

Enfermedad de Von Hippel Lindau: dos hermanas y una enfermedad

Von Hippel Lindau Disease: Two Sisters and one Disease

Fidel Concepción Quero^{1*} <https://orcid.org/0000-0002-9790-5695>

Inés Noa Hechavarría¹ <https://orcid.org/0000-0002-0487-9468>

Raúl Orlando Calderín Bouza¹ <https://orcid.org/0000-0002-8071-362X>

Miguel Ángel Yanes Quesada¹ <https://orcid.org/0000-0002-7148-8432>

¹Hospital Clínico-Quirúrgico "Hermanos Ameijeiras". La Habana, Cuba.

*Autor para la correspondencia: fideconcepcion@infomed.sld.cu

RESUMEN

Introducción: La enfermedad de Von Hippel-Lindau es una afección de herencia autosómica dominante, que predispone a las personas a múltiples neoplasias. Las variantes patogénicas germinales del gen VHL inducen a las personas a tipos específicos de tumores benignos, malignos y quistes, en muchos sistemas orgánicos. La evaluación y el tratamiento de estos pacientes exigen un abordaje multidisciplinario. La penetrancia es incompleta, pero elevada en los portadores de la mutación, de forma que casi todos han desarrollado tumores característicos antes de los 60 años. La esperanza media de vida era inferior a 50 años antes de instaurarse los actuales protocolos de seguimiento, que se deben comenzar desde la infancia. El pronóstico depende de la detección y el tratamiento tempranos de estos tumores.

Objetivo: Describir la evolución de la enfermedad y el seguimiento realizado hasta el momento en las dos hermanas con diagnósticos semejantes, pero con diferentes formas de evolución de la enfermedad, pese a ser una enfermedad genética.

Presentación de caso: Se presenta el caso de dos hermanas con la misma enfermedad genética, con diferentes quistes y tumores, así como complicaciones propias de su evolución, y se muestran imágenes clásicas de estos y su conducta.

Conclusiones: Según las clasificaciones propuestas para la enfermedad, el 80 % son Tipo 1, con ausencia de feocromocitoma, como en los casos de esta investigación. Lo infrecuente de la enfermedad, las características genéticas y la variabilidad de lesiones en un mismo paciente, benignas y malignas, tienen una expresión independiente en cada sujeto, así como la respuesta a los tratamientos establecidos.

Palabras clave: enfermedad de Von Hippel Lindau; hemangioblastomas; feocromocitoma.

ABSTRACT

Introduction: Von Hippel-Lindau disease is an autosomal dominantly inherited condition, which predisposes individuals to multiple malignancies. Germline pathogenic variants of the VHL gene induce individuals to specific types of benign, malignant and cyst-like tumors in many organ systems. Evaluation and treatment of these patients require a multidisciplinary approach. Penetrance is incomplete, but high in mutation carriers, so that almost all have developed characteristic tumors before the age of 60 years. The average life expectancy was less than 50 years before the current follow-up protocols, which should be started in childhood. Prognosis depends on early detection and treatment of these tumors.

Objective: To describe the evolution of the disease and the follow-up performed so far in the two sisters with similar diagnoses, but with different forms of evolution of the disease, despite being a genetic disease.

Case presentation: The case of two sisters with the same genetic disease is presented, with different cysts and tumors, as well as complications typical of their evolution, and classic images of these and their behavior are shown.

Conclusions: According to the proposed classifications for the disease, 80% are Type 1, with absence of pheochromocytoma, as in the cases of this research. The

infrequent nature of the disease, the genetic characteristics and the variability of lesions in the same patient, benign and malignant, have an independent expression in each subject, as well as the response to established treatments.

Keywords: Von Hippel Lindau disease; hemangioblastomas; pheochromocytoma.

Recibido: 12/04/2024

Aceptado: 30/09/2024

Introducción

La enfermedad de Von Hippel-Lindau (VHL) es una afección de herencia autosómica dominante, que predispone a las personas a múltiples neoplasias. Las variantes patogénicas germinales del gen VHL inclinan a las personas a tipos específicos de tumores benignos, tumores malignos y quistes en muchos sistemas orgánicos, entre estos: hemangioblastomas del sistema nervioso central, hemangioblastomas de retina, carcinomas renales de células claras y quistes renales, feocromocitoma, quistes renales y pancreáticos, cistoadenomas y tumores neuroendocrinos de páncreas, tumores de saco endolinfático, y cistoadenomas de epidídimo (varones) y de ligamento ancho del útero (mujeres).⁽¹⁾

La evaluación y, en algunos casos, el tratamiento de estos pacientes con enfermedad de VHL exige un procedimiento multidisciplinario. Un coordinador asistencial de casos o un enfermero orientador de pacientes son útiles en determinadas circunstancias.⁽²⁾

La prevalencia es de al menos 1/36,000.⁽³⁾ Las primeras manifestaciones aparecen a cualquier edad, pero frecuentemente los pacientes presentan los primeros síntomas entre los 20 y 30 años y, habitualmente, consisten en síntomas neurológicos o alteraciones del campo visual.

La penetrancia es incompleta, pero elevada en los portadores de la mutación, de forma que casi todos han desarrollado tumores característicos a la edad de 60

años. La esperanza media de vida resulta inferior a 50 años, antes de instaurarse los actuales protocolos de seguimiento, que deben comenzarse desde la infancia. Actualmente, las metástasis del carcinoma renal y las complicaciones neurológicas de los hemangioblastomas cerebelosos son las causas más comunes de muerte. El pronóstico depende, en gran medida, de la detección y el tratamiento tempranos de estos tumores. El mayor problema pronóstico surge cuando el paciente resulta el primer caso dentro de la familia (mutación "de novo") y la enfermedad permanece sin diagnosticar mucho más tiempo.⁽³⁾ La enfermedad no tiene una correlación clara genotipo-fenotipo ni siquiera en gemelos idénticos, por lo que se siguen estudiando las variantes cromosómicas en relación con las características fenotípicas de los pacientes.⁽³⁾

La enfermedad de Von Hippel-Lindau resulta un trastorno complejo y los pacientes desarrollan una amplia constelación de síntomas relacionados con las distintas ubicaciones y tipos de tumores presentes. Actualmente, las terapias se adaptan a los tumores individuales y a los hallazgos del paciente. La primera opción del tratamiento para los hemangioblastomas es la cirugía y la decisión de proceder con la cirugía, se personaliza según el individuo.⁽⁴⁾

Clasificación de la enfermedad Von Hippel-Lindau (EVHL):

- Tipo 1: aquellos que no presentan feocromocitomas (suponen alrededor de 80 % de los casos).
- Tipo 2: con presencia de feocromocitomas (aproximadamente 20 % de los casos y de peor pronóstico que los de Tipo 1).
 - Tipo 2A: caracterizado por la ausencia de carcinomas de células renales y quistes pancreáticos.
 - Tipo 2B: con presencia de carcinomas de células renales y quistes pancreáticos (es el grupo con mayor mortalidad y peor pronóstico).
 - Tipo 2C: solo feocromocitoma.

El objetivo del presente trabajo fue describir la evolución de la enfermedad y el seguimiento realizado hasta el momento en dos hermanas con diagnósticos semejantes, pero con diferentes formas de evolución de la enfermedad pese a ser una enfermedad genética.



Presentación de los casos clínicos

Caso 1

Paciente femenina de 54 años, quien presentó antecedentes de diagnóstico de enfermedad de Von Hippel-Lindau, desde los 38 años. Fue intervenida por un hemangioblastoma cerebeloso con hipertensión endocraneana e hidrocefalia, con una buena evolución y seguimiento por neurocirugía. Tres años después se le diagnosticó en seguimiento un carcinoma renal derecho, por lo que se intervino quirúrgicamente sin complicaciones. Además, presentó quistes pancreáticos y riñones poliquísticos. En el momento del estudio refirió buen estado general y se hospitalizó para una reevaluación anual.

En el examen físico no tuvo nada positivo para señalar.

Los resultados de los análisis del TAC de abdomen y resonancia magnética nuclear (IRM) de cráneo se realizaron en el caso 1 (fig. 1).

	TAC Abdomen
	<p>Hígado de tamaño normal, sin lesiones focales.</p> <p>Múltiples imágenes quísticas renales bilaterales, el mayor en polo inferior del riñón derecho, de 46 mm, ninguno se modifica con el contraste.</p> <p>Múltiples imágenes quísticas en todo el páncreas, llama la atención, entre la cabeza y el cuerpo, una imagen nodular hipercaptante, de 13 mm, en relación con el nódulo funcionante.</p>

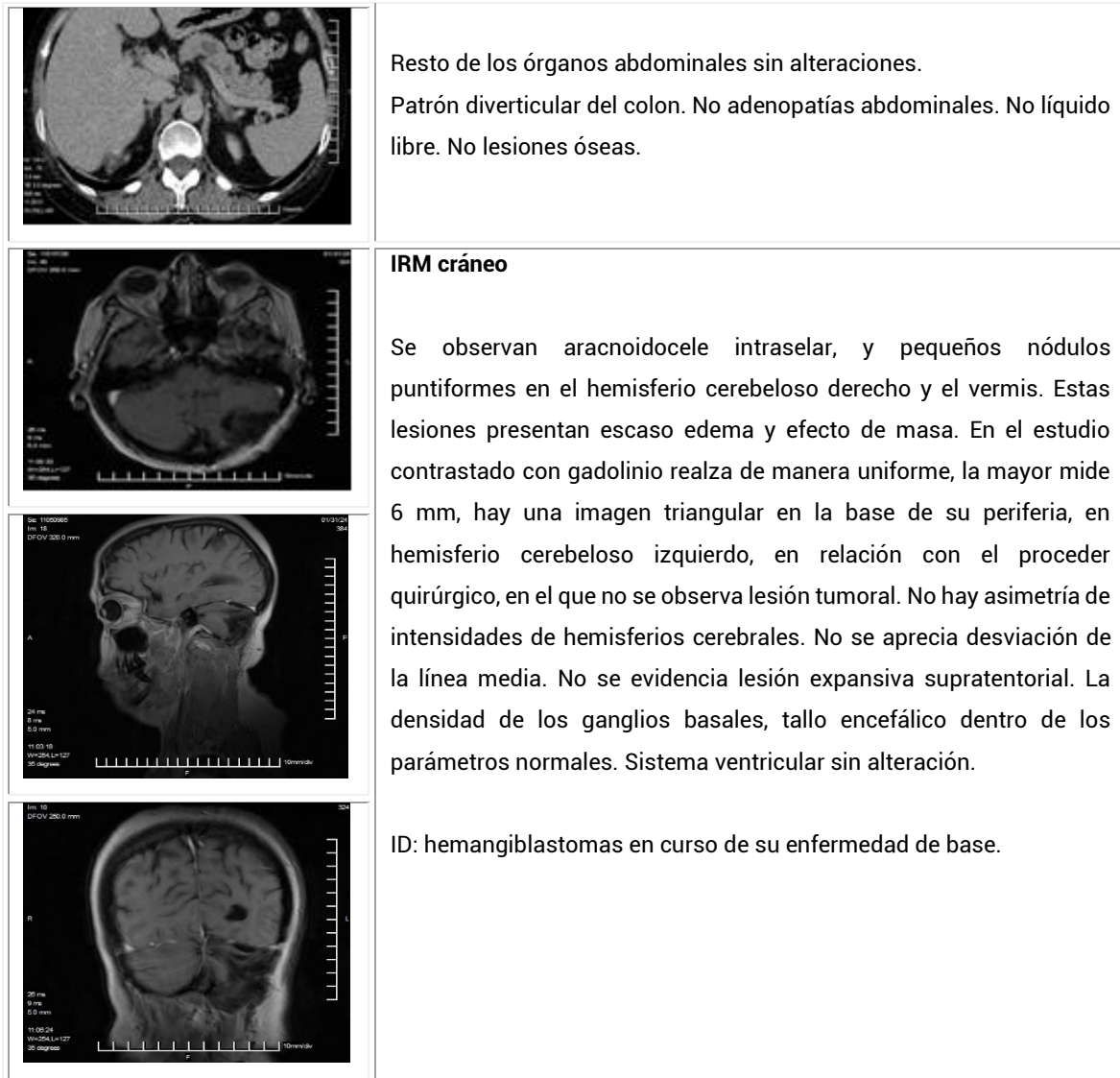


Fig. 1 - Resultados de los análisis del TAC de abdomen y IRM de cráneo del caso 1.

Caso 2

Paciente femenina de 52 años, que presentó un diagnóstico de VHL, quistes renales y pancreáticos. A los seis años (2018) se le realizó una cirugía de hemangioblastoma de fosa posterior y derivación cerebelosa con otros hemangioblastoma en el tallo cerebral y el cerebelo. En el seguimiento, sin criterio quirúrgico en ese momento, se decidió por neurocirugía un tratamiento con radioterapia de 20 sesiones, con una mejoría de las lesiones. En el momento de estudio, ingresó para reevaluación de su enfermedad. Refirió un marcado

decaimiento, pérdida de peso aproximadamente de 20 libras en un año, ansiedad, trastornos del sueño y cefalea global ocasional, de predominio nocturno e inestabilidad en la marcha, con lateralización de esta. Negó alteraciones visuales o vómitos.

El examen físico presentó marcha atáxica, incoordinación de movimientos de precisión y Romberg positivo.

Los resultados de los análisis del TAC de abdomen y IRM de cráneo se realizaron en el caso 2 (fig. 2).

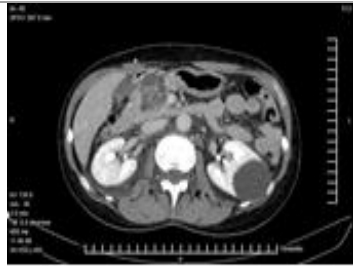
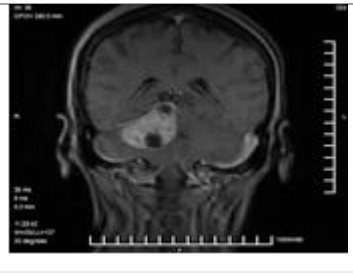

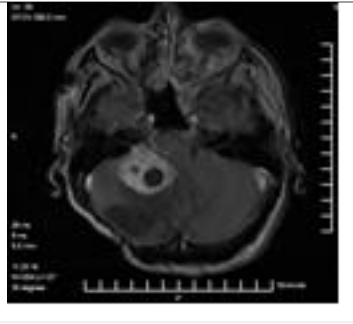
	<p>TAC Abdomen</p> <p>Múltiples imágenes quísticas renales bilaterales, la mayor en RI, de 46 mm. Páncreas con lesión compleja a nivel de la cabeza, multiquística, con realce de tabiques y pared, que mide 45 x 40 mm, con atrofia del resto del páncreas y dilatación del conducto, que mide 10 mm. Resto de los órganos del HAS sin alteraciones.</p>
	<p>IRM Cráneo</p> <p>Estudio de bajo campo 0,23 tesla, potenciado en t1 axial posgadolinio axial coronal y sagital, en el que se observan lesiones ocupativas de espacio (LOES) a nivel del hemisferio cerebeloso derecho heterogénea con área quísticas en su interior, que produce marcada compresión del IV ventrículo y pedúnculo cerebeloso de ese lado y se intensifica marcadamente con el contraste. La lesión mide, aproximadamente, 44x34 mm. Hay lesiones de similares características en vermis cerebeloso, así como en el hemisferio contralateral. Región selar y paraselar sin alteraciones; no se evidencian alteraciones del viscerocráneo; no se evidencian cambios de señal en el segmento medular en el estudio, así como deshidratación discal de este.</p> <p>ID: hemangioblastoma en curso de su enfermedad de base.</p>
	
	

Fig. 2 – Resultados de los análisis del TAC de abdomen y IRM de cráneo del caso 2.

La relación de los análisis complementarios en los casos 1 y 2 fue importante (tabla).

Tabla - Relación de los análisis complementarios en los casos 1 y 2

Complementarios caso 1	Complementarios caso 2
Conteo global leucocitos (LEU): 5,04 x 10 ⁹ /l	Conteo global leucocitos (LEU): 4,8 x 10 ⁹ /l
Hemoglobina: 12,8 g/l	Hemoglobina: 12,8 g/l
Plaquetas cuantitativo: 203 x 10 ⁹ /l	Plaquetas cuantitativo: 198 x 10 ⁹ /l
Eritrosedimentación: 24 mm/h	Eritrosedimentación: 16 mm/h
LDH en suero: 197 U/L	LDH en suero: 182 U/L
Proteínas totales: 75,3 g/l	Proteínas totales: 73,3 g/l
Albúmina: 46,4 g/l	Albúmina: 45,7 g/l
Creatinina: 74,1 umol/l	Creatinina: 60,2 umol/l
Fosfatasa alcalina: 97 U/L	Fosfatasa alcalina: 104 U/L
Resto sin alteración	Resto sin alteración

Ambos casos fueron evaluados en un colectivo multidisciplinario, en el que participó medicina interna, genética médica, neurooftalmología y neurocirugía. Se decidió en la primera paciente mantener un seguimiento anual y una vigilancia de nuevos síntomas. En el caso 2 se concluyó, por parte de neurocirugía, una indicación quirúrgica de la lesión cerebeloso, descrita en IRM y que producía síntomas en la paciente por efecto de masa. Las lesiones pancreáticas y renales quísticas asintomáticas, se mantendrían en seguimiento.

Discusión

Los hemangioblastomas son la manifestación más común en los pacientes con enfermedad de VHL y afectan a más del 70 % de las personas. En un estudio prospectivo se evaluó la evolución natural de los hemangioblastomas.⁽⁵⁾ La media de edad de aparición de los hemangioblastomas del sistema nervioso central (SNC)

es de 29,1 años (intervalo 7-73 años).⁽⁶⁾ Los hemangioblastomas del SNC se observaron con mayor frecuencia en el cerebelo (45 %), la médula espinal (36 %), la cola de caballo (11 %) y el tronco encefálico (7 %).⁽⁷⁾ Aunque los hemangioblastomas esporádicos resultan casi siempre solitarios por naturaleza, las lesiones en el SNC asociadas a la enfermedad de VHL a menudo son multifocales.

Como se evidencia en los casos estudiados, ambas presentan lesiones en el sistema nervioso central, algunas tratadas con éxito de manera quirúrgica, con una mayor localización en el cerebelo y en la fosa posterior, que produce síntomas de la enfermedad por el efecto de masa.

Los pacientes con enfermedad de VHL, en ocasiones, presentan múltiples cistoadenomas, tumores neuroendocrinos y quistes pancreáticos simples. Los pacientes con enfermedad de VHL no tienen un aumento del riesgo de adenocarcinoma de páncreas. Los cistoadenomas serosos son tumores benignos que no exigen intervención. Los pacientes con enfermedad de VHL, a veces, presentan muchos quistes pancreáticos, pero es muy infrecuente que estos causen obstrucción biliar sintomática. Las pacientes reportadas presentan, como describe la literatura, lesiones quísticas múltiples en el páncreas, sin evidencia clínica de insuficiencia glandular o criterio de tratamiento quirúrgico inminente.

Se considera que el manejo en centros de VHL con experiencia es obligatorio, y se requiere una vigilancia y un monitoreo cuidadosos de las lesiones asintomáticas para evitar operaciones innecesarias y minimizar la morbilidad.⁽⁸⁾

El tratamiento de la enfermedad VHL implica vigilancia radiológica y bioquímica durante toda la vida, lo que a menudo conduce a la repetición de intervenciones quirúrgicas que causan una morbilidad y mortalidad significativas. La terapia sistémica, que previene o reduce la necesidad de una intervención quirúrgica, podría mejorar los resultados clínicos y la calidad de vida de las personas afectadas.⁽⁹⁾ Belzutifan es un inhibidor del factor 2 α inducible por hipoxia (HIF-2 α), de molécula pequeña de segunda generación, aprobado recientemente por los reguladores de EE.UU. y Reino Unido para el tratamiento de tumores asociados.⁽⁹⁾

Los medicamentos en investigación todavía no están disponibles por su costo en nuestro país.

Según las clasificaciones propuestas para la enfermedad, ambas pacientes estudiadas pertenecen al Tipo 1, que es el 80 % de los casos reportados.

Lo infrecuente de la enfermedad, las características genéticas y la variabilidad de lesiones en un mismo paciente, benignas y malignas, tienen una expresión independiente en cada sujeto, así como la respuesta a los tratamientos establecidos. Conocer la importancia del seguimiento multidisciplinario y la pesquisa activa en familiares descendientes, agiliza el diagnóstico, y mejora el pronóstico y la supervivencia con el diagnóstico temprano de las lesiones abordables.

Conclusiones

La enfermedad de Von Hippel-Lindau es una afección de herencia autosómica dominante que predispone a las personas a múltiples tipos específicos de tumores benignos, malignos y quistes en muchos sistemas orgánicos. Se considera que el manejo requiere de experiencia, y resulta necesaria una vigilancia y un monitoreo cuidadosos de las lesiones asintomáticas.

Referencias bibliográficas

1. Lonser R, Glenn G, Walther M, Chew E, Libutti S, Linehan W, *et al.* Von Hippel-Lindau disease. *Lancet.* 2003;361(9374):2059-67. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(03\)13643-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(03)13643-4)
2. Wolters W, Dreijerink K, Giles R, van der Horst-Schrivers A, van Nesselrooij B, Zandee W, *et al.* Multidisciplinary integrated care pathway for Von Hippel-Lindau disease. *Cancer.* 2022;128(15):2871-9. DOI: <https://doi.org/10.1002/cncr.34265>

3. Villar K. Descripción de la enfermedad de Von Hippel-Lindau en tres familias españolas. *An Med Interna (Madrid)*. 2002 [acceso 10/11/2024];19:352-6. Disponible en: https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0212-71992002000700005&lng=es
4. Schunemann V, Huntoon K, Lonser R. Personalized Medicine for Nervous System Manifestations of Von Hippel-Lindau Disease. *Front Surg*. 2016;3:39. DOI: <https://doi.org/10.3389/fsurg.2016.00039>
5. Huntoon K, Wu T, Elder J, Butman J, Chew E, Linehan W, *et al*. Biological and clinical impact of hemangioblastoma-associated peritumoral cysts in Von Hippel-Lindau disease. *J Neurosurg*. 2016;124(4):971-6. DOI: <https://doi.org/10.3171/2015.4.JNS1533>
6. Kanno H, Kuratsu J, Nishikawa R, Mishima K, Natsume A, Wakabayashi T, *et al*. Clinical features of patients bearing central nervous system hemangioblastoma in Von Hippel-Lindau disease. *Acta Neurochir (Wien)*. 2013;155(1):1-7. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00701-012-1514-y>
7. Lonser R, Butman J, Huntoon K, Asthagiri A, Wu T, Bakhtian K, *et al*. Prospective natural history study of central nervous system hemangioblastomas in Von Hippel-Lindau disease. *J Neurosurg*. 2014;120(5):1055-62. DOI: <https://doi.org/10.3171/2014.1.JNS131431>
8. Klingler J, Gläsker S, Bausch B, Urbach H, Krauss T, Jilg C, *et al*. Hemangioblastoma and Von Hippel-Lindau disease: genetic background, spectrum of disease, and neurosurgical treatment. *Childs Nerv Syst*. 2020;36(10):2537-52. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00381-020-04712-5>
9. Shepherd S, Drake W, Turajlic S. The road to systemic therapy in Von Hippel-Lindau (VHL) disease: ¿Are we there yet? *Eur J Cancer*. 2023;182:15-2. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2022.12.011>

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.