

# LESIONES NEUROLÓGICAS ATÍPICAS ENCONTRADAS EN PACIENTES CON VON HIPPEL LINDAU

**Tipo:** Presentación Electrónica Científica

**Autores:** José Adolfo Flores Mendez, Francisco Menor Serrano, Jesús Javier Collado Sanchez, Ariel Pacheco Usmayo, Alenjandro Montoya Filardi, Juan Jose Delgado Moraleda

## Objetivos

Realizar una descripción de lesiones neurológicas atípicas, actualmente no descritas en la literatura, de pacientes con la enfermedad de VHL confirmados por pruebas genéticas.

Evaluar la prevalencia, regiones de mayor afectación y porcentaje de hemangioblastomas resecaados quirúrgicamente, por ser estas las lesiones neurológicas más importantes y frecuentes de la enfermedad.

## Material y métodos

### Introducción

La enfermedad Von Hippel Lindau (VHL) es un trastorno genético heredado, caracterizado por el desarrollo de una variedad de tumores benignos y malignos. La herencia es autosómica dominante, hay un 50% de probabilidades de heredar el gen VHL, posee alta penetrancia y expresión variable, lo que resulta en una amplia variedad de manifestaciones de la enfermedad en los individuos afectados. La condición está asociada con la inactivación de un gen de supresión tumoral localizado en el cromosoma 3p25.5. La prevalencia se estima entre 1 de cada 31.000 – 53.000 nacidos vivos. Nuevas mutaciones raras pueden surgir en el 1% -3% de los casos. En la mayoría de los pacientes con las manifestaciones clínicas de la enfermedad, la prueba genética molecular permite la identificación de una delección o mutación significativa que confirma el diagnóstico. Los portadores del gen de alto riesgo deben someterse a una vigilancia regular tanto clínica como radiológicamente.

La enfermedad de VHL posee un espectro de manifestaciones clínicas muy amplio, con cerca de 40 diferentes lesiones en 14 órganos diferentes, descritos hasta el momento.

Actualmente las lesiones más comunes de la enfermedad de VHL según prevalencia son: Quistes pancreáticos (50-91%), hemangioblastoma cerebeloso (44-72%), quistes renales (59-63%), hemangioblastoma Retina (45-59%), carcinoma de células renales (24-45%), hemangioblastoma de la médula espinal (13-59%), feocromocitoma (0-60%), tumor neuroendocrino del páncreas (5.17%).

cistoadenoma seroso del páncreas (12%), hemangioblastoma medular (5%), cistoadenoma papilar de epidídimo (10-60% de los pacientes del sexo masculino).

Los criterios de diagnóstico para la enfermedad de VHL son los siguientes: 1) más de un hemangioblastoma del SNC, 2) un solo hemangioblastoma del SNC y manifestaciones viscerales de la enfermedad de VHL, y 3) cualquier manifestación de las citadas junto a una historia familiar de enfermedad de VHL.

Las causas más comunes de muerte en pacientes con enfermedad de VHL son carcinomas de células renales y complicaciones neurológicas de hemangioblastomas cerebelosos. De acuerdo con la historia natural de la enfermedad, la expectativa de vida promedio es de 49 años.

La combinación de la radiología, técnicas de detección genética y técnicas quirúrgicas avanzadas, ha reducido significativamente la morbilidad y la mortalidad de los pacientes con la enfermedad de VHL en los últimos 20 años.

### **Material y Método**

Se ha realizado un estudio observacional retrospectivo, que abarca un periodo de 15 años, comprendido entre los años 2000 - 2015, en el que hemos revisado las pruebas de resonancia magnética de pacientes con diagnóstico de enfermedad de Von Hippel Lindau, todos confirmados mediante pruebas genéticas realizadas en nuestro centro asistencial.

El proceso de reclutamiento de la muestra se realizó con la colaboración del servicio de documentación clínica y archivos del hospital, que ha proporcionado un listado de 16 pacientes con diagnóstico de enfermedad de VHL desde el años 2000 al 2015.

Las variables tenidas en cuenta en este estudio fueron las siguientes: datos demográficos de los pacientes (sexo y edad), lesiones atípicas en cerebro o medula espinal (localización, morfología, intensidad de señal con y sin contraste), hemangioblastomas en cerebro o medula espinal (prevalencia, localización y porcentaje de resecciones quirúrgicas).

#### **Técnica:**

Se evaluaron las resonancias magnéticas de cerebro y medula espinal de los pacientes incluidos en el estudio, las pruebas fueron realizadas en equipos de 3 Teslas y 1.5 Teslas de la compañía General Electric Medical Systems, Milwaukee, WI, USA.

La RM con contraste realizada a los pacientes con la enfermedad de VHL incluyen cerebro y medula espinal, se realiza ante la presencia de signos o síntomas o en caso de estar asintomático la primera evaluación a partir de los 20 años de edad y se repite cada 2 años.

### **Resultados**

Se evaluaron las resonancias magnéticas de cerebro y medula espinal de una muestra de n= 16 pacientes con enfermedad de Von Hippel Lindau, todos los casos confirmados con pruebas genéticas (8 hombres (50 %) y 8 mujeres (50 %) la de edad media en el momento del diagnóstico era de 25 años (rango 12 - 42).

En cuanto a las lesiones atípicas identificadas en las pruebas de resonancia magnética, se describen 3 casos:

1) Por una parte el de dos pacientes del sexo femenino, primas por parte paterna, una de 15 y la otra de 16 años de edad, ambas con una mutación familiar en el gen VHL proveniente de la vía paterna (cambio de bases en el exón 3 G713A (Arg167Gln), mutación asociada a la enfermedad de VHL-2.

2) Por otra parte un paciente de sexo masculino de 14 años de edad, hijo de padre afecto por la enfermedad de Von Hippel Lindau, portador de heterocigosis del gen VHL.

En estos 3 pacientes se han detectado lesiones de aspecto y comportamiento similar: localización córtico-subcortical en lóbulos frontales y temporales, de morfología triangular o pseudonodular, con aumento de señal en potenciaciones T2 y baja señal en potenciaciones T1, sin realce tras la administración de contraste. Las lesiones permanecieron estables en los controles de seguimiento, aproximadamente 8 años. De significado clínico e histológico incierto, pero con características de imagen similares a las lesiones corticales descritas en el Complejo Esclerosis Tuberosa (CET).

En cuanto a la evaluación de los hemangioblastomas, en nuestra serie hemos detectado una prevalencia del 75 % (12/16), con afectación exclusiva del cerebelo en el 62,5 % (10/16) y afectación de cerebelo – medula espinal en el 12,5 % (2/16). Los pacientes con hemangioblastomas exclusivamente en cerebelo fueron llevados a quirófano para la resección de las lesiones en el 80 % (8/10) de los casos y los pacientes con afectación de cerebelo – medula espinal fueron operados en ambos casos.

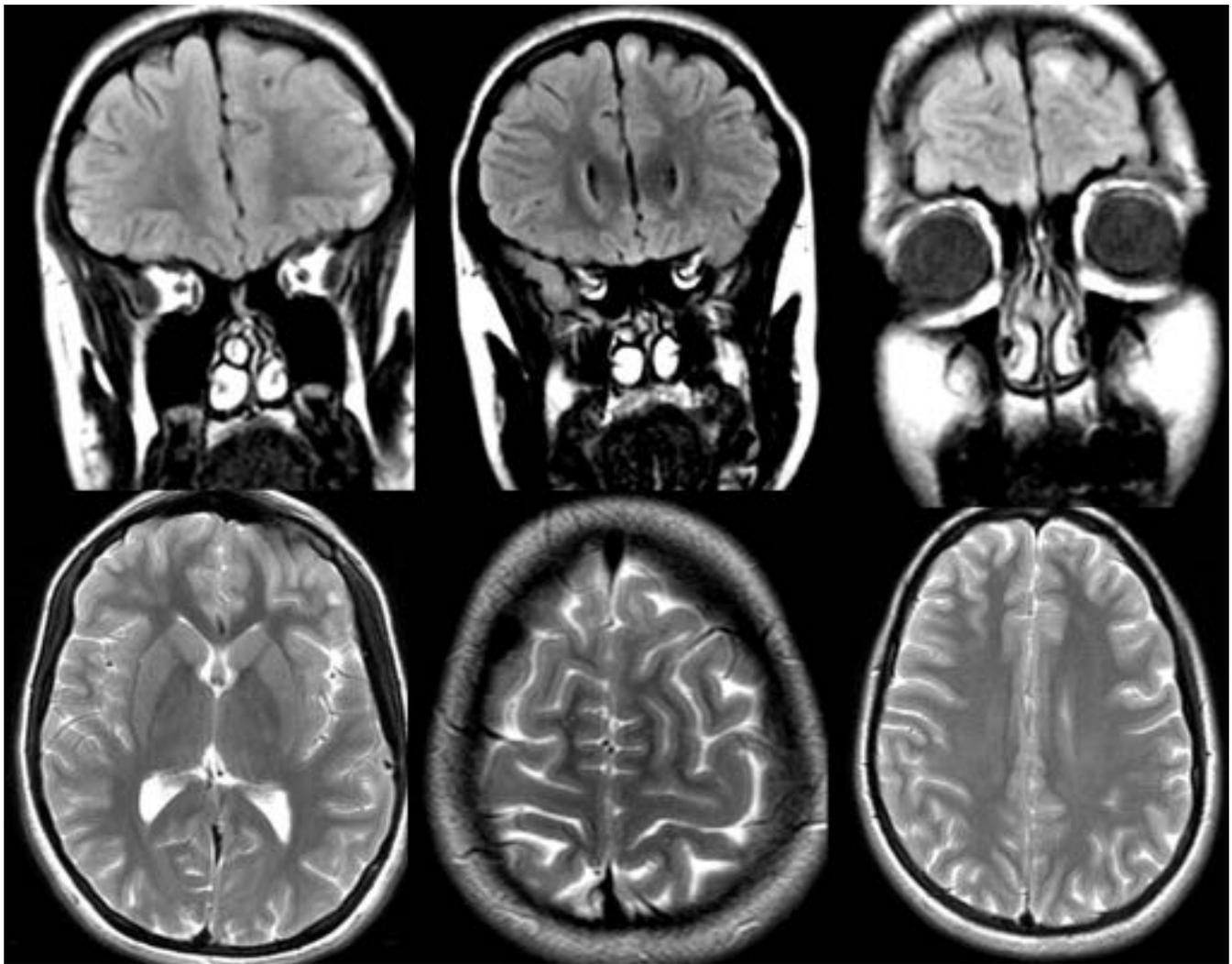
## Conclusiones

La resonancia magnética tienen mucha importancia en la identificación y seguimiento de las lesiones neurológicas de la enfermedad de Von Hippel Lindau, pero además permite describir nuevas expresiones fenotípicas de la enfermedad.

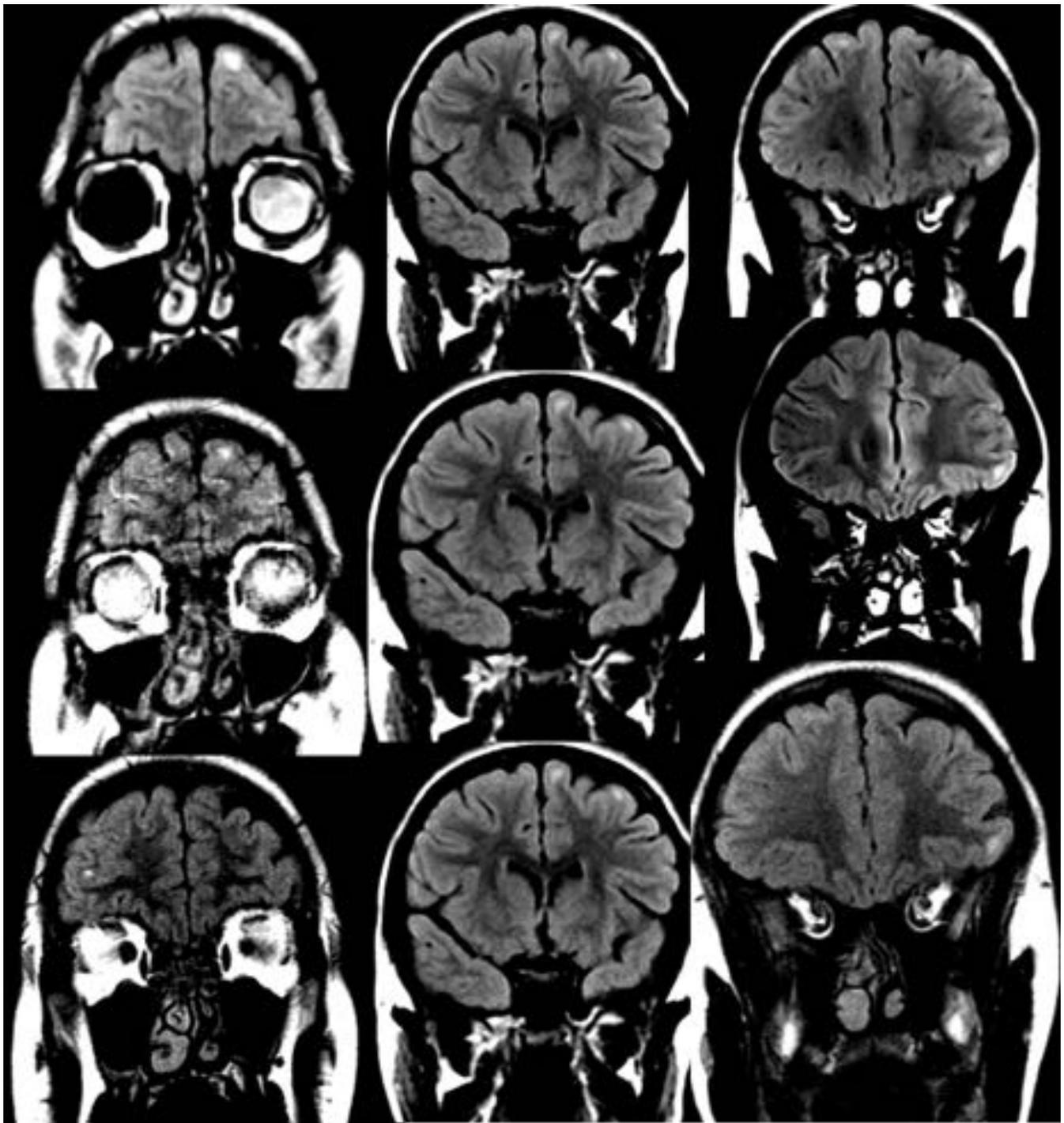
## Bibliografía / Referencias

1. Von Hippel-Lindau disease. Lonser RR, Glenn GM, Walther M et al. Lancet. 2003; 361 (9374):2059.
2. Leung RS, Biswas SV, Duncan M, Rankin S. Imaging Features of von Hippel-Lindau Disease. Radiographics 2008; 28:65-79.
3. Filling-Katz MR, Choyke PL, Oldfield E, et al. Central nervous system involvement in von Hippel-Lindau disease. Neurology 1991;41(1):41–46.
4. Choyke PL, Glenn GM, Walther MM, et al. Von Hippel Lindau disease: genetic, clinical, and imaging features. Radiology 1995; 194(3):629–642.
5. Seizinger BR, Rouleau GA, Ozelius LJ, et al. Von Hippel Lindau disease maps to the region of chromosome 3 associated with renal cell carcinoma. Nature 1988; 332 (6161):268–269.
6. Latif F, Tory K, Gnarr J, et al. Identification of the von Hippel-Lindau disease tumour suppressor gene. Science 1993; 260(5112):1317–1320.

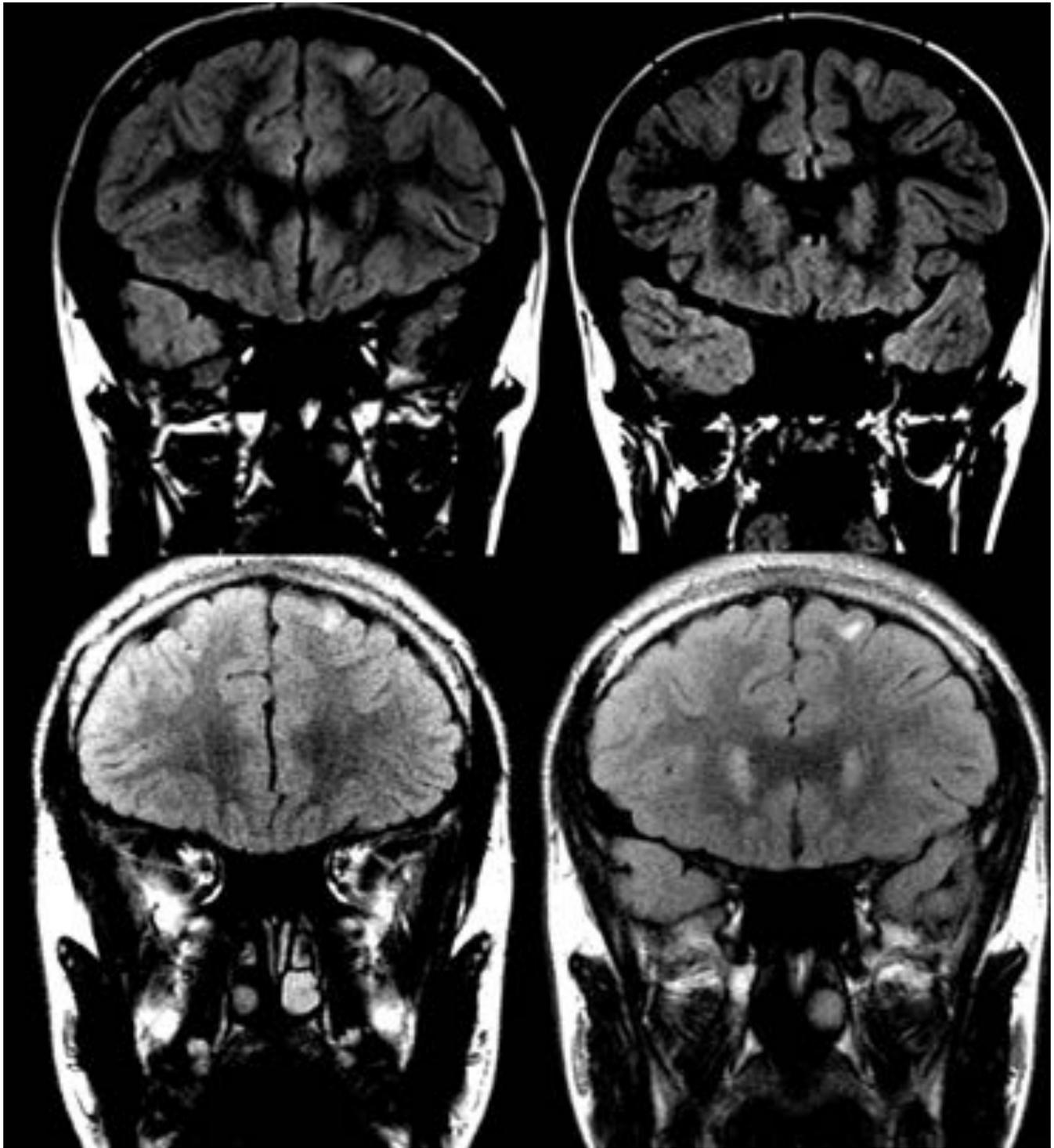
## Imágenes en esta sección:



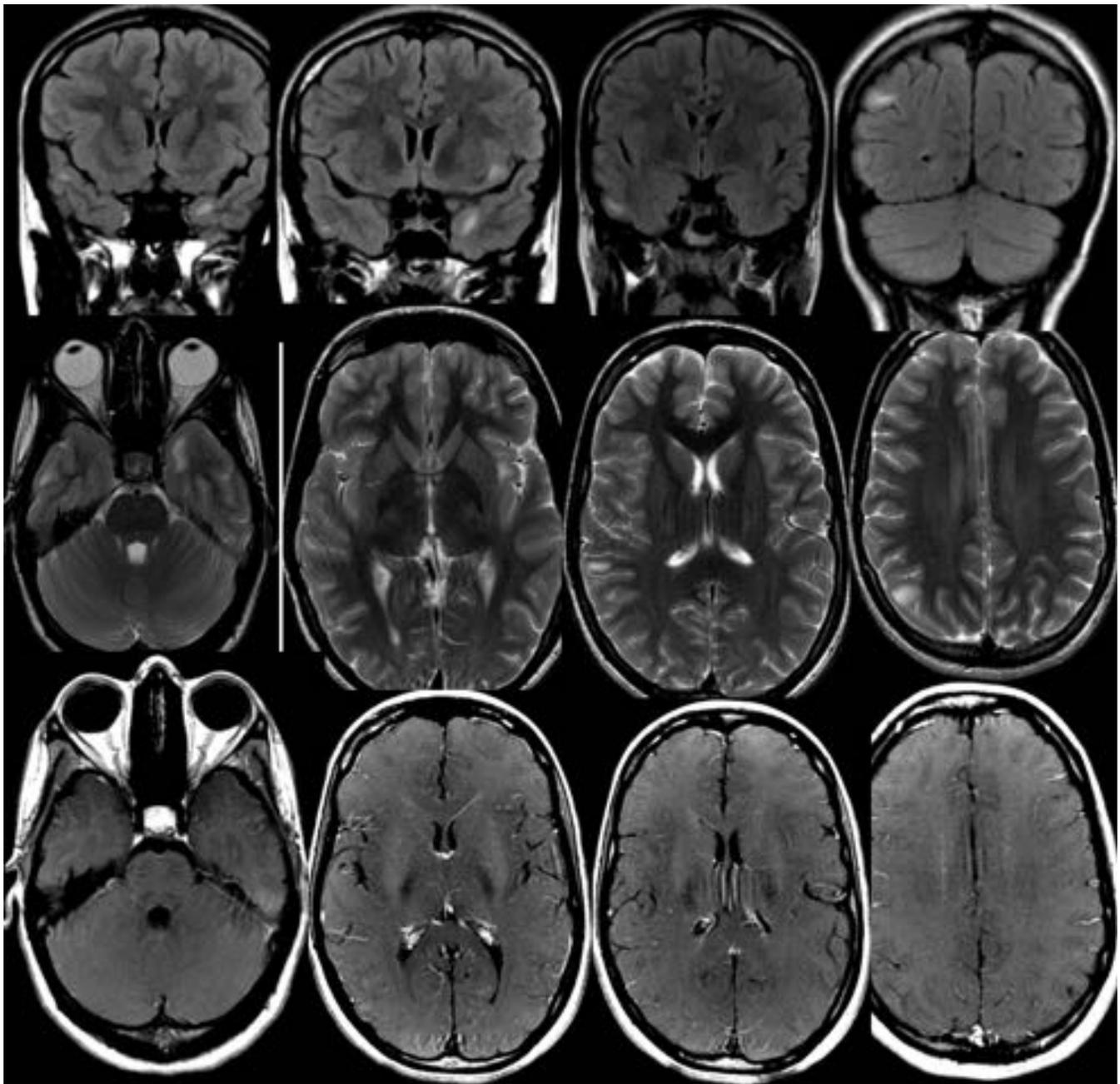
**Fig. 1:** RM realizada en el año 2006. Imágenes en T2. Paciente de sexo femenino 15 años. Observe los focos de alteración en la intensidad de señal en región cortico-subcortical de los lóbulos frontales, más notorios en FLAIR. Probables hamartomas en el contexto de trastorno neurocutáneo.



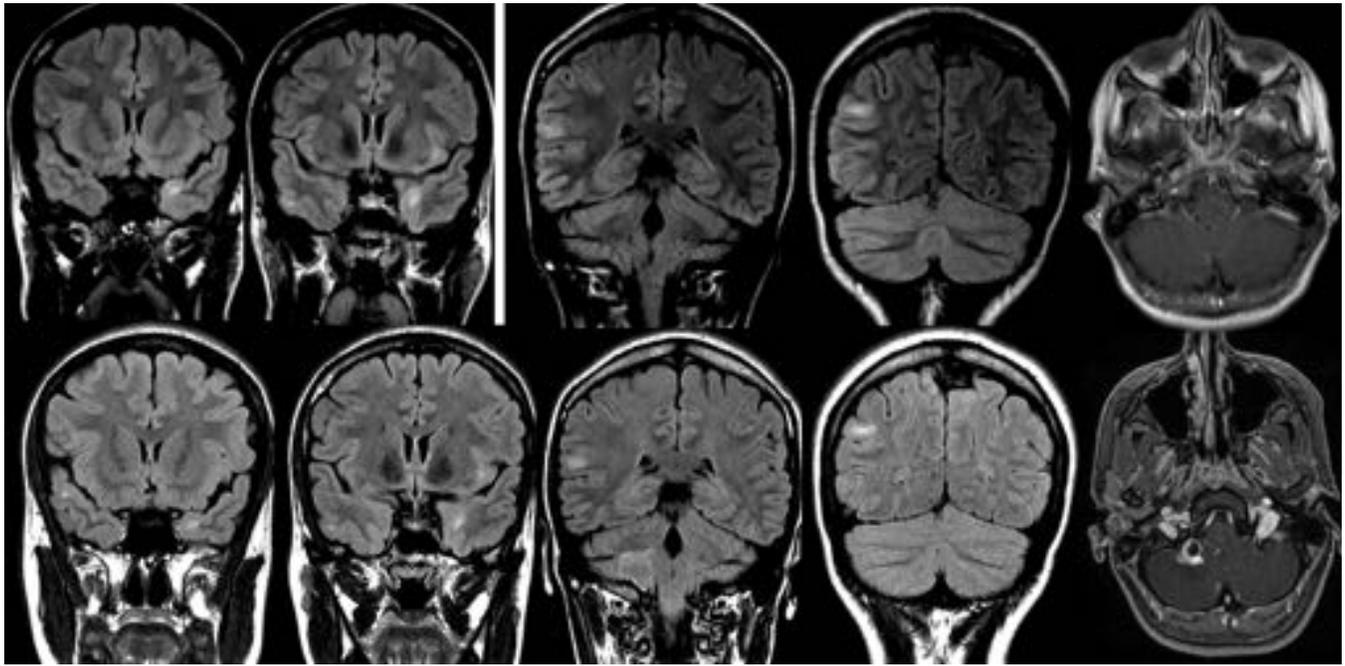
**Fig. 2:** RM imágenes T2 FLAIR. Corresponden a la paciente de 15 años de sexo femenino referida en la figura 1. Observe la persistencia de las lesiones en los controles realizados en 2008 (primera línea), 2010 (segunda línea) y 2014 (tercera línea).



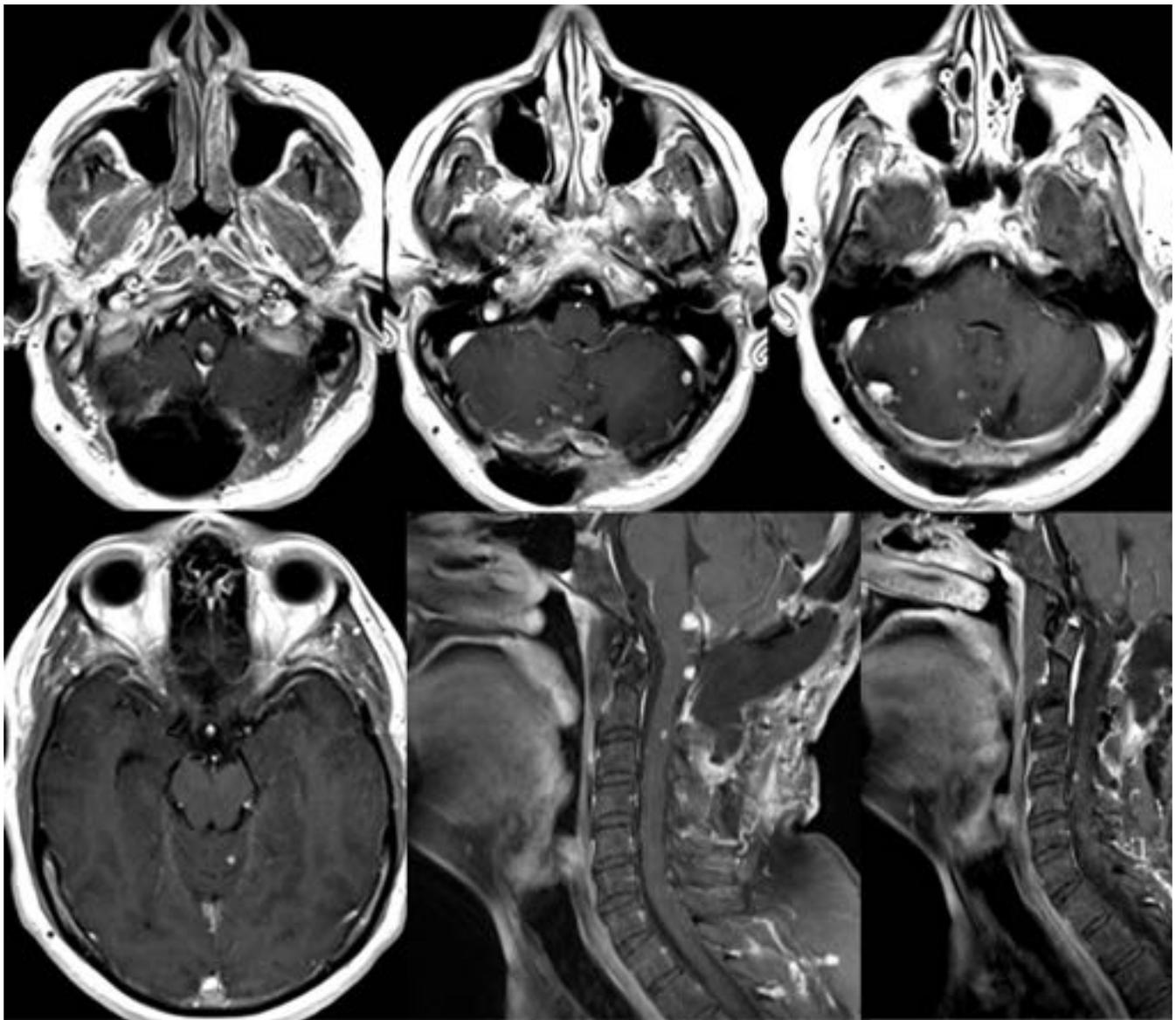
**Fig. 3:** RM imágenes T2 FLAIR. Corresponden al paciente de 14 años de sexo masculino. Observe las lesiones cortico-subcorticales similares a las observadas en la paciente de la figura 1. Las lesiones permanecieron sin cambios en los controles realizados en 2010 (primera línea), 2015 (segunda línea).



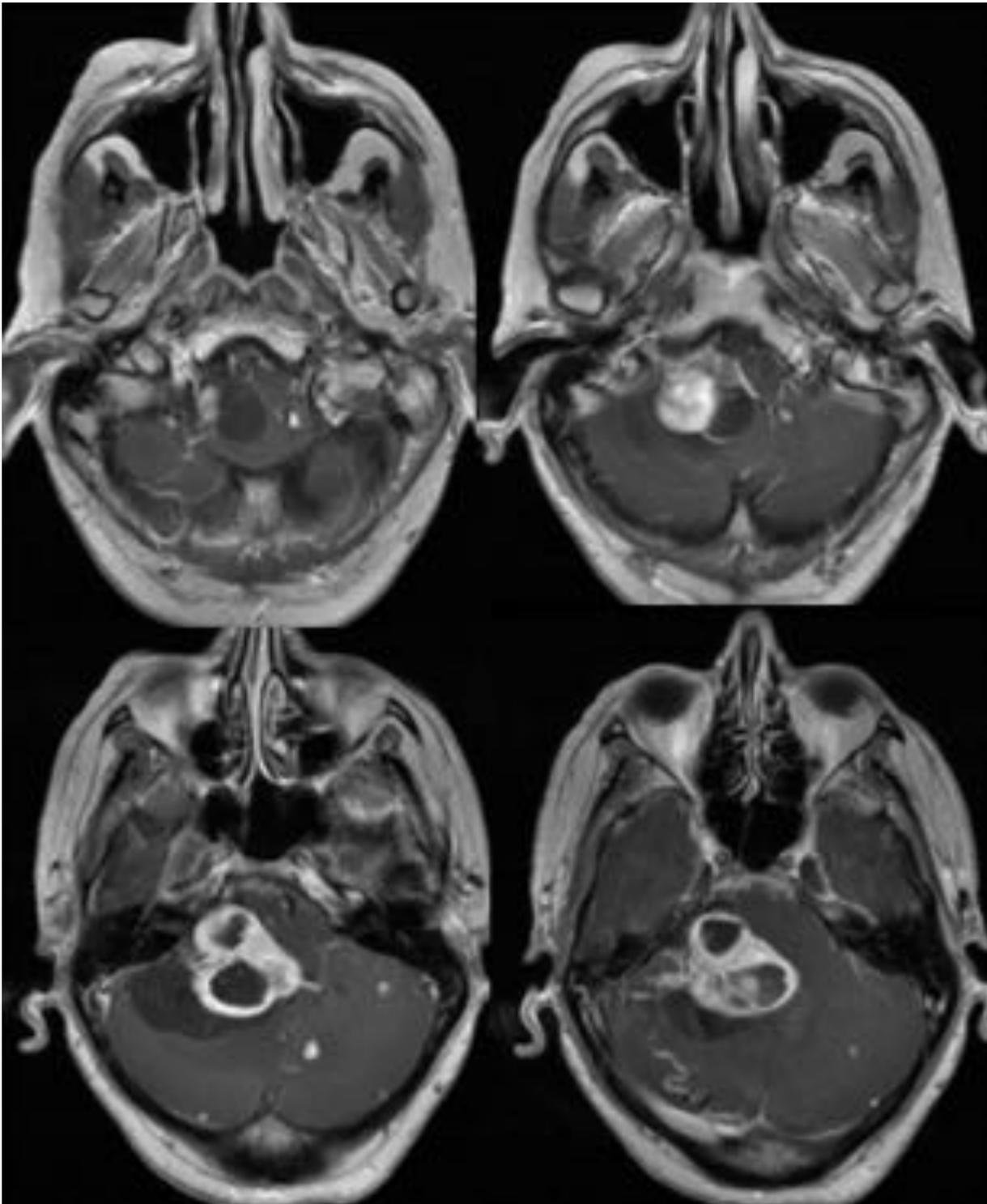
**Fig. 4:** RM imágenes potenciadas en T2 y T1. Corresponden a la paciente de sexo femenino de 16 años. Observe las lesiones cortico-subcorticales en lóbulos frontales y temporales, de morfología triangular/pseudonodular, hiperintensas en T2 e hipointensas en T1, sin realce tras la administración de contraste. Sugestivos de hamartomas en el contexto de trastorno neurocutáneo.



**Fig. 5:** RM imágenes potenciadas en T2 y T1. Corresponden a la paciente de sexo femenino de 16 años de la figura 4. Las lesiones cortico-subcorticales no mostraron cambios en los controles realizados en los años 2008 (primera línea) y 2014 (segunda línea). Un hemangioblastoma cerebeloso apareció en el control del año 2014.



**Fig. 6:** RM imágenes T1 con contraste. Hemangioblastomas en cerebelo y médula espinal.



**Fig. 7:** RM imágenes T1 con contraste. Hemangioblastomas cerebelosos múltiples.