

Depresión y cuadro sicótico como única manifestación en enfermedad de Von Hippel Lindau

Martha Lilia Tena Suck,* Daniel Rembao Bojórquez,** Citlatepetl Salinas Lara**

RESUMEN

La enfermedad de Von Hippel-Lindau (VHL) es una enfermedad autosómica dominante rara. Se caracteriza por tumores múltiples, hemangioblastoma del cerebelo y de la retina, carcinoma renal, feocromocitoma, paraganglioma, quistes, adenomas y carcinoma de páncreas. El carcinoma pancreático es un evento raro en este síndrome y ocurre en 1 a 2%. Presentamos el caso raro de un hombre de 39 años de edad con cuadros psicóticos y depresivos de larga evolución que presentaba enfermedad de Von Hippel Lindau florida con hemangioma cerebeloso, carcinoma renal de células claras múltiple y bilateral, carcinoma papilar y sólido con diferenciación neuroendocrina pancreático y, además, quistes del epidídimo asociado con el gen supresor de VHL axón 1. Sin evidencia de feocromocitoma. Presentamos un caso raro de enfermedad de Von Hippel Lindau con un tumor pancreático papilar y sólido con diferenciación neuroendocrina.

Palabras clave: enfermedad de Von Hippel Lindau, hemangioblastoma, carcinoma renal de células claras múltiple, carcinoma papilar pancreático, carcinoma pancreático neuroendocrino.

ABSTRACT

Von Hippel-Lindau (VHL) disease is a dominant autosomal disorder inducing the development of many tumors, such as hemangioblastoma in the central nervous system and retina, cysts or tumors (benign or malignant) in the kidneys and/or the pancreas. We reported a male 39 years old with long time of psychotic and depressive disturbances. The autopsy revealed a Von Hippel Lindau disease, with cerebellar hemangioblastoma, multiple renal bilateral carcinoma and pancreatic cyst papillary and solid neuroendocrine carcinoma. Also he showed epididymal cyst associated to gene of VHL axon 1. Without feocromocytoma. In the present case we report a rare case of Von Hippel Lindau disease with an exceptional pancreatic papillary cyst and solid carcinoma with neuroendocrine differentiation.

Key words: Von Hippel Lindau disease, hemangioblastoma, multiple and bilateral clear cell renal carcinoma, pancreatic papillary carcinoma, pancreatic neuroendocrine carcinoma.

La enfermedad de Von Hippel Lindau (VHL) es una enfermedad autosómica dominante rara. La incidencia es de 1 x 36,000 nacidos vivos y sólo en 20% se produce por mutaciones *de novo*, puede ser de tipo familiar y esporádica.¹ Se han descrito mutaciones/metalaciones de un gen supresor VHL (codón

R167GW).² Existen mutaciones genéticas en mosaico del gen VHL, que se asocian con lesiones quísticas renales y angioma.³

Se caracteriza por varios tumores y el principal de ellos es el hemangioblastoma del cerebelo y de la retina, con asociación con carcinoma renal, feocromocitoma, paraganglioma, quistes, adenomas y carcinoma de páncreas, así como quiste de epidídimo y tumor de senos endodérmicos.¹⁻⁵

El carcinoma pancreático es un evento raro en este síndrome y ocurre en 1 a 2%. Las características clínicas de la enfermedad de Von Hippel Lindau dependen del tumor predominante y del tamaño del tumor que causarían manifestaciones clínicas.^{6,7} Desde el punto de vista clínico, se clasifica en dos tipos: tipo 1, que incluye a pacientes sin feocromocitoma, y tipo 2, que incluye a pacientes con feocromocitoma.⁵ El tipo 2 se subclasifica en tres categorías: tipo 2A, tipo 2B y tipo 2C y se basa en la bilateralidad del feocromocitoma y en la presencia de carcinoma renal.⁵

* Laboratorio de Neuropatología Experimental.

** Departamento de Neuropatología.
Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía, Ciudad de México.

Correspondencia: Dra. Martha Lilia Tena Suck. Departamento de Neuropatología Experimental, Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suárez. Av. Insurgentes Sur 3877, colonia La Fama, México, DF, CP 14769.
Correo electrónico: tenasuck@yahoo.com.mx

Este artículo debe citarse como: Tena-Suck ML, Rembao-Bojórquez D, Salinas-Lara C. Depresión y cuadro sicótico como única manifestación en enfermedad de Von Hippel Lindau. Patología Rev Latinoam 2011;49(Supl. 1):S5-S10.

DESCRIPCIÓN DEL CASO CLÍNICO

Hombre de 39 años de edad, sin antecedentes familiares de enfermedad de Von Hippel Lindau. Presentó principalmente cuadro depresivo por varios años. Acudió al Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suárez por presentar cuadro sicótico y crisis convulsivas, en su estancia hospitalaria se le realizó una tomografía cerebral que mostró tumor en el cerebelo y el ultrasonido abdominal mostró múltiples tumores renales. Falleció 10 días después con datos de insuficiencia respiratoria.

En la autopsia encontramos lo siguiente: el cerebelo, con peso de 1,300 g, mostraba lesión quística hemorrágica que afectaba el lóbulo medio anterior y posterior (Figura 1A). El tumor en el cerebelo estaba formado por dos tipos de células: uno de células claras estromales sin atipias celulares y el otro por canales vasculares (Figura 1B). Se diagnosticó como hemangioblastoma.

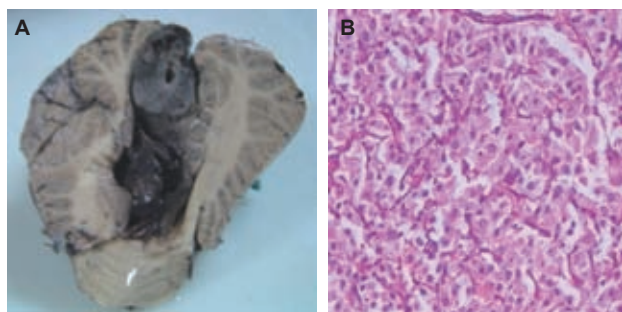


Figura 1. (A) Aspecto microscópico del cerebelo que muestra una lesión quística hemorrágica con un nódulo sólido marrón rojizo de aspecto hemorrágico de consistencia media. **(B)** Histológicamente la lesión estaba formada por células de aspecto claro estromal, con formación de lúmenes capilares (H&E x 40).

El hígado también mostraba pequeños quistes serosos, entre 2 y 4 mm. El páncreas era grande, con peso de 400 g. Se observaron en la cabeza dos lesiones quísticas de 25 y 30 mm, de superficie interna y externa lisa y brillante (Figura 2A) y entre la cabeza y el cuerpo del páncreas se apreciaba una lesión nodular sólida que midió 35 mm, blanquecina, de consistencia media (Figura 2B). Los quistes eran blanquecinos de superficie lisa y brillante (Figura 2C). Desde el punto de vista histológico, se observaba neoplasia quística con áreas de aspecto mucinoso (Figura 2D) y el tumor sólido mostró neoplasia maligna papilar (Figura 2E), con áreas sólidas con aspecto neuroendocrino (Figura

2F). Por inmunohistoquímica fue positivo para glucagón (Figura 2G). Los riñones eran grandes con peso de 200 g, la superficie externa mostraba numerosos quistes serosos de tamaños variables, al corte se observaron los quistes serosos y lesiones amarillentas sólidas múltiples que miden entre 7 y 15 mm (Figuras 3A y 3B). Desde el punto de vista histológico, se confirmó carcinoma de células claras (Figura 3C y 3D). Además, se observaron quistes serosos en el epidídimo derecho. Los pulmones mostraban puntillado blanquecino difuso que sugería metástasis (Figura 4A); sin embargo, histológicamente correspondió a una neumonía multifocal abcedada bilateral (Figura 4B).

El paciente no se conocía portador del gen de VHL por lo que se realizó la determinación del gen de VHL- por PCR-ADN en tejido fijado en formol que fue positivo en tejido normal y en tejido tumoral (Figura 5).

DISCUSIÓN

Clínicamente la enfermedad de Von Hippel Lindau se clasifica en dos tipos en relación con la presencia o ausencia de feocromocitoma. Nuestro caso correspondió a un tipo 1, sin evidencia de feocromocitoma.⁵⁻⁷ Este tipo generalmente se asocia con delección del gen del VHL. En nuestro caso fue positivo para exón 1 del VHL.

La enfermedad de Von Hippel Lindau se asocia principalmente con alteraciones del gen de Von Hippel Lindau.^{1,5-7} Este gen supresor comprende tres exones, encodados por 213 aminoácidos formando la proteína pVHL, del cromosoma 3, a su vez, está formada por dos dominios que son los responsables, que son el factor inductor de hipoxia que funcionan bajo condiciones adecuadas de oxígeno.^{8,9} Por tanto, la pérdida, mutación/delección, etc. o cualquier lesión a pVHL produce niveles elevados de HIF y éste, a su vez, aumenta los niveles en la transcripción de VEGF, PDGF y TGF- α . Estos hallazgos se traducen en proliferación celular y anormal de vasos.^{5,8,9} Se describe que este gen puede tener múltiples funciones, entre las más importantes destacan el desarrollo de carcinomas renales, asociado con la alteración del complejo ubiquitina ligasa que actúa causando destrucción del gen del factor inductor de hipoxia (HIF 1) y, como consecuencia, las alteraciones observadas en el factor de crecimiento vascular endotelial (EVGF).^{5,8,9} Inhibición atípica de la proteína cinasa C, del JunB, que actúa en la supervivencia neuronal y en el desarrollo de feocromocitomas y paragangliomas, afecta el equilibrio

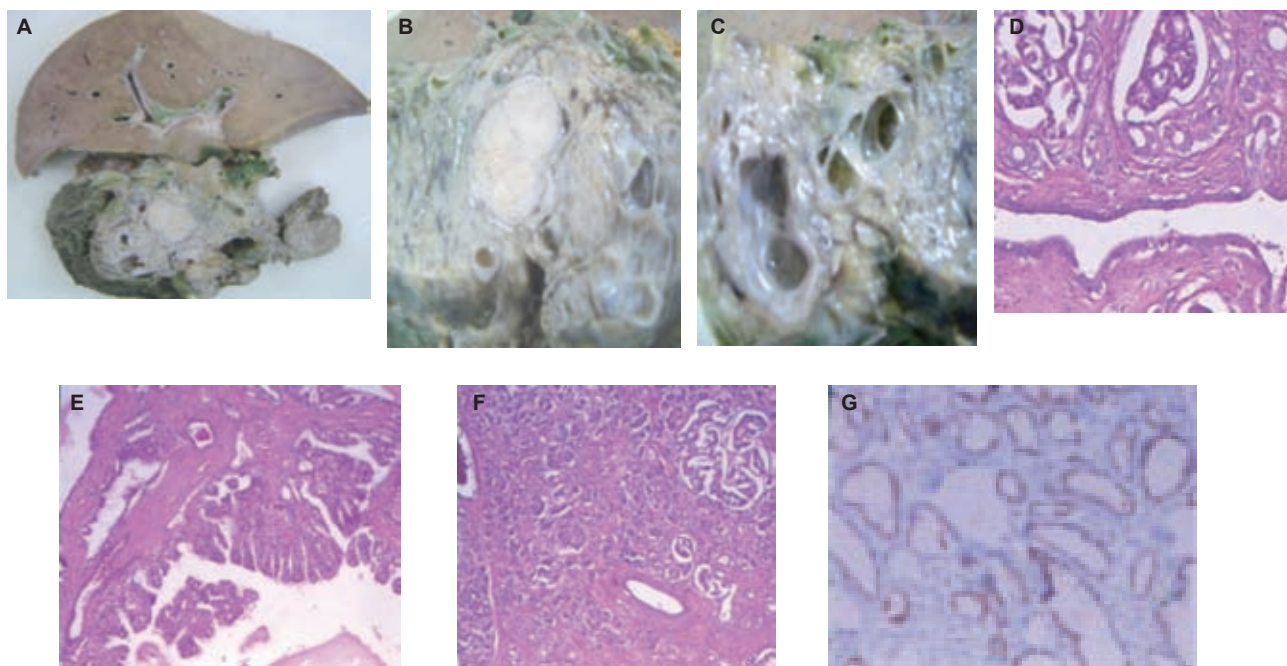


Figura 2. (A) Aspecto microscópico del hígado y páncreas. El hígado con peso de 1,300 g, amarillento, de aspecto congestivo. El páncreas con peso de 400 g mostraba varias lesiones quísticas y una lesión sólida blanquecina amarillenta de consistencia blanda. (B) Acercamiento de las lesiones sólidas amarillentas. (C) Acercamiento de las lesiones quísticas localizadas en la cabeza del páncreas. (D) Microscópicamente, las estructuras quísticas estaban revestidas por epitelio cilíndrico alto de aspecto seroso y mostraban al páncreas con cambios neoplásicos (H&E x 40). (E) Histológicamente la lesión aparentemente sólida mostraba neoplasia quística revestida por epitelio cilíndrico alto que forma estructuras papilares (H&E x 40), así como en (F) observamos áreas sólidas con diferenciación neuroendocrina (H&E x 40). (G) Inmunohistoquímica positiva para glucagón (x 40).

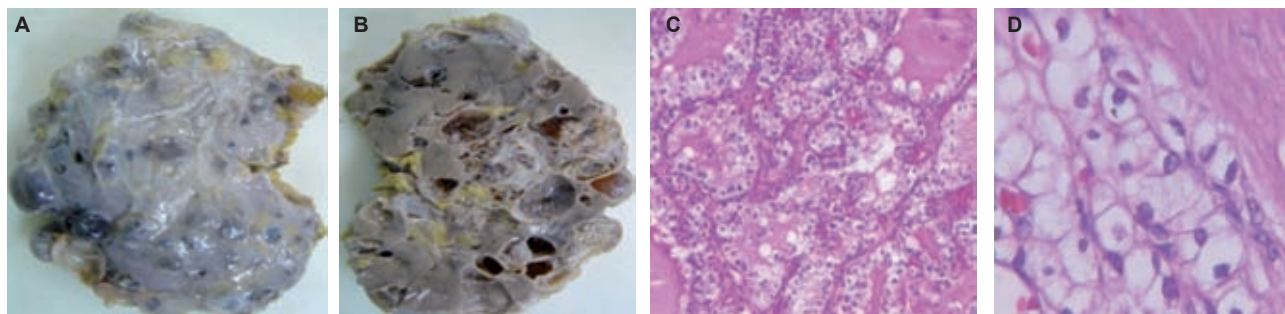


Figura 3. (A) Los riñones eran grandes con peso de 200 g, se aprecian quistes serosos de tamaños variables por la superficie externa. (B) Al corte se hacen evidentes las lesiones sólidas amarillentas que corresponden a los carcinomas de células claras que se confirma histológicamente en (B) (H&E x 20) y a un mayor acercamiento se observan las células claras en (D) (H&E x 40).

de otros genes, tales como NF1, RET, SDHB, SDHC y SD que se han descrito en el desarrollo de neoplasia de la suprarrenal.^{5,8,9}

Así mismo el gen VHL promueve crecimiento celular y regulación del ciclo celular a través de la regulación de la

fibronectina y regulación de la expresión de la anhidrasa carbónica 9 y 12.⁵

El hemangioblastoma es un tumor vascular benigno que se localiza principalmente en la fosa posterior, en el cerebelo. Los síntomas están dados por el edema cerebral

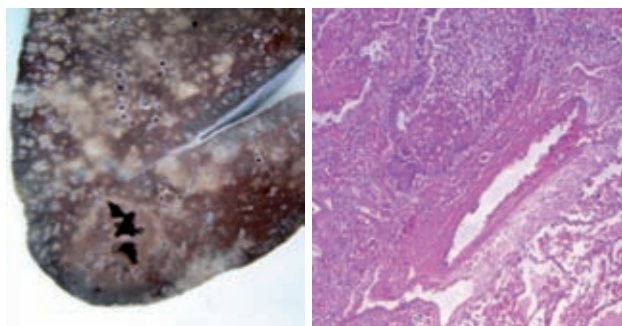


Figura 4. Corte longitudinal del pulmón derecho, que muestra numerosas lesiones blanquecinas difusas de tamaños variables que sugerían probable metástasis; sin embargo, histológicamente correspondió a bronconeumonía multifocal abscedada (B) (H&E x 400).

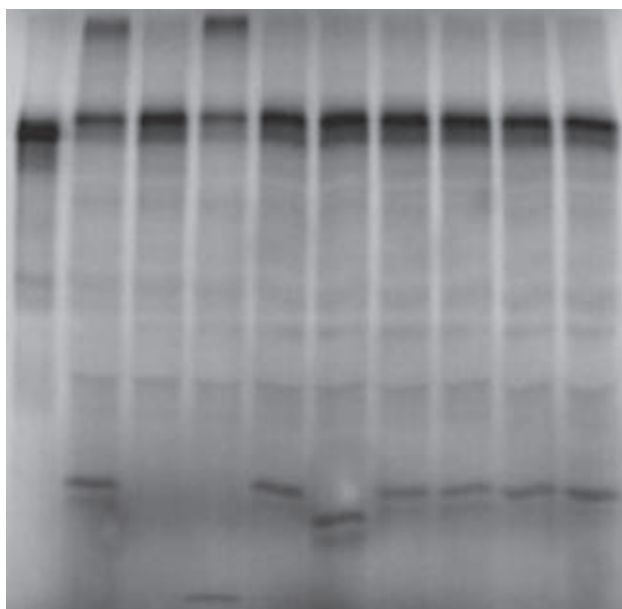


Figura 5. Muestra el gel de poliacrilamida para detección de PCR-ADN que fue positivo para el gen de VHL, axón 1.

y síntomas cerebelosos y, por lo general, dependen del tamaño del tumor. Es más frecuente en mujeres que en hombres y tienden a recidivar después de la cirugía.¹⁰

El hemangioblastoma del cerebelo no siempre se asocia con la enfermedad de Von Hippel Lindau.^{1,3} Es un tumor formado por células de aspecto claro, se describen dos tipos de células, unas claras estromales y numerosos lúmenes vasculares.¹¹ Se describen dos variantes histológicas que están en relación con el grado de recidivas que está asociado con la pérdida del cromosoma 6. Pueden ser de dos tipos: capilar y el tipo reticular o celular.¹¹

Esta última se asocia con pérdida del cromosoma 6.¹¹ El diagnóstico diferencial se hace básicamente con todos los tumores de células claras cerebrales y con metástasis de carcinoma renal.¹¹

El carcinoma renal de células claras es uno de los tumores en asociación más frecuentes y generalmente son tumores únicos y raramente suelen ser múltiples y bilaterales como en nuestro caso.⁶ Ocupa el octavo lugar en mortalidad, ocurre en 3%, 11 casos por 100,000 individuos, y 36% ocurre asociado con la enfermedad de Von Hippel Lindau.⁶ Suelen dar metástasis cerebrales. Ya que el hemangioblastoma del cerebelo y el carcinoma de células renales son tumores que se semejan histológicamente, se ha llegado a considerar que fueran el mismo tumor o que fueran metástasis.^{6,12} Sin embargo, no se sabe exactamente si corresponde a dos tumores o al mismo tumor, por lo que debe considerarse entre los diagnósticos diferenciales. Sin embargo, es importante mencionar que ambos expresan HIF-1, que juega un papel importante en el desarrollo de la pVHL tanto en tumores de células renales como en el hemangioblastoma cerebeloso.^{5,8,9} En asociación con la presencia de elonginas B y C, cullina 2, y la forma Rbx1, al complejo ubiquitina-ligasa E3, que son las principales moléculas que producen ubiquitinación del factor inducible de hipoxia alfa 1 (HIF-1).⁹

Las lesiones pancreáticas descritas en el VHL se describen en 0.05 a 77.2%,^{7,13} la mayoría corresponde a quistes serosos, seguida de los cistadenomas serosos; sin embargo, también se han descrito el tumor neuroendocrino y el adenocarcinoma, pero no el carcinoma papilar en asociación con este síndrome.^{7,13}

El cistoadenoma seroso no es tan frecuente como se pensaría, generalmente es sintomático y suele ser un hallazgo radiológico o de autopsia; sin embargo, la resección quirúrgica no es tan fácil y puede ocasionar consecuencias fatales.¹⁴ Blansfield y col.¹⁵ estudiaron 108 casos de enfermedad de Von Hippel Lindau, 17% de ellos correspondieron a tumor pancreático neuroendocrino (PNETs).

En nuestro caso, el páncreas mostraba dos lesiones quísticas benignas localizadas en la cabeza del páncreas que correspondieron a cistoadenomas serosos y la lesión sólida fue un carcinoma papilar mucinoso con áreas de carcinoma de tipo neuroendocrino positivo para glucagón, que clínicamente pudiera explicar los cuadros de hipoglucemia y depresivos de larga evolución en nuestro paciente.

El carcinoma papilar renal se considera una variante distinta de carcinoma de células claras.¹⁶ Es un tumor maligno de bajo grado y con alta incidencia de recidivas,¹⁶ que se presenta con una media de edad de 6.8 años (23-83), generalmente son tumores bien circunscritos que llegan a medir entre 1.8 y 18 cm.¹⁶ Desde el punto de vista histológico, se observan papilas o estructuras tubulopapilares, células espumosas, necrosis, hemorragia y generalmente son multifocales.¹⁶ Pueden ser de células basófilas, de células eosinófilas (o de ambas) y esto está en relación con el grado histológico, generalmente las células basófilas son de bajo grado.¹⁶

Debemos diferenciar entre la neoplasia intraductal papilar mucinosa (IPMN) como una entidad diferente, caracterizada por papilas con células epiteliales mucinosas con excesiva producción de mucina y dilatación quística de los ductos pancreáticos. Se trata de un tumor con un alto potencial maligno y puede mostrar cambios de adenoma como de carcinoma invasor;¹⁷ el tumor sólido pseudopapilar del páncreas está formado por dos patrones histológicos: uno sólido y otro papilar vs tubular o pseudopapilas, que ocurre principalmente en mujeres jóvenes.¹⁸

Se sugiere que la expresión de la cromogranina A y B en otros órganos, así como en el feocromocitoma, pudiera ser parte del síndrome de neoplasia endocrina múltiple de tipo 2,¹⁹ que pudiera explicar la diferenciación neuroendocrina del carcinoma papilar quístico y sólido que presenta nuestro caso.

El feocromocitoma es una rara neoplasia de la suprarrenal que es considerada paraganglioma y produce catecolaminas, 25% de los casos muestran mutaciones genéticas asociadas con los genes que desarrollan el síndrome de von Hippel Lindau, neurofibromatosis 1, neoplasia endocrina múltiple 1 (MEN1) y 2 (MEN2), y el síndrome de PGL/PHEOs. Tienen en común que desarrollan mutaciones de los genes que regulan la unidad D (SDHD), B (SDHB) y C (SDHC) de la succinato deshidrogenasa.²⁰

Se han descrito casos aislados de hemangioblastoma cerebeloso y metástasis en un tiempo medio de 16 meses (3-40 meses),^{21,22} y de carcinomas renales con metástasis a páncreas.²³

Desde el punto de vista histológico, el hemangioblastoma tiene aspecto similar al carcinoma renal de células claras e, incluso, al carcinoma de páncreas, por lo que queda en confusión si estos tumores son en realidad tu-

more primarios o corresponden a tumores metastásicos. Blansfield y col.¹⁵ reportaron nueve casos de enfermedad de Von Hippel Lindau con metástasis de tumores pancreáticos neuroendocrinos que estaban asociados con la expresión del axón 3 y correspondían a tumores mayores de 3 cm. Nuestro caso fue positivo para el gen VHL con axón tipo 1, por lo que descartaríamos que correspondiera a metástasis de un hemangioblastoma a páncreas o a riñón, de acuerdo con lo descrito por Blansfield y col.¹⁵

REFERENCIAS

1. Hodelin-Tablada R, Fuentes-Pelicer D. Hemangioblastomas in the von Hippel-Lindau disease. *Rev Neurol* 2000;30:99-100.
2. Kaelin WG. Von Hippel-Lindau disease. *Annu Rev Pathol* 2007;2:145-173.
3. Innus C, Patterson J. Hemangioblastoma without von Hippel-Lindau disease. *JAAPA* 2007;20:28,31-32.
4. Santarpia L, Sarlis NJ, Santarpia M, Sherman SI, et al. Mosaicism in von Hippel-Lindau disease: an event important to recognize. *J Cell Mol Med* 2007;11:1408-1415.
5. Shuin T, Yamasaki I, Tamuran K, Okuda H, et al. Von Hippel-Lindau disease: molecular pathological basis, clinical criteria, genetic testing, clinical features of tumors and treatment. *Jpn J Clin Oncol* 2006;36:337-343.
6. Reznick RH. CT/MRI in staging renal cell carcinoma. *Cancer Imaging* 2004;14:425-432.
7. Cheng TY, Su CH, Shyr YM, Lui WY. Management of pancreatic lesions in von Hippel-Lindau disease. *World J Surg* 1997;21:307-312.
8. Roberts AM, Ohh M. Beyond the hypoxia-inducible factor-centric tumour suppressor model of von Hippel-Lindau. *Curr Opin Oncol* 2008;20:83-89.
9. Maynard MA, Ohh M. Von Hippel-Lindau tumor suppressor protein and hypoxia-inducible factor in kidney cancer. *Am J Nephrol* 2004;24:1-13.
10. Jagannathan J, Lonser RR, Smith R, DeVroom HL, Oldfield EH. Surgical management of cerebellar hemangioblastomas in patients with von Hippel-Lindau disease. *J Neurosurg* 2008;108:210-222.
11. Rickert CH, Hasselblatt M, Jeibmann A, Paulus W. Cellular and reticular variants of hemangioblastoma differ in their cytogenetic profiles. *Hum Pathol* 2006;37:1452-1457.
12. Tsui KH, Shvarts O, Smith RB, Figlin R, et al. Renal cell carcinoma: prognostic significance of incidentally detected tumors. *J Urol* 2000;163:426-430.
13. Hammel PR, Vilgrain V, Terris B, Penforis A, et al. Pancreatic involvement in von Hippel Lindau disease. *Gastroenterology* 2000;119:1087-1015.
14. Leonard D, Baulieux J, Rode A, Garbit V, et al. Multiple synchronous serous cystadenomas of the pancreas: uncommon CT and MRI findings. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2007;14:600-603.
15. Blansfield JA, Choyke L, Morita SY, Choyke PL, et al. Clinical, genetic and radiographic analysis of 108 patients with von

- Hippel-Lindau disease (VHL) manifested by pancreatic neuroendocrine neoplasms (PNETs). *Surgery* 2007;142:814-818.
16. Amin MB, Corless CL, Renshaw AA, Tickoo SK, et al. Papillary (chromophil) renal cell carcinoma: histomorphologic characteristics and evaluation of conventional pathologic prognostic parameters in 62 cases. *Am J Surg Pathol* 1997;21:621-635.
 17. Sugiyama M, Suzuki Y, Abe N, Mori T, Atomi Y. Management of intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas. *J Gastroenterol* 2008;43:181-185.
 18. Adams AL, Siegal GP, Jhala NC. Solid pseudopapillary tumor of the pancreas: a review of salient clinical and pathologic features. *Adv Anat Pathol* 2008;15:39-45.
 19. Cleary S, Phillips JK, Huynh TT, Pacak K, et al. Chromogranin a expression in pheochromocytomas associated with von Hippel-Lindau syndrome and multiple endocrine neoplasia type 2. *Horm Metab Res* 2007;39:876-883.
 20. Karagiannis A, Mikhailidis DP, Athyros VG, Harsoulis F. Pheochromocytoma: an update on genetics and management. *Endocr Relat Cancer* 2007;14:935-956.
 21. Ingold B, Wild PJ, Nocito A, Amin MB, et al. Renal cell carcinoma marker reliably discriminates central nervous system haemangioblastoma from brain metastases of renal cell carcinoma. *Histopathology* 2008 Apr 2 [Epub ahead of print].
 22. Jarrell ST, Vortmeyer AO, Linehan WM, Oldfield EH, Lonser RR. Metastases to hemangioblastomas in von Hippel-Lindau disease. *J Neurosurg* 2006;105:256-263.
 23. Mechó S, Quiroga S, Cuéllar H, Sebastià C. Pancreatic metastasis of renal cell carcinoma: multidetector CT findings. *Abdom Imaging* 2008 Apr 11 [Epub ahead of print].