



Caso clínico

Enfermedad de von Hippel Lindau. Reporte de un caso

Elvia Canalizo Miranda,* Wilson Florencio Simón Velásquez,* José Alfredo Castillo Mora,*
Leonides Cortinas López,** Valentín Sánchez Pedraza,** Sara A Arellano Montaña***

* Residente de Endocrinología.
** Adscrito al Servicio de Endocrinología.
*** Jefe del Servicio de Endocrinología.

Hospital General de México O.D., Servicio
de Endocrinología

Correspondencia:
Hospital General de México,
Dr. Balmis 148,
Col. Doctores, México, D.F.
06720, Tel.: 5004-3851/52.

Fecha de recepción: 24-Mayo-2007.
Fecha de aceptación: 24-Julio-2007.

Resumen

Objetivo: Presentar caso de enfermedad de von Hippel Lindau que es una entidad de baja frecuencia en nuestro medio. **Presentación del caso clínico:** Paciente masculino, 22 años de edad, cuenta con antecedente de feocromocitoma extirpado hace 8 años. Acude a consulta de endocrinología por presentar palpitaciones en reposo asociada a sudoración de manos en paroxismos, documentando hipertensión arterial. En esta ocasión refiere parestesias y disestesias en 3er, 4to y 5to dedos de la mano izquierda, con disminución de la sensibilidad, acompañado de inestabilidad de la marcha. Se realizan estudios de laboratorio e imagen, los cuales reportan niveles elevados de metanefrinas séricas y urinarias, así mismo imágenes compatibles con hemangioblastoma cerebelar y una segunda lesión en médula espinal, por lo cual fue sometido a intervención quirúrgica sin complicaciones. En la tomografía computada de glándulas suprarrenales se evidenció imagen compatible con tumoración a nivel izquierdo, con evidencia de lesiones compatibles con quistes renales de predominio derecho y a nivel pancreático. Así mismo disminución de la agudeza visual secundaria a la presencia de angioma retiniano, estudio genético localizó en el exón 3, una banda anormal con una mutación VHL c.698 G/T con consecuencia a nivel del aminoácido C162F. Por lo que se concluyó diagnóstico de enfermedad de Von Hippel Lindau. **Comentario:** Con este caso podemos concluir de que, a pesar de que la enfermedad de von Hippel Lindau es una patología poco frecuente, debe existir un alto índice de sospecha, sobre todo cuando la presentación clínica de un feocromocitoma ocurre en edad pediátrica y que el estudio genético es prioritario tanto para el diagnóstico como para la prevención de esta patología.

Palabras clave: von Hippel Lindau, hemangioblastoma cerebral, feocromocitoma.
Revista de Endocrinología y Nutrición 2007; 15(2): 115-118.

Abstract

Review of a clinical case of von Hippel Lindau's disease that is a rare disorder with a low incidence. The case of 22-year-old man, has been counting on antecedent of resection of pheocromocytoma to 14-year-old. That came to the endocrinology department with palpitations in rest associated to sweating of hands in paroxysms, being documented arterial hypertension. In this occasion he refers parestesias and disestesias in 4th and 5th left fingers, with diminution of the sensitivity, accompanied by instability of the march. Laboratory studies are made and image which report elevated levels of metanephines plasmatic and urinary, also compatible images with hemangioblastoma to cerebelar and second spinal injury, therefore, it was put under operation without complications, images in CT of suprarenal glands, compatible with tumor at left level, evidence of compatible injuries with renal cysts of right predominance and at pancreatic level. Patient present diminution of visual sharpness secondary to the presence of retinal angioma, genetic study located in exon 3 an abnormal band with a mutation VHL c.698 G/T with consequence to level of amino acid C162F. Reason why concluded diagnose of von Hippel Lindau's disease. With this case we can conclude that although the von Hippel Lindau's disease is a rare disorder a high index of suspicion when must exist mainly the clinical presentation of a pheocromocytoma happens in pediatric age and that the genetic study is high-priority as much for the diagnosis and Prevention of this pathology.

Key words: von Hippel Lindau, pheocromocytoma, cerebral hemangioblastoma.
Revista de Endocrinología y Nutrición 2007; 15(2): 115-118.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad de von Rippel Lindau es una enfermedad hereditaria ocasionada por la mutación de un gen que predispone al portador al desarrollo de tumores en diferentes órganos.¹

Su patrón genético es autonómico dominante con penetrancia completa; se debe a una mutación del gen oncosupresor vHL localizado en el cromosoma 3 p25-26; tiene la función de promover el factor de crecimiento de endotelio vascular,² pero se puede presentar mutación de novo; la incidencia es de uno en cada 36,000 nacidos vivos; otros autores 1 en 93,000.¹ La relación hombre-mujer es de 2:1 respectivamente.

Se clasifica en dos tipos: tipo 1 que se caracteriza por hemangioblastoma a nivel de sistema nervioso central (SNC) + cáncer renal y el tipo 2, el cual se subdivide en A caracterizado por (Angioma retinal + hemangioma SNC + Ca renal), B caracterizado hemangioblastomas + cáncer renal + feocromocitoma), C feocromocitoma aislado.

La localización más frecuente es a nivel de sistema nervioso central de predominio en fosa posterior hasta en un 86% en cerebelo y a nivel medular en un 25%. A nivel ocular se presenta en un 40% de los pacientes y los angiomas más frecuentes son los de localización a nivel de retina. Los tumores productores de catecolaminas (feocromocitomas) son los segundos más frecuentemente asociados a enfermedad de von Hippel Lindau; se encuentran en un 15-20% de los pacientes con localización bilateral que va de un 15-60%. Se ha publicado la presencia de cáncer renal con cuadro de presentación a los 60 años de edad con lesiones quísticas localizadas años previos a la aparición de la neoplasia. Las presentaciones de tumoraciones menos frecuentes son las de saco endolinfático 11%, epidídimo 4%, y de anexos en menos del 1%.

Presentación del caso clínico: Paciente masculino 22 años de edad, el cual a los 14 años presentó cuadro clínico caracterizado por palpitaciones, diaforesis, ansiedad, sin documentar hipertensión arterial, valorado en medio particular y documentado por estudio de imagen un incidentaloma adrenal, por lo que se le realizó laparotomía exploradora con diagnóstico histopatológico de feocromocitoma derecho. Ameritó estancia en cuidados intensivos por hipertensión arterial en el postoperatorio, posterior a su egreso con seguimiento durante 3 años de manera semestral, normotenso y con parámetros bioquímicos normales. En junio de 2005 acude a consulta de endocrinología por presentar palpitaciones en reposo asociada a sudoración de manos en paroxismos, documentando hipertensión arterial. En esta ocasión refiere parestesias y disestesias en 3er, 4to y 5to dedos de la mano izquierda, con disminución de la sensibilidad, acom-

pañado de inestabilidad de la marcha. Se realizan estudios de laboratorio e imagen, los cuales reportan niveles elevados de metanefrinas séricas y urinarias. En la tomografía computada de glándulas suprarrenales, se evidenció tumoración a nivel adrenal izquierdo probable feocromocitoma y lesiones compatibles con quistes renales de predominio derecho y a nivel pancreático (*Figura 1*). En resonancia magnética se observaron imágenes compatibles con hemangioblastoma cerebelar y una segunda lesión en médula espinal (*Figura 2*), por lo cual fue sometido a intervención quirúrgica sin complicaciones, previa hidratación, bloqueo alfa-adrenérgico y monitoreo electrocardiográfico.

En junio del año 2005 menciona disminución de la agudez visual, la cual es secundaria a la presencia de angioma retiniano (*Figura 3*).

Ante estos hallazgos se realizó estudio genético y se localizó en el exón 3 una banda anormal con una mutación VHL c.698 G/T con consecuencia a nivel del aminoácido C162F. Por lo que se concluyó diagnóstico de enfermedad de von Hippel Lindau.

17 octubre 2005	Plasmáticas	Urinarias
Metanefrinas	41 pg/mL (< 82 pg/mL)	110 µg/24 h (38-175)
Normetanefrinas	300 pg/mL (38-175 pg/mL)	601 µg/24 h (40-412)
Metanefrinas totales	341 pg/mL (61-246 pg/mL)	711 µg/24 h (94-604)
Creatinuria	1.41 g/24 h	0.63-2.50

DISCUSIÓN

La presentación clínica de un feocromocitoma en edad pediátrica, situación poco frecuente, obliga a realizar protocolo de estudio ante la posibilidad de neoplasia endocrina múltiple y/o enfermedad de von Hippel Lindau.

Nuestro paciente presenta una forma clásica de enfermedad de von Hippel Lindau caracterizada por hemangioblastoma cerebeloso presente en el 86% de los casos y otro de localización medular presente en el 25%, angioma retiniano derecho presente en el 46% de los pacientes.⁴ En este caso se documentó un feocromocitoma bilateral que llega a presentar entre un 20-60% y sólo el 18% de los pacientes presentan hipertensión arterial, que estará relacionada con el tamaño del tumor y las concentraciones de catecolaminas, demostrado en un estudio realizado en pacientes con NEM T2 vs vHL. Así mismo se observó que en la NEM T2 el feocromocitoma es mayor a 5 cm de diámetro en relación a los tumores que se observaron en pacientes con vHL, y la determinación de catecolaminas

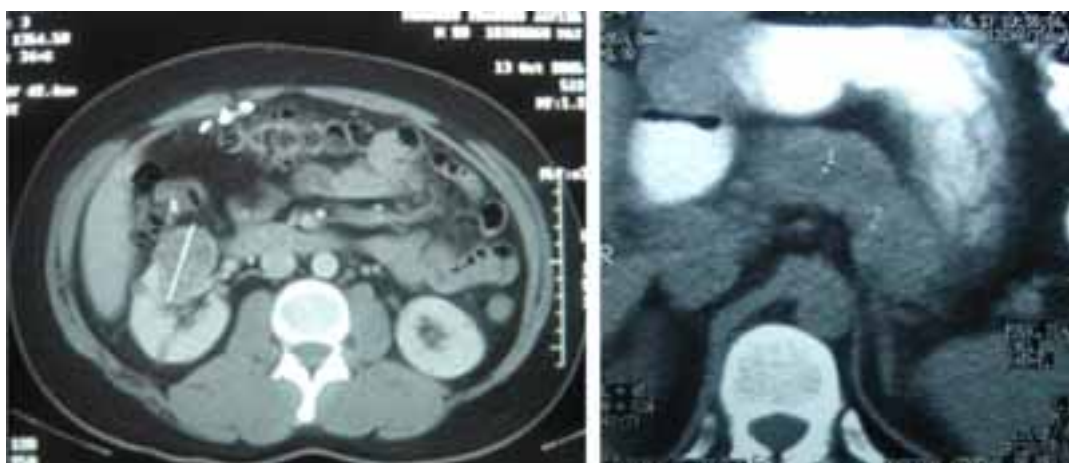


Figura 1. Tomografía computada de abdomen que muestra presencia de quiste renal y múltiples quistes a nivel pancreático.

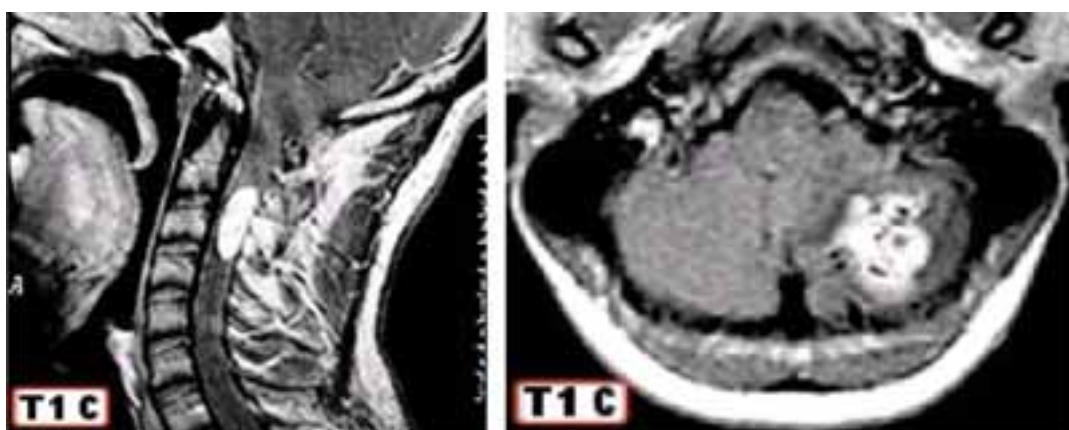


Figura 2. Resonancia magnética de cráneo y columna cervical la cual muestra la presencia de hemangioblastomas a nivel cerebral y medular.



Figura 3. A la fluorangiografía, se evidencia la imagen de angioma retiniano derecho.

(norepinefrina y epinefrina) fue más elevada en pacientes con NEM T2,^{4,7} lo que explica que nuestro paciente haya sido abordado como un incidentaloma al no cursar con hipertensión arterial en un inicio.

A diferencia de la NEM T2, se encuentra elevación de metanefrinas séricas, secundario a la disminución de la feniletanolamina N-metiltransferasa que es la enzima que convierte norepinefrina a epinefrina.^{4,5}

Se ha documentado que la presencia de quistes renales son precursoras de cáncer renal,⁶ siendo el más frecuente el de células claras, por lo que es de vital importancia hacer resección de los quistes y seguimiento de manera semestral por medio de ultrasonografía para la presencia de quistes a nivel pancreático.⁶

Una situación especial en este caso es el análisis genético del paciente que mostró una mutación pocas veces reportada en la literatura y considerada de novo; sin embargo, el hecho de haber documentado consanguinidad en los padres obliga a realizar estudio genético completo en el que el reporte preliminar ha mostrado una mutación

del gen oncosupresor vHL localizado en el cromosoma 3 p25-26^{2,4} de herencia autosómica dominante.

Se ha estimado la esperanza de vida en 40 años y se encuentran medicamentos inhibidores de la angiogénesis aún en fase II de investigación.²

Con este caso podemos concluir de que, a pesar de que la enfermedad de von Hippel Lindau es una patología poco frecuente, debe existir un alto índice de sospecha, sobre todo cuando la presentación clínica de una feocromocitoma ocurre en edad pediátrica y que el estudio genético es prioritario para el diagnóstico y la prevención de esta patología.

BIBLIOGRAFÍA

1. Spellberg E, Woodward E, Maher. Von Hippel Lindau disease and endocrine tumour susceptibility. *Endocrine-Related Cancer* 2006; 13: 415-425.
2. Maher ER. Von Hippel Lindau. Disease. *Current Molecular Medicine* 2004; 84: 833-842.
3. Yates JR, Littler M. Von Hippel Lindau. Disease: A genetic study. *Journal of Medical Genetics* 28: 443-447.
4. Woodward, Von Hippel Lindau. Disease and endocrine tumour susceptibility. *Endocrine Related Cancer* 2006; 13: 415-425.
5. Neumann HPH, Bausch B et al. Von Hippel Lindau disease. *N Engl J Med* 2002; 346: 1459-1466.
6. Mannará F, Baikauskas G. Enfermedad de von Hippel Lindau y hemangioblastomas espinales asintomáticos. Descripción de un caso, revisión y algoritmo. *Rev Argent Neurol* 2005; 19: 352-360.
7. Eisenhofer G, MacLellan M, Thanh-Truc H. Pheochromocytomas in Von Hippel Lindau syndrome and multiple neoplasia type 2 display distinct biochemical and clinical phenotypes. *J Clin Endocr Met* 2001; 86(5): 1999-2008.