

Reporte de caso



Enfermedad de Von Hippel-Lindau en paciente testigo de Jehová

Von Hippel-Lindau's disease in Jehovah witness patient

Mayra Delgado Cruz ¹, Carlos Córdova Chacón ²,
Cristina Córdova Tomalá ³, Santiago Bueno Lara ⁴

¹ Especialista en Medicina Interna. Hospital Teodoro Maldonado Carbo IESS, Guayaquil, Ecuador

² Médico General. Hospital Teodoro Maldonado Carbo IESS, Guayaquil, Ecuador

^{3,4} Estudiante Pregrado de Medicina. Universidad Católica Santiago de Guayaquil, Guayaquil, Ecuador

Fecha recepción: 06-06-2023

Fecha aceptación: 07-07-2023

Fecha publicación: 31-08-2023

RESUMEN

La enfermedad de Von Hippel-Lindau's es una entidad de baja frecuencia en nuestro medio, en un paciente que, por sus creencias religiosas, no desea transfusiones sanguíneas, lo que complicaría su manejo quirúrgico. Paciente masculino de 34 años de edad con antecedentes personales de disminución de agudeza visual y antecedentes quirúrgicos de exéresis tumoral de fosa posterior hemangioblastoma cerebeloso hace 3 años, con complicación resuelta de fistula incisional de líquido cefalorraquídeo. Acude a emergencia el 24 de julio del 2019 por mostrar cuadro clínico de aproximadamente tres días de evolución caracterizado por cefalea, afasia, disartria, pérdida de la agudeza visual, parestesia de miembros inferiores, hipotonía muscular y trastornos del equilibrio. Presenta múltiples imágenes nodulares localizadas alrededor del cuarto ventrículo ejerciendo efecto de masa sobre él, compatible con un hemangioblastoma, además se evidencia tumor de gran tamaño de aspecto quístico en riñón derecho y múltiples imágenes quísticas a nivel de cuerpo y cabeza de páncreas. En el caso actual, podemos concluir que, a pesar de que la enfermedad de Von Hippel-Lindau es una patología poco frecuente, debe darse un alto índice de sospecha, sobre todo cuando existe antecedente de hemangioblastoma y múltiples tumores asociados a este. Lo prioritario es el estudio genético para el diagnóstico de esta patología. Aparte de lo anterior, en este caso el paciente es testigo de Jehová por lo que rechaza transfusiones de hemoderivados, y su patología requiere de tratamiento quirúrgico que debe darse en condiciones especiales.

PALABRAS CLAVE:

Von Hippel - Lindau, hemangioblastoma cerebral, quistes renales, tumor renal, quistes pancreáticos.

1. E-mail: danidel31@hotmail.com

ORCID iD: 0000-0002-5472-0914

2. ORCID iD: 0000-0002-8913-136x

3. ORCID iD: 0009-0007-1138-8855

4. ORCID iD: 0009-0007-2720-5451

ABSTRACT

To present a case of von Hippel Lindau disease, a low frequency entity in our setting, in a patient who due to his religious beliefs does not want blood transfusions, which would complicate his surgical management. A 34-year-old male patient with a personal history of decreased visual acuity and a surgical history of tumor excision of the posterior fossa, cerebellar hemangioblastoma 3 years ago, with a resolved complication of incisional cerebrospinal fluid fistula at the Julio Enríquez Hospital in Quito. He came to the emergency on July 24, 2019 for presenting a clinical picture of approximately three days of evolution characterized by headache, aphasia, dysarthria, loss of visual acuity, paresthesia of the lower limbs, muscle hypotonia and balance disorders, which presents multiple images Nodular tumors located around the fourth ventricle, exerting a mass effect on it, compatible with a hemangioblastoma. In addition, a large cystic tumor appears in the right kidney and multiple cystic images at the level of the body and head of the pancreas. With this case we can conclude that, although von Hippel Lindau disease is a rare pathology, there must be a high index of suspicion, especially when there is a history of hemangioblastoma and multiple tumors associated with it, the priority is the genetic study for the diagnosis of this pathology. In addition, in this case the patient is a Jehovah's Witness because he rejects blood product transfusions and his pathology requires surgical treatment that must be given under special conditions.

KEYWORDS:

Von Hippel - Lindau, cerebral hemangioblastoma, renal cysts, renal tumor, pancreatic cysts.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Von Hippel-Lindau (EVHL) es hereditaria y multisistémica, caracterizada por la aparición de neoplasias múltiples que incluyen hemangioblastomas de la retina y del sistema nervioso central (SNC) (cerebelo y la médula espinal), carcinoma renal de células claras, feocromocitoma, quistes del páncreas, riñón, hígado y epidídimo, según se recoge en un estudio muy reciente, tumores del saco endolinfático⁽¹⁾. Esta afección es causada por una mutación en el gen de supresión tumoral VHL, localizado en el cromosoma 3p25-26; se hereda de forma autosómica dominante con penetración irregular y gran variabilidad clínica intrafamiliar. La incidencia es de uno en cada 36 000 nacidos vivos; otros autores reportan 1 en 93 000⁽²⁾. La relación hombre mujer es de 2:1 respectivamente. Se clasifica en dos tipos: tipo 1, que se distingue por hemangioblastoma a nivel de SNC + cáncer renal, y el tipo 2, que, a su vez, se subdivide en A, caracterizado por angioma retinal + hemangioma SNC + Ca renal; B, que presenta hemangioblastomas + cáncer renal + feocromocitoma; y C, con feocromocitoma aislado. Su localización más frecuente es a nivel de SNC, de predominio en fosa posterior en un 86%; en cerebelo y medular, en un 25%; y, a nivel ocular, los angiomas se localizan en la retina en un 40%⁽³⁾. Los tumores productores de catecolaminas (feocromocitomas) son los segundos más frecuentemente asociados a Von Hippel-Lindau; se encuentran en un 15-20% de los pacientes, con localización bilateral que

va de un 15-60%. Los tumores menos frecuentes en este síndrome son los del saco endolinfático, 11%; epidídimo, 4%; y de anexos, en menos del 1%.

PRESENTACIÓN DE CASO

Paciente masculino de 34 años de edad, testigo de Jehová con antecedentes personales de disminución de agudeza visual por hemangioblastoma de retina y antecedentes quirúrgicos de exéresis tumoral de fosa posterior hemangioblastoma cerebeloso hace 3 años, con complicación resuelta de fistula incisional de líquido cefalorraquídeo. Acude a emergencia el 24 de julio del 2019 por presentar cuadro clínico de aproximadamente tres días de evolución caracterizado por cefalea, afasia, disartria, pérdida de la agudeza visual, parestesia de miembros inferiores, hipotonía muscular y trastornos del equilibrio. Al examen físico, presión arterial, 110/70 mmHg; frecuencia cardíaca, 60 latidos/min; respiración, 20 respiraciones/min; saturación de oxígeno, 98%. Paciente con afasia, despierto, orientado en tiempo, espacio y persona, con Glasgow 12/15, afebril. Cabeza: asimétrica por presencia de masa en región occipital debido a la fístula de LCR realizada hace tres años, facie pletórica con protrusión de ojo derecho y hemorragia escleral bilateral. Cuello: simétrico, móvil, sin adenopatías. Tórax: simétrico, murmullo vesicular presente, no se auscultan ruidos patológicos. Cardiovascular: ruidos cardíacos rítmicos, pulsos periféricos normales. Abdomen: no doloroso, poco de-

presible a la palpación superficial y profunda, ruidos hidroaéreos presentes. Extremidades: simétricas, no edema, hipotonía muscular. Los exámenes de laboratorio, a su admisión, mostraron Hb22.1 g/dl, Hto: 66%; glucosa capilar, 148 mg/dl.

Las imágenes solicitadas, como la TAC de cerebro, se evidencian múltiples imágenes nodulares localizadas alrededor del cuarto ventrículo, ejerciendo efecto de masa sobre él, compatible con un hemangioblastoma (figura 1), además, presencia de fístula de LCR de procedimiento previo. En la tomografía toracoabdominal, se visualiza un tumor de gran tamaño en el riñón derecho, de aspecto quístico, y múltiples imágenes quísticas a nivel de cuerpo y cabeza de páncreas (figura 3).

DISCUSIÓN

La enfermedad de Von Hippel-Lindau (VHL) se caracteriza por ser, a nivel mundial, una patología poco frecuente, de carácter autosómico dominante, localizada en el cromosoma 3p25-26, caracterizada por la aparición de neoplasias múltiples; es una patología de difícil diagnóstico, con resolución de procedimientos quirúrgicos dependiendo del tipo o tipos de neoplasias que el paciente presente. En nuestro caso, se evidenció la presencia de quistes renales, pancreáticos y hemangioblastomas cerebrales, por lo que se revisaron patologías que cursan con estos hallazgos clínicos, y se realizó el diagnóstico diferencial de las siguientes patologías.

Esclerosis tuberosa

Esta patología, también llamada complejo de esclerosis tuberosa (CET o TSC, por sus siglas en inglés), es una enfermedad genética multisistémica poco frecuente, que causa tumores benignos en el cerebro y en otros órganos vitales como los riñones, el corazón, los ojos, los pulmones y la piel. Es causada por defectos o mutaciones en dos genes, TSC1 y TSC2; solamente uno de los genes necesita ser afectado para que ocurra el CET. Aunque algunos individuos pueden heredar el trastorno de un padre que padezca de CET, la mayoría de los casos ocurren por mutaciones espontáneas⁽⁴⁾. En nuestro caso, el padre del paciente fue diagnosticado de VHL, el cual fue heredado con una característica autosómica dominante. La clínica es variada dependiendo del órgano afecto y anomalías de la piel característica específica. Los tumores pueden crecer en cualquier órgano, pero ocurren más comúnmente en el cerebro, los riñones, el corazón, los pulmones y la piel. Los quistes y angiomiolipomas renales ocurren entre aproximadamente un 40 a 80% de los

individuos que padecen de CET, y se manifiestan por lo común entre las edades de 20 y 30 años; en su mayoría son pequeños, aparecen en números limitados y no causan ninguna complicación grave; su comportamiento es similar al de la enfermedad renal poliquística.

En nuestro paciente, la presencia de un quiste renal único sin afección renal nos hace dudar aún más de que se trate de CET. Los angiomiolipomas, las máculas hipomelánicas ("manchas tipo hojas cenizas"), manchas o puntos rojizos llamados angiofibromas faciales y los fibromas ungueales o subungueales, que se encuentran en la esclerosis tuberosa y son características primordiales para la CET, no fueron encontradas en nuestro paciente. A nivel cerebral, los tubérculos corticales que se forman frecuentemente en la superficie de este órgano, pero también en las áreas profundas, los nódulos subependimales, que se forman en las paredes de los ventrículos; dichas características se visualizan en TC de cerebro o una resonancia magnética (MRI, por sus siglas en inglés), y no son hallazgos encontrados en el paciente por lo cual se descarta este diagnóstico.

Neoplasia endocrina múltiple

Las neoplasias endocrinas múltiples (MEN) son síndromes de herencia autosómica dominante caracterizados por la asociación de lesiones en distintas glándulas. El síndrome MEN tipo 1 incluye hiperparatiroidismo primario, tumores pancreáticos y adenomas hipofisarios; con menos frecuencia pueden aparecer adenomas suprarrenales, tumores tímicos y bronquiales, lipomas y varias lesiones cutáneas. Las manifestaciones clínicas incluyen con mayor frecuencia hiperparatiroidismo e hipercalcemia asintomática, que puede revelar nefrolitiasis; estos datos de laboratorio no se encontraban alterados en nuestro paciente. Los tumores de las células de los islotes pancreáticos se presentan en el 30 al 90% de los pacientes con MEN tipo 1, suelen ser multicéntricos y en ocasiones sintetizan varias hormonas.

Otros tumores enteropancreáticos funcionantes en la MEN 1 son los tumores de células no beta, que pueden ocasionar una diarrea secretora grave con depleción hídroléctrolítica, y a menudo provocan hipersecreción de glucagón, somatostatina, cromogranina o calcitonina, secreción ectópica de ACTH (hormona adrenocorticotrópica) o de hormona liberadora de corticotropina (responsable del síndrome de Cushing) e hipersecreción de hormona liberadora de hormona de crecimiento (responsable del desarrollo de acromegalia)⁽⁵⁾.

Todas estas manifestaciones del síndrome MEN tipo 1 se descartan en el caso actual, pues nuestro paciente presentaba en TC de abdomen múltiples imágenes quísticas simples a nivel pancreático sin afectación endocrina alguna.

Síndrome Von Hippel-Lindau

La enfermedad de Von Hippel-Lindau (VHL) es un síndrome neoplásico autosómico-dominante, con manifestaciones en múltiples órganos, provocado por la mutación del gen supresor de tumor del brazo corto del cromosoma 3 en la posición 3p25-26, caracterizado por la aparición de tumores benignos y malignos que afectan el sistema nervioso central, riñones, páncreas, glándulas adrenales y los paraganglios (6) (7). El gen VHL normal es un gen de supresión tumoral, es decir, su función a nivel de tejidos u órganos es la de suprimir o prevenir la formación de tumores. El síndrome de VHL no presenta un único síntoma principal, pues puede afectar a varios órganos a la vez, y la edad de aparición varía enormemente; la enfermedad es hereditaria, como en este caso donde el padre fue diagnosticado de VHL. Por otro lado, la aparición y la gravedad de la enfermedad puede variar mucho y existir dentro de una misma familia individuos que están afectados levemente, mientras que otros pueden tener manifestaciones graves (8) (9). La clasificación según el genotipo-fenotipo es la siguiente (10):

Tipo 1 (constituye el 80%)
<ul style="list-style-type: none"> • Angiomas de la retina (hemangioblastomas) • Hemangioblastomas en el sistema nervioso central (SNC) • Cáncer renal • Tumores y quistes pancreáticos
Tipo 2 A (constituye el 20%)
<ul style="list-style-type: none"> • Feocromocitomas • Hemangioblastomas de la retina • Hemangioblastomas del SNC
Tipo 2 B (peor pronóstico)
<ul style="list-style-type: none"> • Feocromocitomas • Hemangioblastomas de la retina • Hemangioblastomas del SNC • Cáncer renal • Tumores y quistes pancreáticos
Tipo 2 C solo feocromocitomas

Elaborado: Dra. Angelita Fierro

En este caso, el paciente cumple de manera parcial los criterios de clasificación VHL tipo 1, ya que presentó angioma de la retina, hemangioblastomas en SNC, quistes renales y pancreáticos; sin embargo, el cáncer renal fue la excepción. Estas variaciones han sido evidentes en varios estudios que indican que la aparición de los tumores es posible a lo largo de la vida. Además, estas variaciones se desarrollan el grupo étnico al que pertenece el individuo; por ejemplo, las familias francesas suelen presentar lesiones del SNC; las alemanas, feocromocitomas; y las japonesas, tumores renales predominantemente (10).

Las manifestaciones clínicas se presentan de acuerdo al órgano afecto: La angiomatosis de la retina puede causar desprendimientos, hemorragias y, eventualmente, pérdida de la visión (11) (12). Los hemangioblastomas del SNC se manifiestan con cefalea, inestabilidad de la marcha, vómitos, alteraciones del equilibrio, así como debilidad de las extremidades. Las feocromocitomas pueden ser asintomáticos (13) o producir una gran variedad de síntomas: los más frecuentes son cefalea, sudoración, palpitaciones con taquicardia o sin ella, nerviosismo, pérdida de peso e hipertensión arterial. Otras señales incluyen la hipotensión ortostática, hiperhidrosis, arritmias, disnea, parestesia, polidipsia, mareos, crisis de epilepsia tipo gran mal, palidez, bradicardia, hematuria indolora, disartria y el temblor (9). En el caso que nos ocupa, el paciente muestra sintomatología predominantemente neurológica al momento de su llegada.

El tratamiento es la prevención de complicaciones, como el crecimiento tumoral al que está predispuesto el paciente, mediante el seguimiento periódico y multidisciplinario, puesto que, en el 2016, fue sometido a exéresis de hemangioblastoma cerebeloso y bajo supervisión oftalmológica por el angioma de retina. Abandonó su seguimiento cerca de 3 años y, al ingreso al Hospital Teodoro Maldonado Carbo, se evidenció un nuevo hemangioblastoma cerebeloso y múltiples imágenes quísticas a nivel pancreático, además de gran quiste renal derecho que requería de una nueva resección quirúrgica, y completar con tratamiento médico por la pérdida de la visión o los trastornos neurológicos asociados.

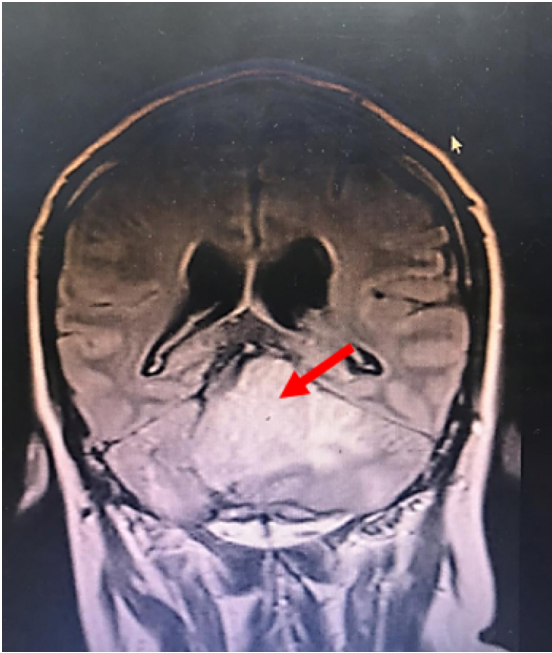
CONCLUSIÓN

La enfermedad de Von Hippel-Lindau de escasa frecuencia, de diagnóstico y resolución difícil, en el caso presente las opciones quirúrgicas se limitan por ser el paciente testigo de Jehova, rechazó las transfusiones de hemo-

derivados, siendo la única opción el uso de máquina de circulación extracorporea transoperatoria.

En el procedimiento quirúrgico presenta complicaciones por lo que se ingresa a UCI permanece varios días y fallece.

Figura 1. Hemangioblastoma en fosa cerebral posterior



FINANCIAMIENTO

Los autores no recibieron financiación para el desarrollo de la presente investigación.

CONFLICTOS DE INTERÉS

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.

Figura 2. Fístula de LCR, por procedimiento previo

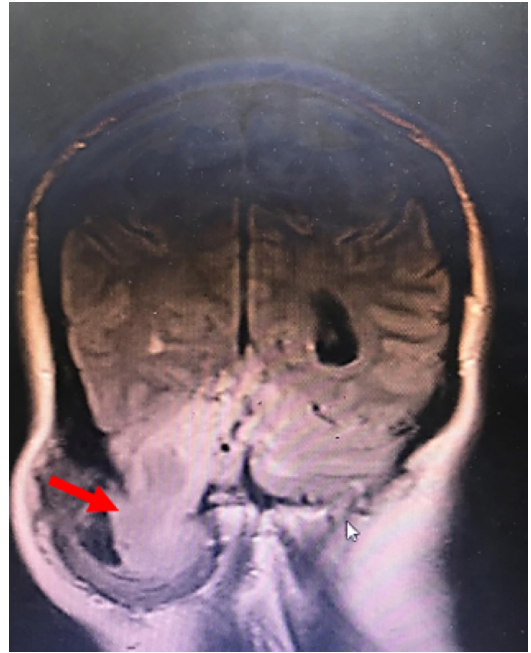


Figura 3. A. TAC de abdomen. Múltiples imágenes quísticas en páncreas. B. Imagen quística renal derecha de gran tamaño



REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. SALINAS VERT I OAJ. La enfermedad de Von Hippel-Lindau. *Endocrinología y Nutrición*. 1999 Febrero; 46(2): p. 68.
2. ER. M. Enfermedad de von Hippel-Lindau. *Medicina molecular actual*. 2004; 4(8): p. 833-842.
3. Miranda E VWMLLPVMS. Enfermedad de von Hippel Lindau. Reporte de un caso. *Revista de Endocrinología y Nutrición*. 2007; 15(2): p. 115-18.
4. Salud INd. "Instituto Nacional de Trastornos Neurológicos y Accidentes Cerebrovasculares. Lesión cerebral traumática: esperanza a través de la investigación". 2016.
5. De Laat JM DOPCKWHAPAEa. Curso natural a largo plazo de los tumores pituitarios en pacientes con MEN1: resultados del grupo de estudio holandés MEN1 (DMSG). *Revista de Endocrinología Clínica y Metabolismo*. 2015; 100(9): p. 3288-3296.
6. Richard S GJLJyRF. Enfermedad de von Hippel-Lindau. *The Lancet*. 2004; 363(9416): p. 1231-34.
7. Wanebo JE LRGGyOE. La historia natural de los hemangioblastomas del sistema nervioso central en pacientes con enfermedad de von Hippel-Lindau. *Revista de Neurocirugía*. 2003; 98(1): p. 82-94.
8. Yang H IMMJKWyKJW. Análisis del síndrome de cáncer hereditario de von Hippel-Lindau: implicaciones de la detección de oxígeno. *Methods in Enzymology*. 2004; 381: p. 320-335.
9. J. G. Enfermedad de Von Hippel Lindau (VHL). *Acta Médica del Centro*. 2009; 3(3): p. 60-66.
10. Lonser RR GGWMCELSLWea. Enfermedad de von Hippel-Lindau. *The Lancet*. 2003; 361(9374): p. 2059-2067.
11. Kuo MT KHTMCYLS. Hemangiomas capilares retinianos: manifestaciones clínicas y pronóstico visual. *Revista Médica Chang Gung*. 2002; 25(10): p. 672-682.
12. Dollfus H MPTPNCASGSea. Hemangioblastoma retiniano en la enfermedad de von Hippel-Lindau: un estudio clínico y molecular. *Oftalmología Investigativa y Ciencia Visual*. 2002; 43(9): p. 3067-3074.
13. Neumann HP BBMSBBGOFGea. Mutaciones de línea germinal en feocromocitoma no sindrómico. *Revista de Medicina de Nueva Inglaterra*. 2002; 346(19): p. 1459-1466.

Como citar el presente artículo:

Delgado M, Córdova C, Córdova C, Bueno S. Enfermedad de Von Hippel-Lindau en paciente testigo de Jehová. Reporte de caso. *Indexia*. Agosto 2023.