

Afectación adrenal, pancreática, renal y del sistema nervioso central en el síndrome de Von Hippel-Lindau. A propósito de un caso

Lara Almudena Fernández-Bermejo, José Ramón Toral-Revuelta
Servicio de Medicina Interna. Hospital Central de la Defensa. Madrid. España

Recibido: 08/09/2017
Aceptado: 05/11/2017
En línea: 31/12/2017

Citar como: Fernández-Bermejo LA, Toral-Revuelta JR. Afectación adrenal, pancreática, renal y del sistema nervioso central en el síndrome de Von Hippel-Lindau. A propósito de un caso. Rev Esp Casos Clin Med Intern (RECCMI). 2017 (Dic); 2(3): 110-112.

Autor para correspondencia: Lara Almudena Fernández-Bermejo. larafernandezber@gmail.com

Palabras clave

- ▷ Síndrome de Von Hippel-Lindau
- ▷ Feocromocitoma bilateral
- ▷ Hemangioblastoma

Keywords

- ▷ Von Hippel-Lindau disease
- ▷ Bilateral pheochromocytoma
- ▷ Haemangioblastoma

Resumen

Varón de 55 años remitido a consultas de Medicina Interna para seguimiento de su feocromocitoma bilateral con suprarrenalectomía bilateral con clínica de cefaleas y calambres leves inespecíficos. Mantenía niveles de metanefrinas en orina elevados. Se solicitó estudio radiológico que demostró múltiples nódulos pancreáticos, múltiples quistes renales complejos bilaterales y múltiples lesiones en sistema nervioso central a nivel de cerebelo y médula espinal. Con las lesiones descritas, se solicitó estudio genético para descartar probable síndrome de Von Hippel-Lindau, que se confirmó. En los controles periódicos existe estabilidad de las lesiones, con niveles de metanefrinas en orina normalizados.

Abstract

A 55 year-old male was referred to Internal Medicine department to monitoring of his bilateral pheochromocytoma with bilateral adrenalectomy with episodes of unspecific and light headache and cramps. He had elevated urine metanephrine. It was requested a radiological study that demonstrated the presence of multiples pancreatic nodules, multiples and bilaterals renal cyst and multiples central nervous system lesions, at the level of cerebellum and spinal cord. With the mentioned lesion types, it was requested a genetic study to exclude a probably von Hippel-Lindau disease. Finally it was confirmed. At the present time, the lesions remains stables, with the standard levels of urine metanephrine.

Puntos destacados

- ▷ El síndrome de Von Hippel-Lindau es una enfermedad hereditaria multisistémica que se asocia al riesgo de desarrollo de varios tipos de tumores.
- ▷ Debido a la progresión y a la alta frecuencia de múltiples neoplasias en varios órganos, precisa un manejo cuidadoso y multidisciplinar.

Introducción

El síndrome de Von Hippel-Lindau (VHL) es una enfermedad multisistémica hereditaria autosómica dominante, como resultado de una mutación en el gen VHL. Esta alteración puede desencadenar que los pacientes afectados desarrollen una serie de tumores benignos y malignos, y quistes en varios órganos. Este síndrome tiene una incidencia de 1 de cada 36000 nacidos vivos, y las manifestaciones iniciales pueden ocurrir a cualquier edad, con una edad media de inicio a los 26 años. Los tumores asociados a este síndrome incluyen heman-

gioblastomas del sistema nervioso central, tumores del saco endolinfático del oído medio, feocromocitomas, carcinomas renales de células claras, tumores neuroendocrinos del páncreas y cistoadenomas del epidídimo y del ligamento redondo^{1,2}.

A continuación presentamos el caso de una presentación multisistémica de enfermedad de VHL con afectación adrenal, pancreática, renal y de sistema nervioso central.

Comunicación clínica

Varón de 55 años remitido a consultas de Medicina Interna para seguimiento de feocromocitoma. Entre sus antecedentes destacan: hipertensión arterial, feocromocitoma bilateral diagnosticado en 1980 intervenido mediante suprarrenalectomía bilateral, hepatitis crónica por virus hepatitis C (VHC) postransfu-

sional diagnosticada en 1980 sin tratamiento ni seguimiento. No tiene antecedentes familiares relevantes.

Seguía revisiones periódicas del feocromocitoma, última en 2003, en la que presentaba niveles de catecolaminas en orina discretamente elevadas y se objetivó lesión hipodensa en polo inferior de riñón izquierdo en tomografía axial computarizada (TAC). Actualmente en tratamiento con hidrocortisona 20 mg diarios y labetalol 50 mg diarios, con tensión arterial (TA) sistólica habitual en torno a 120-140 mmHg y la diastólica en torno a 80-90 mmHg.

Describe cefaleas inespecíficas, cervicalgia y lumbalgia frecuentes y calambres leves inespecíficos de miembros superiores e inferiores. No describe sudoración ni palpitaciones. No refiere fiebre termometrada. No presentaba síndrome constitucional.

En la exploración física se encuentra eupneico en reposo, afebril, con TA sistólica de 115-120 mmHg y TA diastólica de 80-90 mmHg, similar en ambos brazos, sin edemas de miembros, ingurgitación yugular ni reflujo hepatoyugular. No presentaba adenopatías ni lesiones cutáneas. En la auscultación cardiopulmonar no se auscultaban ruidos patológicos. En la exploración abdominal se palpó hepatomegalia de 4 cm blanda e indolora, sin estigmas hepáticos ni signos de ascitis, con puñopercusión renal bilateral negativa. Resto de la exploración física y exploración neurológica sin hallazgos.

En la analítica solicitada destacaba: marcadores inflamatorios dentro del rango normal, función renal conservada (Cl Cr: 90 ml/min); perfil hepático con aumento de transaminasas GOT 57 U/l (límite superior normal 40 U/l), GPT 102 U/l (límite superior normal 43 U/l), GGT 78 U/l (límite superior normal 50 U/l); fosfatasa alcalina normal; LDH normal. Metanefrinas en orina elevadas (1,7 mg/24 horas, límite superior normal 1 mg/24 horas). Ácido vanilmandélico normal. Serología VHC: positivo, carga viral 8×10^5 , genotipo 1b. El resto de parámetros analíticos (hemograma, estudio de coagulación, marcadores tumorales (CEA y AFP), proteinograma, electroforesis, contaje de inmunoglobulinas) resultaron negativos o dentro del rango de la normalidad.

En la tomografía axial computarizada (TAC) abdominal con contraste solicitada se evidenciaron dos lesiones pancreáticas nodulares hiperdensas, en la cabeza y en la cola (**Figura 1**), que realzan homogéneamente con el contraste sugestivo de tumores neuroendocrinos. Se observaron además múltiples quistes renales complejos bilaterales (**Figura 2**), uno de ellos en el polo inferior del riñón izquierdo, de 17 mm. También se evidenciaron varias formaciones nodulares con realce de contraste en el interior del canal espinal de localización intrarraquídea.

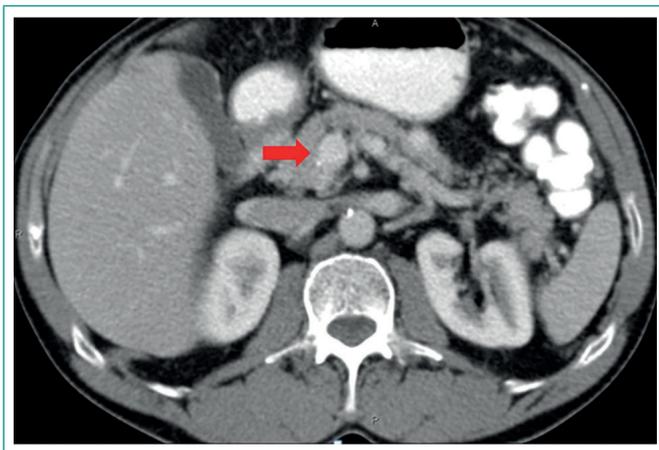


Figura 1. Corte de TAC abdominal. La flecha indica dos lesiones nodulares hiperdensas, una en la cabeza y otra en la cola, que realzan homogéneamente con el contraste

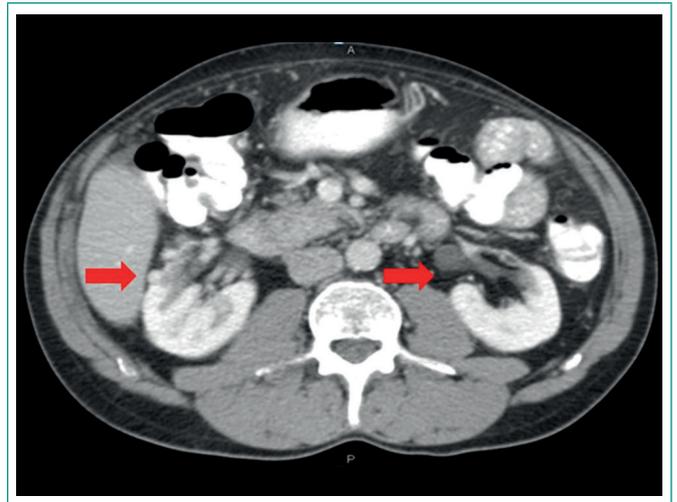


Figura 2. Corte de TAC abdominal. Las flechas señalan quistes renales complejos bilaterales

Para filiar si las lesiones renales bilaterales eran quistes o tenían componente sólido, se realizó una ecografía urológica, que no mostró signos de neoplasia sólida en su interior.

La resonancia magnética nuclear (RMN) demostró la presencia de múltiples lesiones nodulares de pequeño tamaño de localización intradural extramedular con realce intenso y homogéneo tras la administración de contraste (**Figuras 3 y 4**).

A nivel cerebral se detectaron dos nódulos sólidos en hemisferio cerebeloso izquierdo de 3 mm respectivamente, y otro nódulo sólido intramedular en región posterior de la médula espinal, a nivel cuerpo de axis.

Ante estos resultados, para descartar otros posibles diagnósticos, se solicitaron la hormona gastrina y calcitonina, que fueron normales. Posteriormente se realizó un fondo de ojo que resultó normal.

Tras los hallazgos clínicos, analíticos y radiológicos y ante la sospecha de probable síndrome de Von Hippel-Lindau, se solicitó estudio genético molecular, siendo heterocigoto para la variante c.340G<A, compatible con el diagnóstico.



Figura 3. Corte de RMN a nivel lumbar con contraste. La flecha señala una lesión nodular de pequeño tamaño de localización intradural extramedular que muestra realce intenso y homogéneo



Figura 4. Corte de RMN a nivel lumbar. La flecha indica una lesión nodular en T12 de localización intradural extramedular que muestra realce intenso y homogéneo

Diagnóstico

Síndrome de Von Hippel-Lindau con lesiones pancreáticas, renales y hemangioblastomas en sistema nervioso central.

Evolución

Tras 4 años de seguimiento, el paciente persistía con cefaleas frecuentes e intensas, y con calambres en miembros superiores e inferiores, siendo valorado por Neurología realizando potenciales evocados somatosensoriales, estudios electromiográfico y electroneurográfico, que fueron normales. Mantiene TA sistólica en torno a 120-140 mmHg y diastólica en torno a 80-90 mmHg, manteniendo tratamiento con labetalol e hidrocortisona.

Análiticamente persiste aumento de transaminasas a niveles similares a los previos, con metanefrinas en orina normalizadas (0,83 mg/24 horas).

Los controles radiológicos periódicos muestran estabilidad de todas las lesiones pancreáticas y del sistema nervioso central descritas. Existía aumento de tamaño de un quiste complejo riñón derecho, 22 mm, realizando por parte del Servicio de Urología TAC urografía resultando todas lesiones en ambos riñones quistes Bosniak II.

Valorado por el Servicio de Digestivo para seguimiento de hepatitis crónica VHC de más de 30 años de evolución genotipo 1b y alta carga viral en paciente Naïve,

recibió tratamiento antirretroviral con ledipasvir y sofosbuvir durante 12 semanas, con PCR VHC tras tratamiento indetectable.

Discusión

En el síndrome de Von Hippel-Lindau los hemangioblastomas son las lesiones asociadas más comunes, afectando al 60-80% de los pacientes³. Típicamente se presentan en cerebelo, médula espinal, tronco del encéfalo y retina, siendo frecuente que estas lesiones sean múltiples.

Estos pacientes tienen mayor riesgo de desarrollar múltiples quistes renales y carcinoma de células renales, que ocurren aproximadamente en dos tercios de los pacientes, pudiendo frecuentemente ser multicéntricos y bilaterales¹. En esta entidad aunque los quistes suelen ser benignos, se considera que representan lesiones premalignas⁴.

Las lesiones pancreáticas son habituales en pacientes con síndrome de VHL, existiendo tumores neuroendocrinos, cistoadenomas o quistes en un 35-70% de los pacientes⁵. Los feocromocitomas se presentan en un 10-20% de pacientes con VHL, siendo a menudo múltiples y bilaterales, y pueden ser extraadrenales⁶.

Las familias con síndrome de Von Hippel-Lindau han sido divididas en tipos 1 y 2, basándose en la probabilidad de desarrollar feocromocitoma⁷. El tipo 1 se basa en pacientes con bajo riesgo de desarrollar feocromocitoma, con un riesgo más elevado de presentar otra lesión asociada al síndrome de VHL. El tipo 2 se basa en el riesgo elevado de desarrollar feocromocitoma. Este último grupo se subdivide en función del riesgo de desarrollar carcinoma de células renales, en tipo 2A, cuando existe bajo riesgo, o tipo 2B, cuando el riesgo es alto.

Las nuevas perspectivas en la investigación de los mecanismos de formación de los diferentes tumores en el síndrome de VHL, el mayor conocimiento de la historia natural de esta enfermedad, y los estudios diagnósticos más precisos nos permiten mejorar la calidad de vida, disminuyendo la mortalidad y morbilidad de los pacientes afectados.

Bibliografía

1. Lonser RR, Glenn GM, Walther M, et al. Von Hippel-Lindau disease. *Lancet*. 2003; 361: 2059.
2. Maher ER, Kaelin WG Jr. Von Hippel-Lindau disease. *Medicine (Baltimore)*. 1997; 76: 381.
3. Wanebo JE, Lonser RR, Glenn GM, Oldfield EH. The natural history of hemangioblastomas of the central nervous system in patients with von Hippel-Lindau disease. *J Neurosurg*. 2003; 98: 82.
4. Choyke PL, Glenn GM, Walther MM, et al. The natural history of renal lesions in von Hippel-Lindau disease: a serial CT study in 28 patients. *AJR Am J Roentgenol*. 1992; 159: 1229.
5. Hammel PR, Vilgrain V, Terris B, et al. Pancreatic involvement in von Hippel-Lindau disease. The Group Francophone d'Etude de la Maladie de von Hippel-Lindau. *Gastroenterology*. 2000; 119: 1087.
6. Reddy VS, O'Neill JA Jr, Holcomb GW 3rd, et al. Twenty-five-year surgical experience with pheochromocytoma in children. *Am Surg*. 2000; 66: 1085.
7. Zbar B, Kishida T, Chen F, et al. Germline mutations in the von Hippel-Lindau disease (VHL) gene in families from North America, Europe, and Japan. *Hum Mutat*. 1996; 8: 348.