

# Enfermedad de von Hippel-Lindau: sus manifestaciones más frecuentes y cómo reconocerlas

Sara García Balaguer, Iskander Arteche Arnaiz,  
Mikel Elgezabal Gomez, Enrique García-Serrano  
Fuertes, Andoni López Maseda, Asier Garmendia  
Zabaleta, Guillermo González Zapico

Hospital Universitario Cruces, Barakaldo.

## 1. OBJETIVO DOCENTE:

Hemos realizado una recopilación de las manifestaciones clínicas y de las características radiológicas más frecuentes de la enfermedad de Von Hippel-Lindau, mediante revisión bibliográfica y de casos clínicos de pacientes de nuestro centro. Nuestro objetivo es fomentar el conocimiento sobre una enfermedad poco frecuente pero cuyo manejo se ve enormemente beneficiado por un diagnóstico precoz y un correcto seguimiento.

## 2. REVISIÓN DEL TEMA

### 2.1. INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Von Hippel-Lindau (VHL) es un trastorno multisistémico poco frecuente, de herencia autosómico dominante, debida a la mutación del gen supresor de tumores VHL que condiciona el desarrollo de múltiples tumores tanto benignos como malignos en una amplia variedad de localizaciones.

El gen supresor de tumores VHL se localiza en el brazo corto del cromosoma 3 (3p25.5). Además de estar implicado en la regulación de rutas de carcinogénesis, su ausencia en la enfermedad de VHL activa ciertos genes inducibles por hipoxia (como el VEGF, PDGF, etc.) que conducen a un aumento de la angiogénesis, lo que explica la naturaleza hipervasculare de los tumores típicos de este síndrome. La enfermedad tiene alta penetrancia pero expresividad variable, lo que deriva en una amplia variedad de manifestaciones clínicas.

Las media de edad de inicio de los síntomas es de aproximadamente 26 años. El espectro de lesiones asociadas con la enfermedad incluye:

- Quistes renales, carcinomas renales de célula clara (RCC).
- Quistes pancreáticos, cistoadenomas serosos y tumores neuroendocrinos pancreáticos.
- Feocromocitomas.
- Cistoadenomas papilares del epidídimo y del ligamento ancho.
- Hemangioblastomas retinianos.
- Hemangioblastomas del sistema nervioso central.
- Tumores del saco endolinfático.

Las causas más frecuentes de muerte son los carcinomas renales y las complicaciones derivadas de los hemangioblastomas del sistema nervioso central (predominantemente de los cerebelosos). La esperanza de vida es de alrededor de 49 años.

El diagnóstico suele realizarse mediante test genético positivo en pacientes con manifestaciones típicas o historia familiar, en casos concretos pueden emplearse criterios clínicos que se basan en la presencia de tumores clásicos.

## 2.2. MANIFESTACIONES CLÍNICAS MÁS FRECUENTES

### - AFECTACIÓN RENAL: QUISTES Y TUMORES RENALES

Los quistes renales ocurren en aproximadamente el 60% de los pacientes y los carcinomas renales en un 25-45%. Están descritos los quistes simples, quistes complejos con hiperplasia epitelial o atipias y los carcinomas renales de tipo célula clara (el resto de subtipos de carcinoma renal no se relacionan con la enfermedad), éstos últimos pueden derivar de una lesión quística o tratarse de lesiones sólidas que se originan en el parénquima renal. Las lesiones suelen ser múltiples y bilaterales, y ocurren a una edad mucho más temprana que las formas esporádicas (generalmente entre la segunda y la cuarta década).

En el diagnóstico de las lesiones renales pueden emplearse la ecografía, la TC y la RM, aunque son preferibles estas dos últimas ya que permiten una caracterización más completa y la comparación entre estudios a lo largo del tiempo.

Los **quistes renales** se presentan como lesiones de características quísticas en la TC, hiperintensas en secuencias T2 e hipointensas en secuencias T1. No presentan captación tras la administración de contraste.

Los **carcinomas renales** pueden ser lesiones quísticas complejas con septos gruesos o con nódulos sólidos que presentan captación de contraste, o lesiones sólidas y heterogéneas con gran captación de contraste en fases arteriales con posible lavado en fases tardías. Típicamente son hipointensas en secuencias T1 (en ausencia de contenido hemorrágico) y moderadamente hiperintensas en secuencias T2 con captación de contraste heterogénea en fases dinámicas. *Figura 1.*

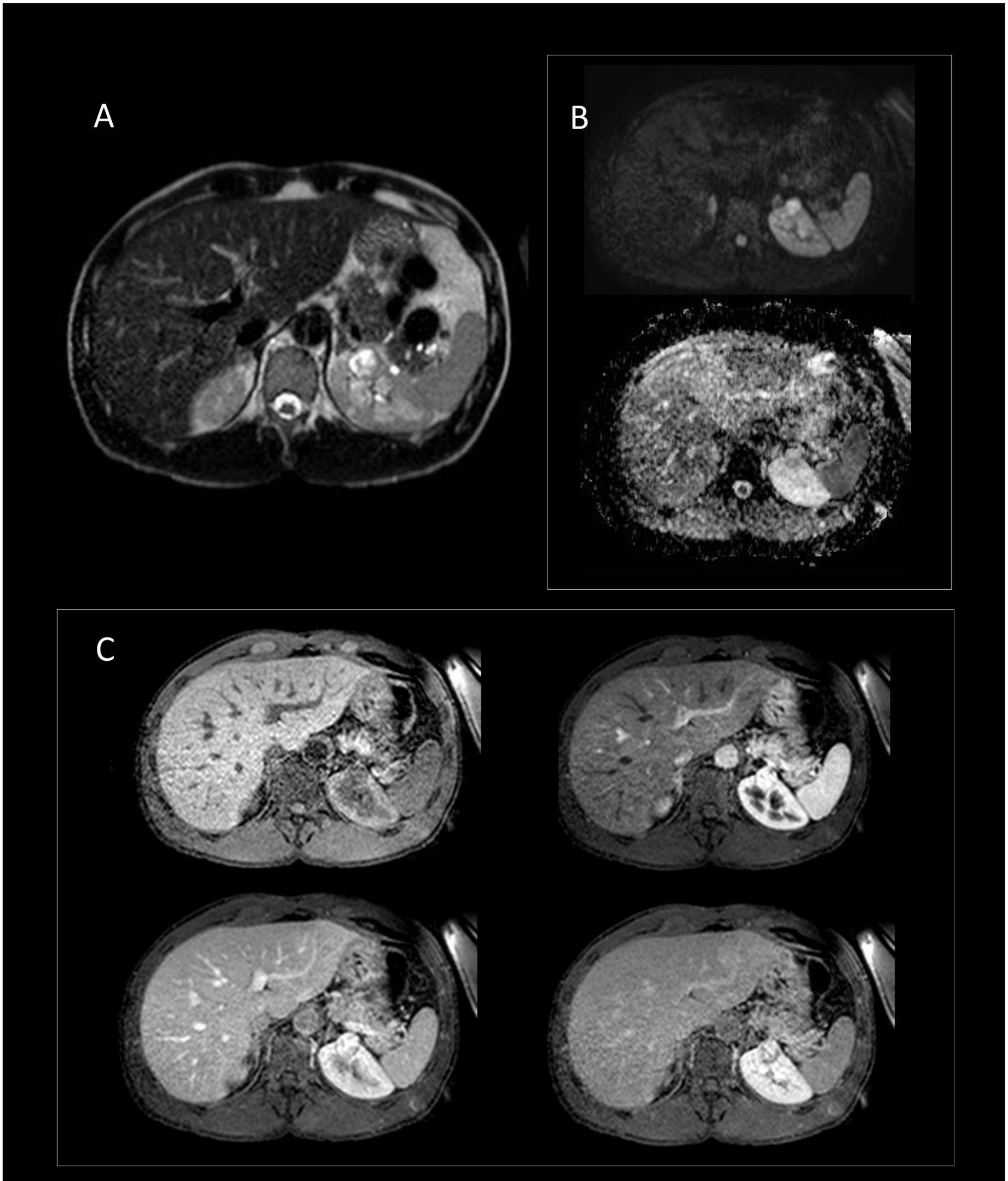


Figura 1. Imágenes de resonancia magnética de paciente varón con enfermedad de Von Hippel-Lindau: secuencia T2 (A), secuencias de difusión y ADC (B, superior e inferior respectivamente) y secuencias dinámicas sin y tras la administración de gadolinio, de izquierda a derecha y de superior a inferior sin contraste, fases arterial, venosa y venosa tardía (D). Se objetiva una lesión sólida heterogénea en el polo superior del riñón izquierdo, con áreas de restricción a la difusión y marcada captación de contraste, compatible con carcinoma renal.

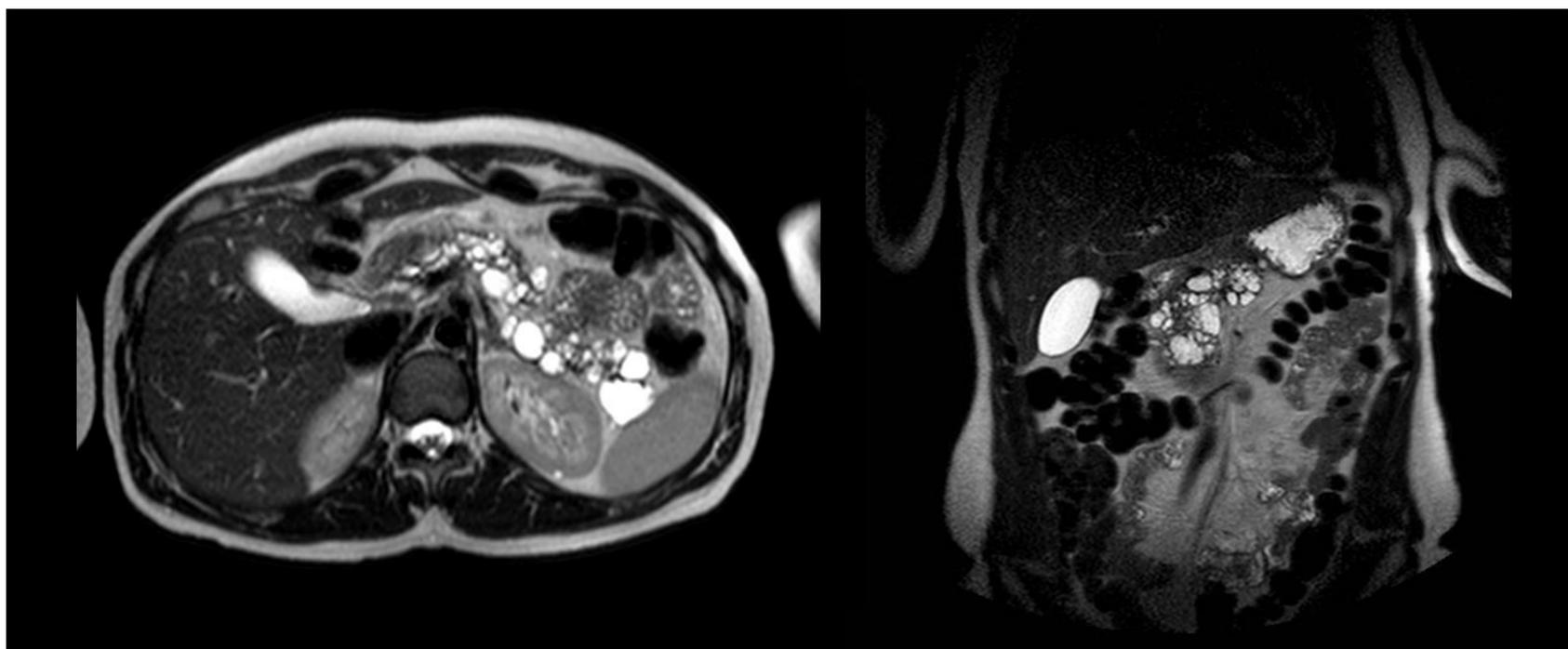
## - AFECTACIÓN PANCREÁTICA: QUISTES Y TUMORES PANCREÁTICOS

Las lesiones pancreáticas son muy frecuentes, entre ellas destacan los quistes pancreáticos simples (aparecen en un 70% de los pacientes), cistoadenomas serosos (9-12%) y tumores neuroendocrinos (5-17%). Las lesiones son típicamente múltiples. Los pacientes con enfermedad de VHL no tienen riesgo aumentado de cistoadenomas mucinosos ni de adenocarcinoma de páncreas. Se diagnostican típicamente de forma incidental o en pruebas de imagen de screening.

Los **quistes simples pancreáticos** se comportan como cualquier lesión quística del resto del organismo. *Figura 2 y 4.*

Los **cistoadenomas serosos** muestran ciertas características típicas que no siempre están presentes: lesiones multiquísticas microquísticas (quistes <20 mm) agrupados con morfología “en racimo de uvas”, hipointensas en secuencias T1 e hiperintensas en T2. Hasta en un 20% de los casos presentan una cicatriz fibrosa central, hipointensa en T1 y T2 con captación tardía de contraste y posibles calcificaciones. No existe comunicación entre la lesión y los ductos pancreáticos. *Figura 3.*

Los **tumores neuroendocrinos pancreáticos (pNET)** suelen ser no funcionantes, asintomáticos y de crecimiento lento. En la TC se presentan como lesiones iso o hipodensas respecto al parénquima pancreático, en la RM son hipointensas en secuencias T1 y moderadamente hiperintensas en secuencias T2, con restricción a la difusión. En ambas técnicas se evidencia marcada captación de contraste en fase arterial precoz. En lesiones de mayor tamaño pueden apreciarse calcificaciones y áreas de degeneración quística o necrótica.



*Figura 2. Imágenes de resonancia magnética abdominal en secuencias T2 de paciente de nuestro centro, cortes axial y coronal. Quistes pancreáticos simples múltiples.*

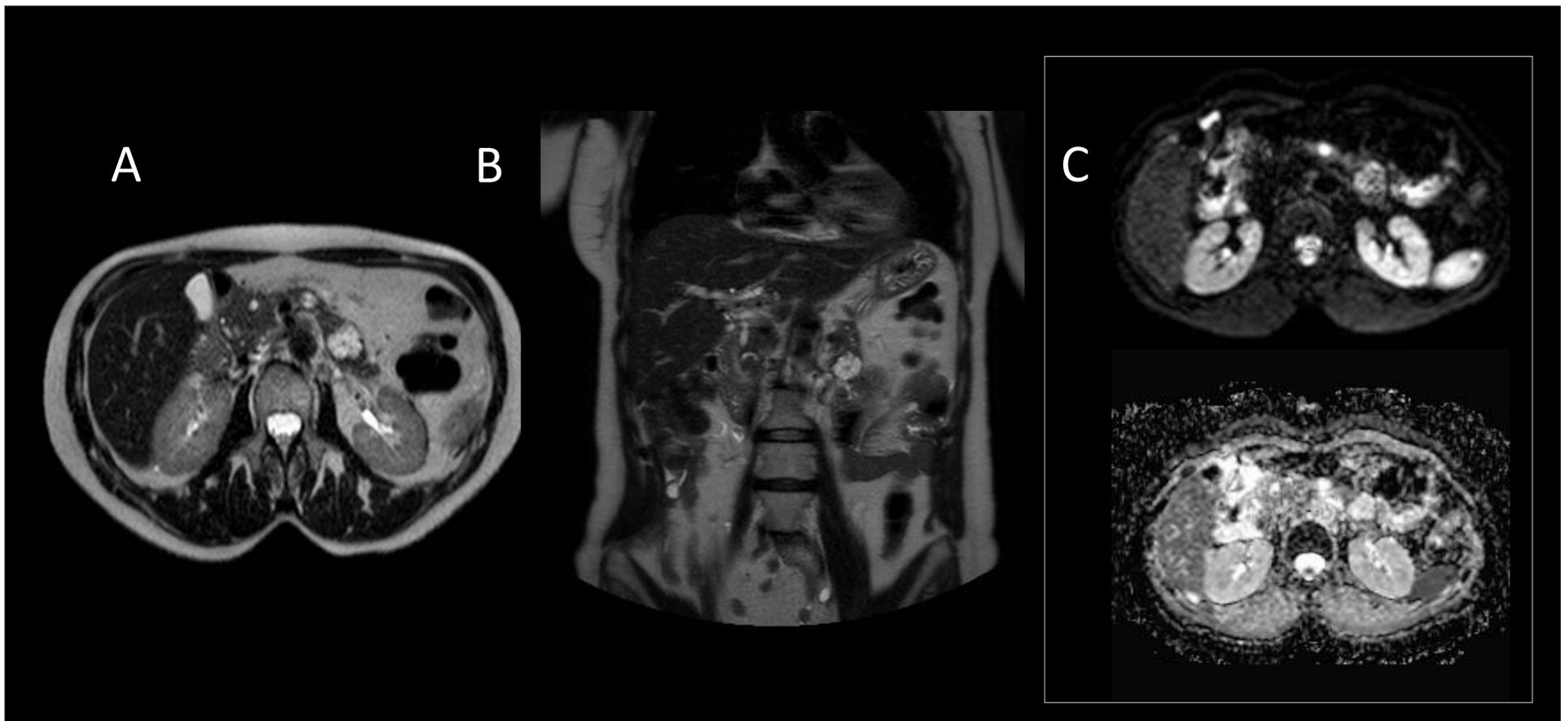


Figura 3. Imágenes de resonancia magnética de paciente de nuestro centro: secuencias T2 axial (A) y coronal (B), secuencias de difusión y ADC (C, superior e inferior). Se objetiva una imagen de morfología multiquística “en racimo de uvas” de 25 mm en cola de páncreas, hiperintensa en secuencias T2, con área central hipodensa compatible con cicatriz fibrosa. No se evidencia clara restricción a la difusión. Hallazgos compatibles con cistoadenoma seroso.

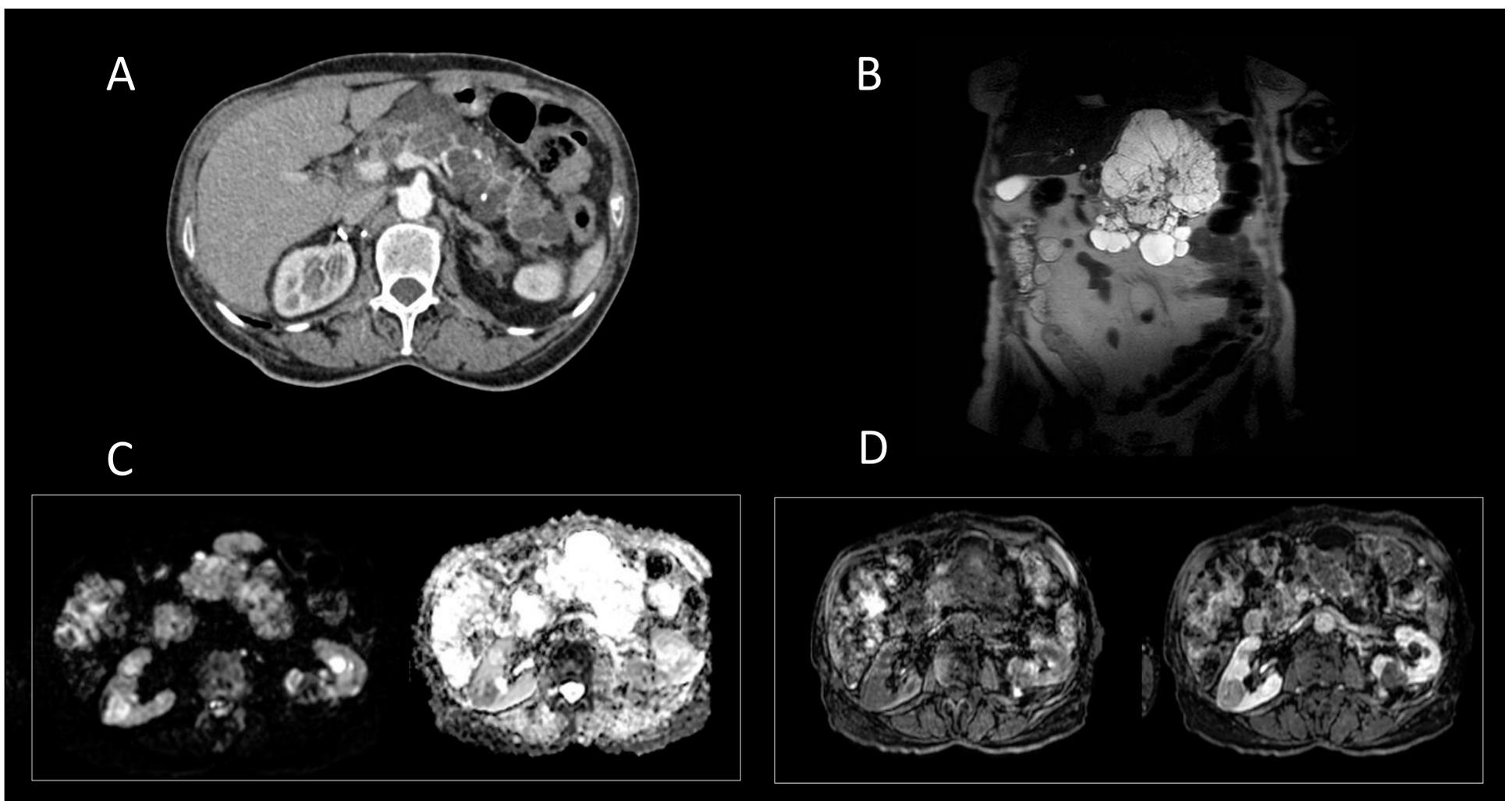


Figura 4. Imágenes de paciente de nuestro centro, TC en fase arterial (A) y RM en secuencia T2 coronal (B), secuencias de difusión y ADC (C), sin y tras la administración de gadolinio en fase tardía (D). Se evidencian múltiples quistes ocupando la totalidad del parénquima pancreático. Asimismo presencia de lesiones quísticas y sólidas renales bilaterales, algunas de ellas muestran restricción a la difusión y captación de gadolinio y son compatibles con carcinomas renales.

## - FEOCROMOCITOMAS

Los feocromocitomas asociados a VHL aparecen a una edad más temprana que en los casos esporádicos, son a menudo bilaterales (hasta en un 50-80%) y múltiples, y pueden tener localizaciones ectópicas extra-adrenales. Muchos de ellos son asintomáticos y presentan resultados negativos en los test bioquímicos.

Para su diagnóstico por imagen pueden emplearse TC, RM y gammagrafía con <sup>131</sup>I-MIBG. En la TC suelen ser lesiones sólidas o complejas con áreas quísticas, hemorrágicas y necróticas, pueden asociar calcificaciones y presentan marcada captación de contraste. La RM es más sensible que la TC en la caracterización de estas lesiones, se suelen presentar como imágenes hipo o isointensas en secuencias T1 e hiperintensas en secuencias T2, con marcada captación de gadolinio. La gammagrafía con <sup>131</sup>I-MIBG es útil en casos de lesiones ocultas y en la detección de metástasis.

## - CISTOADENOMAS PAPILARES DEL EPIDÍDIMO Y DEL LIGAMENTO ANCHO

Los cistoadenomas papilares se localizan en el epidídimo en el caso de los hombres y en el ligamento ancho del útero en las mujeres. Los casos bilaterales son prácticamente patognomónicos de la enfermedad de VHL. Los quistes unilaterales del epidídimo son muy frecuentes en la población general (aparecen hasta en el 30% de los hombres sanos), por lo que a pesar de que también se asocian a los pacientes con VHL no deben elevar la sospecha de esta enfermedad en ausencia de otros hallazgos.

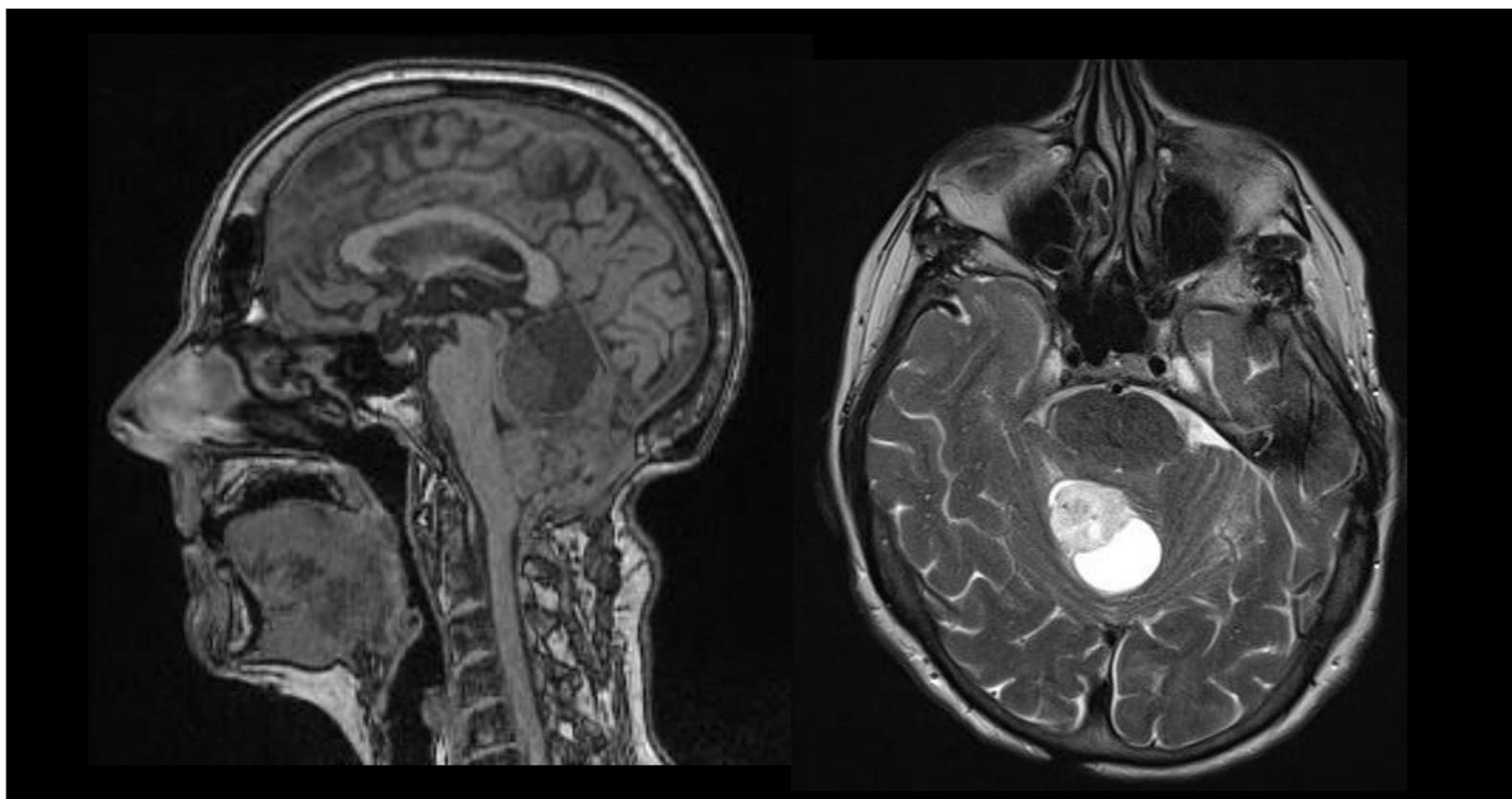
Se trata de lesiones benignas que no suelen requerir tratamiento. En los hombres se localizan típicamente en la cabeza de epidídimo y en ciertos casos en el cordón espermático. En la US se presentan como lesiones de entre 1 y 5 cm con componente mixto quístico y sólido (paredes gruesas o nódulos periféricos con aumento de la vascularización en el modo doppler) y en ocasiones asocian calcificaciones y dilatación de los ductos testiculares.

## - HEMANGIOBASTOMAS DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

Los hemangioblastomas son tumores benignos de origen vascular y son unas de las lesiones más frecuentemente asociadas a la enfermedad de VHL, pudiendo afectar al 60-80% de estos pacientes. Aparecen a una edad más temprana que en la población general (con una media de edad al diagnóstico de 29 años) y pueden ser múltiples. Se localizan típicamente en el cerebelo y en la médula espinal (la localización supratentorial es menos frecuente).

Radiológicamente los **hemangioblastomas cerebrales** pueden presentarse como lesiones mixtas con componente quístico, sólido y/o hemorrágico. Frecuentemente observamos lesiones quísticas con un nódulo sólido periférico isodenso respecto al parénquima circundante en la TC sin contraste, en la RM el nódulo mural suele ser iso/hipointenso en secuencias T1 e hiperintenso en secuencias T2. Dada su naturaleza hipervasculosa estos tumores presentan marcada captación de contraste. *Figuras 5 y 6.*

Los **hemangioblastomas de la médula espinal** son más frecuentes a nivel torácico y cervical y suelen asociarse a siringes. *Figura 7.*



*Figura 5. De izquierda a derecha secuencias T1 sagital y T2 axial de RM craneal de paciente de nuestro centro con hemangioblastoma cerebeloso vermiano/paravermiano derecho, ya conocido. En controles sucesivos presenta crecimiento de la lesión a expensas de su componente quístico, permanece estable el nódulo mural hipointenso en T1 y moderadamente hiperintenso en T2.*

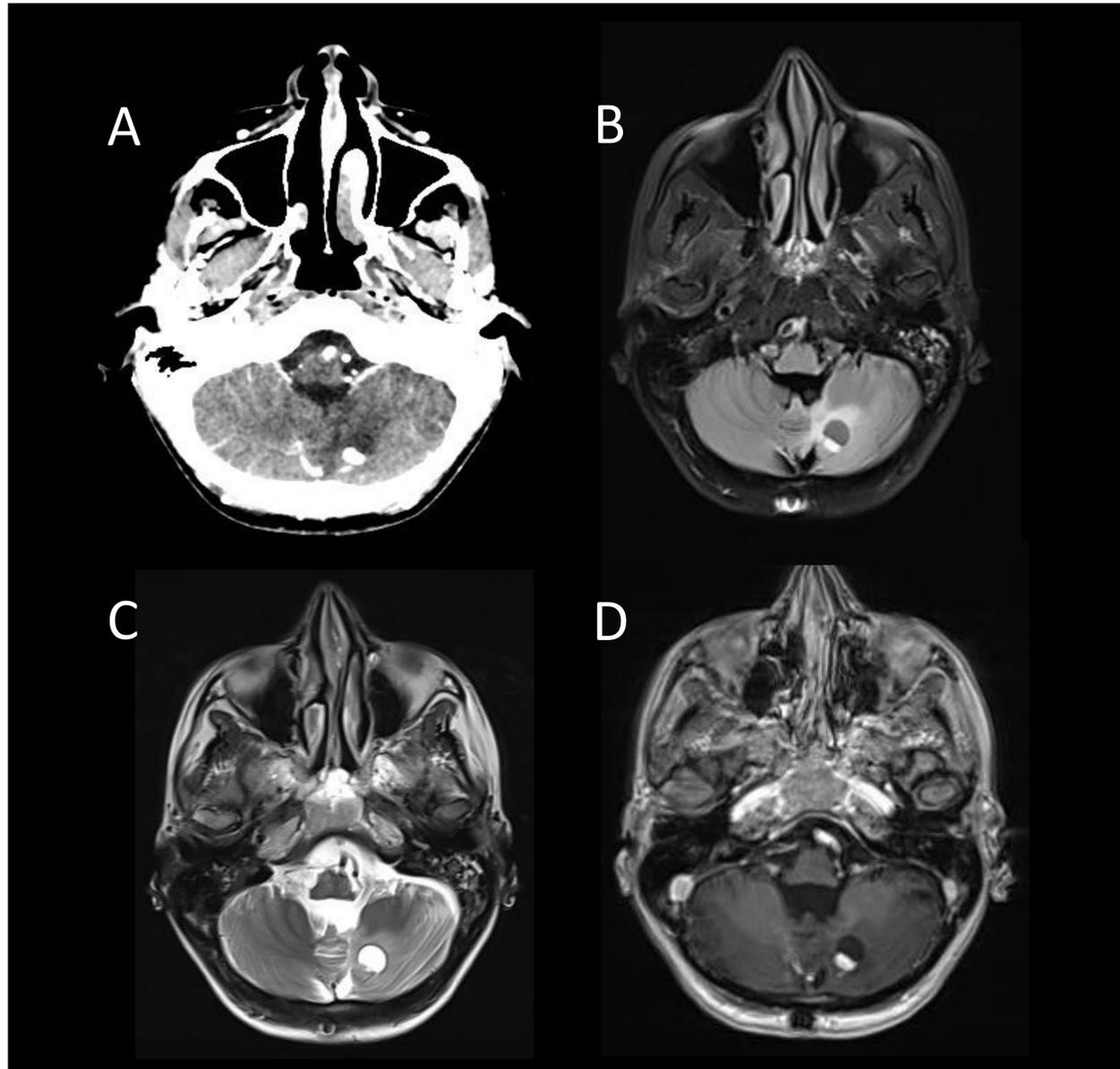


Figura 6. Paciente de nuestro centro con enfermedad de VHL con hemangioblastoma cerebeloso izquierdo. Imágenes de TC craneal tras administración de contraste (A) y de RM en secuencias T1 (B), T2 (C) y secuencias postgadolinio (D). Lesión mixta con componentes quístico y nodular sólido periférico, éste último presenta marcada captación de contraste.

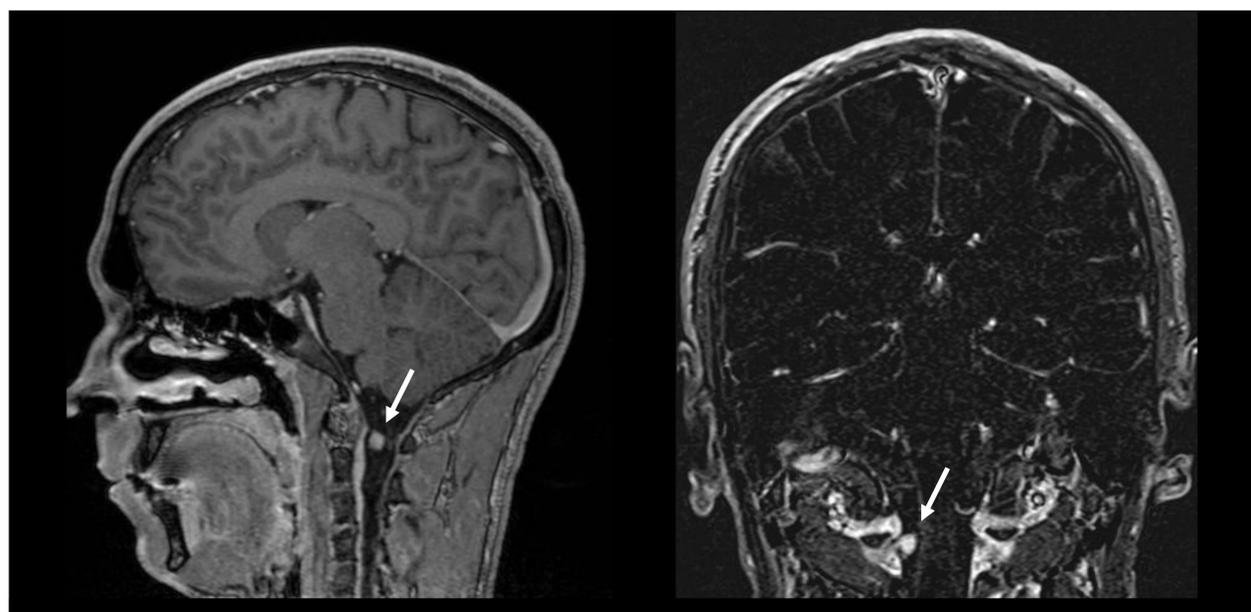


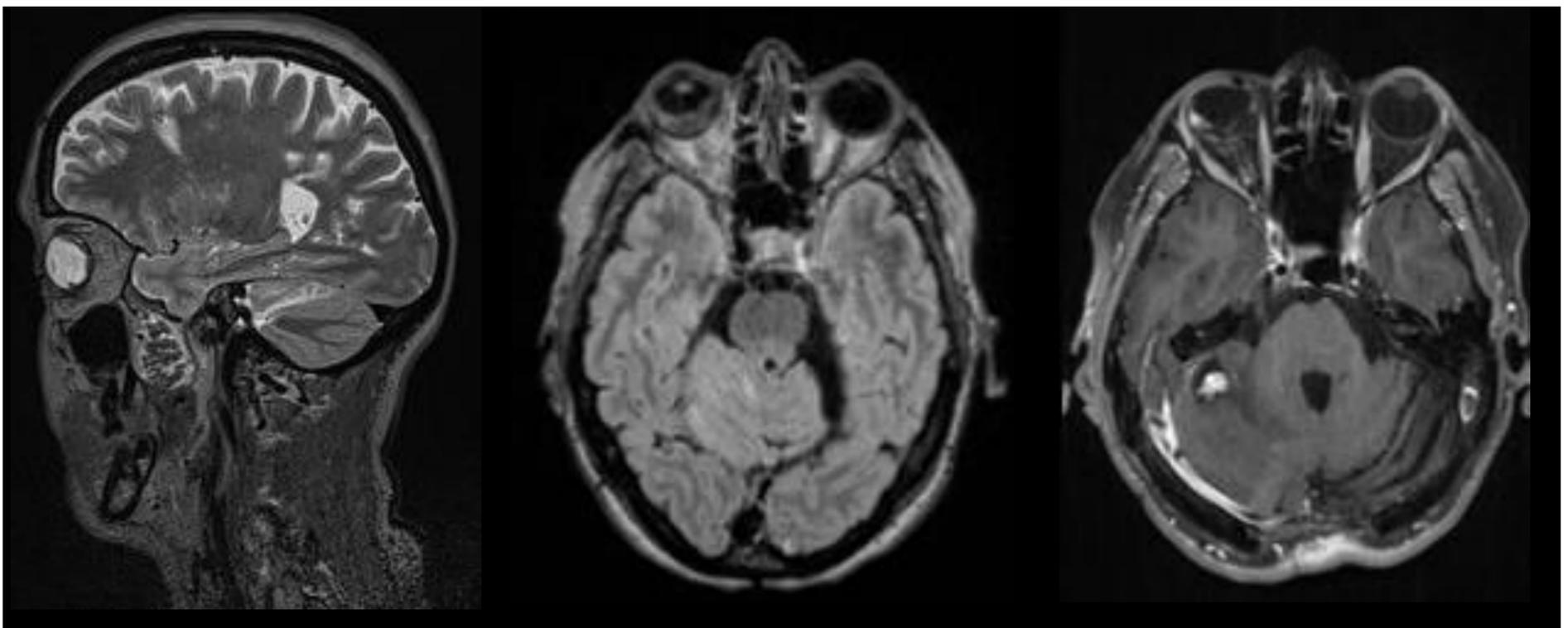
Figura 7. Imágenes del mismo paciente de la figura anterior, de izquierda a derecha imágenes de RM en corte sagital de secuencia postgadolinio y corte coronal de secuencia de sustracción. Hemangioblastoma medular cervical derecho de morfología nodular con marcada captación de contraste (flecha).

## - HEMANGIOBLASTOMAS RETINIANOS

Los hemangioblastomas retinianos son lesiones hipervasculares muy frecuentes que afectan a un 45-60% de estos pacientes. Suelen localizarse en la retina periférica y pueden ser bilaterales hasta en la mitad de los casos. Como complicaciones más frecuentes encontramos la pérdida de visión, desprendimiento de retina, hemorragia vítrea y glaucoma.

Está recomendada la realización de screening oftalmológico periódico mediante oftalmoscopia y posible angiografía con fluoresceína desde la edad pediátrica.

La utilidad de las técnicas radiológicas es limitada. Se presentan como lesiones levemente hiperintensas respecto al vítreo en las secuencias T1 en RM, con captación de contraste nodular tanto en RM como en TC y posible desprendimiento de retina asociado. *Figura 8.*

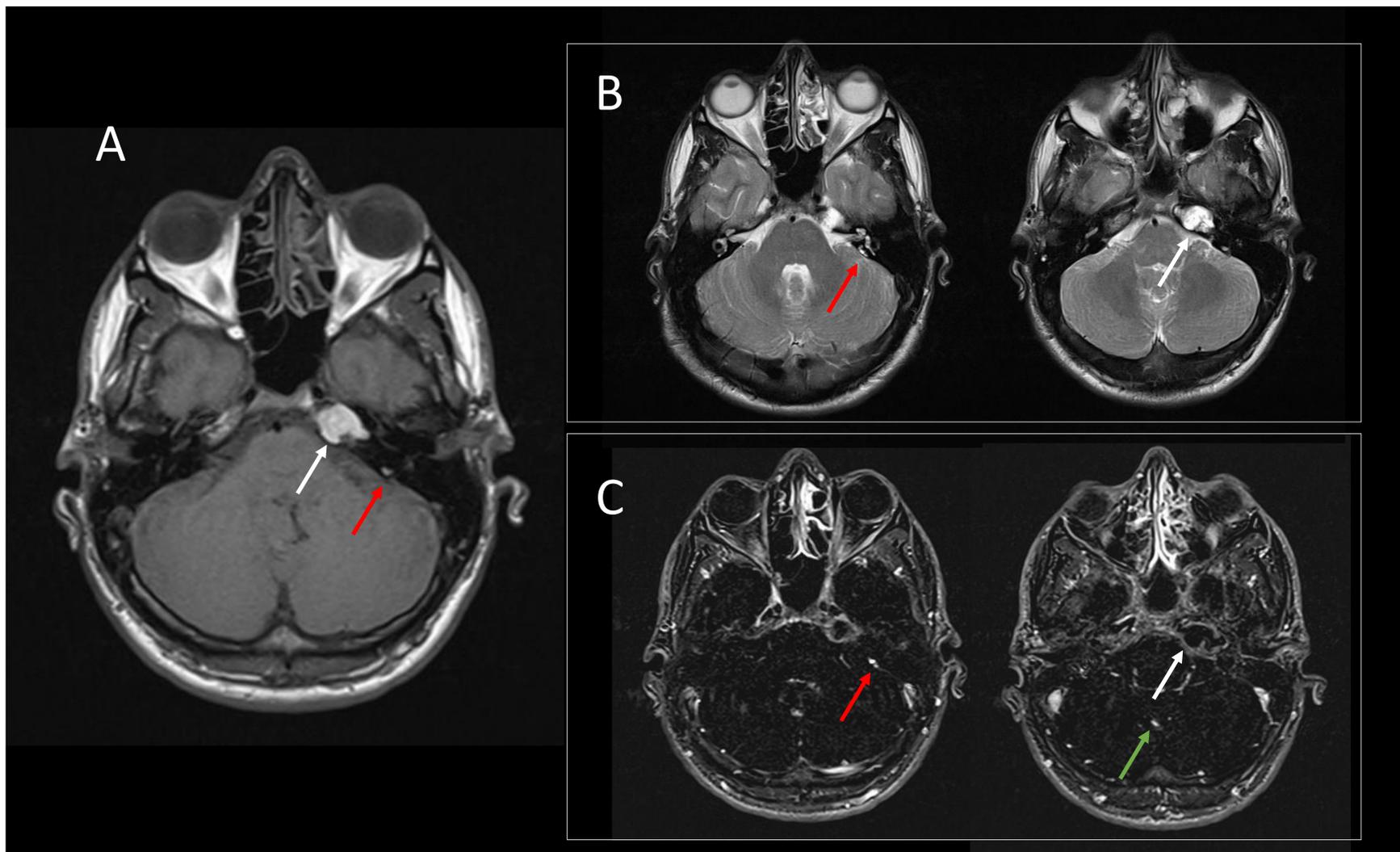


*Figura 8. RM craneal de paciente con VHL de nuestro centro. De izquierda a derecha secuencias T2 sagital, FLAIR axial y postgadolinio axial. Se evidencia lesión nodular con marcada captación de contraste localizada en la retina periférica (vertiente temporal) del ojo derecho, con desprendimiento de retina asociado. Asimismo se objetiva lesión mixta sólido-quística con captación de contraste en hemisferio cerebeloso derecho, compatible con hemangioblastoma.*

## - TUMORES DEL SACO ENDOLINFÁTICO

Los tumores del saco endolinfático son tumores raros, localmente agresivos pero sin capacidad para metastatizar. Se localizan en el saco endolinfático del oído interno, estructura sacular implicada en la regulación de la endolinfa. Se asocian con la enfermedad de VHL en aproximadamente un 15% de los pacientes, con tendencia a la bilateralidad. La presentación clínica suele ser tardía, con pérdida de audición, tinnitus y vértigo, así como parálisis facial.

Estos tumores se localizan en el acueducto vestibular, en la vertiente posterior (retrolaberíntica) de la porción petrosa del hueso temporal. En la TC podremos observar erosión del hueso petroso con un patrón infiltrativo o apolillado, con posibles calcificaciones espiculadas centrales así como calcificaciones periféricas en anillo. En RM se presentan como lesiones con focos de hiperintensidad en secuencias T1 e intensidad heterogénea en secuencias T2. En ambas técnicas puede observarse captación de contraste, en ocasiones heterogénea. *Figura 9.*



*Figura 9. RM de fosa posterior de paciente con enfermedad de VHL de nuestro centro, secuencias T1 (A), T2 (B) y de sustracción (C). Se objetiva mínima dilatación del conducto endolinfático izquierdo con captación nodular milimétrica de contraste en secuencias de sustracción (flecha roja), se sugirió que podía tratarse de un tumor del saco endolinfático y se recomendó control radiológico. Tras varios años de evolución se realizó extirpación quirúrgica y se confirmó el diagnóstico.*

*Hemangioblastoma nodular milimétrico parasagital derecho en fosa posterior (flecha verde). Como hallazgo casual se evidencia granuloma de colesterol en el ápex petroso izquierdo (flecha blanca).*

### 3. CONCLUSIONES

La enfermedad de Von Hippel-Lindau puede presentarse con un amplio espectro de tumores benignos y malignos de distintas localizaciones, algunos de ellos con características radiológicas típicas que como radiólogos debemos conocer, ya que su diagnóstico precoz y la detección de lesiones en estadios iniciales puede marcar la diferencia en el manejo de estos pacientes.

### 4. REFERENCIAS

- Leung R., Biswas S., Duncan M., Rankin S. Imaging features of von Hippel-Lindau Disease. *RadioGraphics*. 2008; 28:65-79.
- Ganeshan D., Menias C., Pickhardt P., Sandrasegaran K., Lubner M., Ramalingam P., Bhalla S. Tumours in von Hippel-Lindau Syndrome: from head to toe comprehensive state of the art review. *RadioGraphics*. 2018; 38:849-866.
- Apaydin M., Varer M., Oztekin O. Radiological considerations in von Hippel-Lindeau disease: imaging findings and the review of the literature. *Radiol Oncol*. 2010; 44(3): 164-167.
- Meister M., Choyke P., Anderson C., Patel U. Radiological evaluation, management and surveillance of renal masses in Von Hippel-Lindau disease. *Clinical Radiology*. 2009; 64: 589-600.
- Taouli B., Ghouadni M., Corr as J-M., Hammel P., Couvelard A., Richard S., Vilgrain V. Spectrum of abdominal imaging findings in von Hippel-Lindau Disease. *AJR*. 2003; 181: 1049-1054.