, 19: 213-217
4. Basic and Clinical Science Course. AAO 2006-2007. Section 12 Retina and Vitreous.
5. Myron Yanoff MD. *Ophthalmology*. 2nd Edition 2004. 1098-1100-01
6. J. Elizalde, J. Nadal, R. Escoto, S. Abengoechea. Tumores vasculares de la retina *Annals d'Oftalmologia* 2003;11(4):222-234
7. Mark Quigg, MD, MSc; Robert S. Rust; and James Q. Miller, MD Clinical findings of the phakomatoses von Hippel-Lindau disease. *Neurology* 66 May 2006
8. Priesemann, M., K. M. Davies, et al. (2006). "Benefits of screening in von Hippel-Lindau disease--comparison of morbidity associated with initial tumours in affected parents and children." *Horm Res* 66(1): 1-5.
9. Clinical Research Group for VHL in Japan. Germline mutations in the von Hippel-Lindau disease (VHL) gene in Japanese VHL. *Hum Mol Genet* 4:2233-2237, 1995.
10. Choyke PL, Glenn GM, Walther MM, Patronas MJ, Linehan WM, Zbar B. von Hippel-Lindau disease: genetic, clinical, and imaging features. *Radiology*. 1995; 194(3):629
11. Adrian L. Harris. von Hippel-Lindau Syndrome: Target for Anti-Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) Receptor Therapy. *The Oncologist* 2000;5(1):32-36

12. http://www.ninds.nih.gov/disorders/von_hippel_lindau/von_hippel_lindau.htm
13. National Cancer Institute
<http://www.cancer.gov/cancertopics/types/pheochromocytoma>
14. Resección laparoscópica de feocromocitoma y quiste pancreático en un paciente con enfermedad de Von Hippel-Lindau Actas Urol Esp v.31 n.3 Madrid mar. 2007
15. Christopher A. Friedrich. Genotype-Phenotype correlation in von Hippel Lindau syndrome. Hum Mol Gen, 2001;10 (7): 763-767
16. Klaus-Martin Kreusel, MD. Et al. Pars Plana Vitrectomy for Yuxtapapillary Capillary Retinal Angioma. Am Jour Ophthalmol; 141 (3): 587-89

XV. FIGURAS

FIGURA1

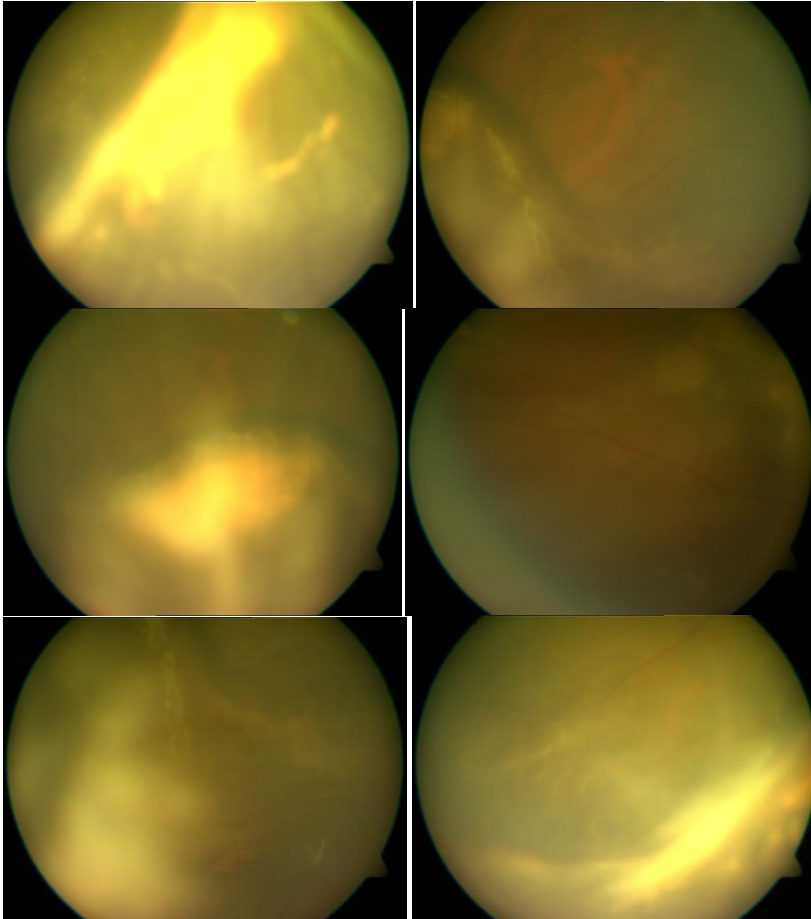


Fig. 1 Fotografías de segmento posterior de ojo derecho de nuestra paciente en donde se observa desprendimiento de retina traccional y seroso así como proliferación fobrogial y depósitos lípidicos.

FIGURA 2

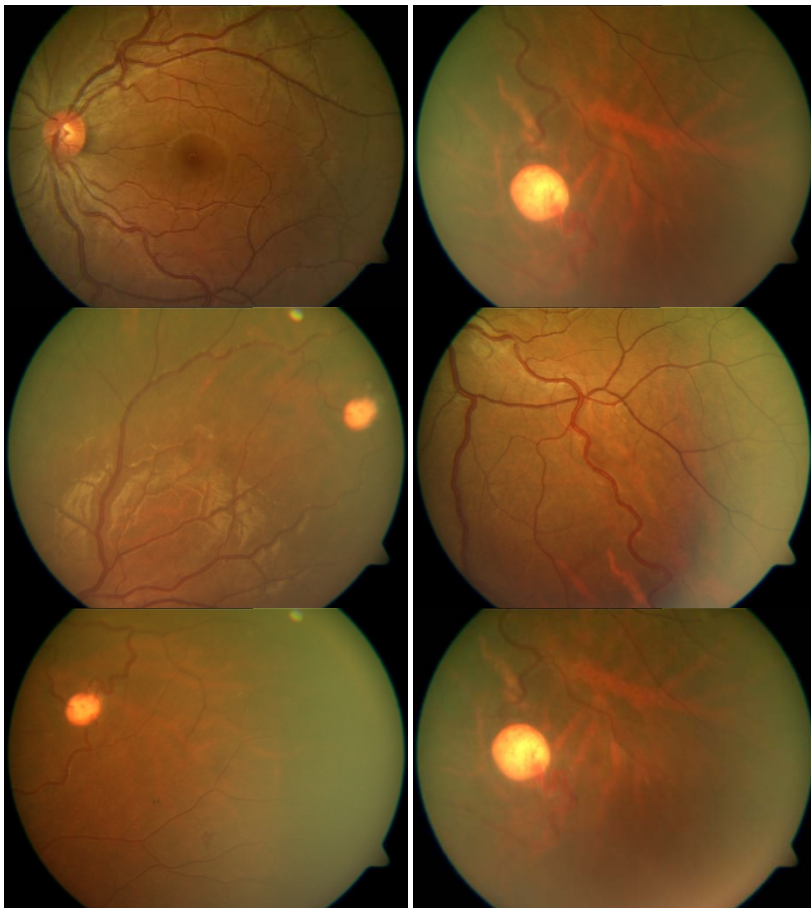


Fig 2. Fotografías de segmento posterior de nuestra paciente en donde se observa un polo posterior de características normales y en la periferia pueden verse las lesiones angiomasas redondeadas de color rojo-amarillento .