

# Enfermedad de von Hippel-Lindau simulando ictus de fosa posterior

Chávez Carlos J,\* Quintero MÁximo,\*\* Fuenmayor Wendys,\*\* Hernández Armando,\*\* Ojeda Ida J\*\*\*\*

\* Instituto de Investigaciones Biológicas. Facultad de Medicina. Universidad del Zulia. Maracaibo, Venezuela.

\*\* Facultad de Medicina. Universidad del Zulia. Maracaibo, Venezuela.

Revista Mexicana de Neurociencia

Enero-Febrero, 2012; 13(1): 60-64

## INTRODUCCIÓN

La enfermedad de von Hippel-Lindau (VHL) es un síndrome de neoplasias de herencia autosómica dominante, con una frecuencia de 1 en 39,000 nacidos vivos, que resulta de una mutación germinal del gen supresor de tumores *VHL* localizado en 3p25.5, relacionado con neoplasias localizadas en el sistema nervioso central (SNC) y vísceras.<sup>1</sup> La proteína VHL es directamente responsable de la regulación a la baja de proteínas de la familia del factor inducible por hipoxia (FIH) que controla múltiples factores de transcripción asociados con el desa-

rrollo de carcinomas de células renales y hemangioblastomas.<sup>2</sup>

El diagnóstico clínico requiere al menos de una manifestación característica de VHL, en el contexto de historia familiar de la enfermedad. Sin embargo, en ausencia de historia familiar positiva para VHL, la presencia de al menos dos hemangioblastomas en SNC o hemangioblastoma único en combinación con neoplasia visceral típica constituyen criterios diagnósticos establecidos.<sup>3</sup> Cabe señalar que a pesar de no poseer manifestaciones cutáneas observadas en las facomatosis, la enfermedad de VHL se considera entre este grupo de afecciones.<sup>4</sup>

## RESUMEN

**Introducción:** La enfermedad de von Hippel-Lindau (VHL) es un síndrome de herencia autosómica dominante que predispone a neoplasias en el sistema nervioso central (SNC) y vísceras. Las neoplasias de origen primario o metástasis que afectan al SNC representan condiciones que con frecuencia simulan ictus. **Caso clínico:** Una mujer de 38 años de edad, normotensa, se presenta en nuestra institución con cefalea y signos de focalización neurológica en fosa posterior de inicio agudo. El diagnóstico clínico inicial fue el de ictus, pero una resonancia magnética cerebral evidenció una imagen clásica compatible con un hemangioblastoma cerebeloso no hemorrágico. Posteriormente se identificaron múltiples lesiones quísticas en anexos de órganos reproductores con antígeno CA125 elevado. Se hizo finalmente el diagnóstico de enfermedad de VHL. **Conclusiones:** Todo síndrome agudo de focalización en SNC acompañado de crisis hipertensiva es un ictus hemorrágico hasta demostrar lo contrario. No obstante, los tumores no hemorrágicos del SNC también pueden mimetizar un ictus. Como en nuestro caso, la focalización aguda en individuos normotensos debe sugerir un diagnóstico diferencial más amplio.

**Palabras clave:** Enfermedad cerebrovascular, enfermedad de von Hippel-Lindau, hemangioblastoma, fosa posterior, ictus, neoplasia.

*Von Hippel-Lindau disease simulating acute stroke in the posterior fossa*

## ABSTRACT

**Introduction:** von Hippel-Lindau disease (VHL) is an autosomal dominant inherited disorder associated with predisposition to central nervous system (CNS) and visceral tumors. Primary or metastatic neoplasias affecting CNS represent frequent conditions that mimic acute stroke. **Case report:** A 38-year-old normotensive woman presents to our institution with acute-onset headache and posterior fossa focalization. The initial clinical diagnosis was acute stroke, but cerebral magnetic resonances showed a classical image compatible with a non-hemorrhagic cerebellar hemangioblastoma. Multiple cystic adnexal lesions with elevated CA125 cancer antigen were further identified. VHL disease was ultimately diagnosed. **Conclusions:** All acute-onset focal CNS symptoms accompanied with hypertensive crisis are hemorrhagic strokes until proved otherwise. Nevertheless, CNS tumors without acute hemorrhage can also mimic stroke. As in our case, acute focalization in normotensive individuals should prompt a wider differential diagnosis.

**Key words:** Cerebrovascular disease, von Hippel-Lindau disease, hemangioblastoma, posterior fossa, neoplasia, stroke.

Los hemangioblastomas son neoplasias benignas de histogénesis incierta clasificada como grado 1 según la Organización Mundial de la Salud (OMS) que representan alrededor de 1-2 % de las neoplasias del SNC y de 7 a 10% de las neoplasias primarias de fosa posterior.<sup>5</sup> Usualmente se presentan en adultos jóvenes y se localizan predominantemente en cerebelo, aunque pueden observarse en tallo encefálico, hemisferios cerebrales y cordón medular. Entre 10-40% de los hemangioblastomas cerebelosos se diagnostican en pacientes con VHL, en quienes 70% de los casos se localizan en cerebelo.<sup>4,6</sup> Las neoplasias viscerales en VHL incluyen carcinomas y quistes, localizados en riñón, páncreas y órganos anexos reproductores.<sup>1</sup>

Las neoplasias de origen primario o metastásico que afectan SNC representan la condición más frecuente que simula ictus, seguida de las malformaciones vasculares, hematoma subdural y enfermedades infecciosas.<sup>7</sup> No obstante, las neoplasias localizadas en SNC pueden manifestarse como síndrome de hipertensión endocraneana, primoconvulsión, enfermedad mental orgánica; sin embargo, en el contexto de síntomas o signos de focalización neurológica de inicio agudo, una neoplasia es capaz de remediar clínicamente un ictus inherente a su localización anatómica.<sup>8</sup> Presentamos aquí el caso de una paciente que cumple con criterios clínicos y radiológicos de VHL, con una presentación clínica e imagen inicial que simuló ictus de fosa posterior.

## CASO CLÍNICO

Mujer de 38 años de edad que acudió al Servicio de Emergencia del Hospital Universitario de Maracaibo, por presentar cefalea, vértigo y lateralización de la marcha a la izquierda de inicio agudo. Negó antecedentes de hipertensión arterial, diabetes o historia familiar de neoplasias u otras enfermedades de índole neurológica. Refirió una intervención quirúrgica en julio de 2008 debida a quistes ováricos bilaterales de naturaleza benigna; no obstante, señaló ser habitualmente sana. Dos meses antes de la enfermedad actual se efectuó cesárea segmentaria de III gesta; negó abortos. En el ingreso presentó presión arterial de 110/70 mmHg y frecuencia cardiaca de 72 latidos/min.

Al examen neurológico la paciente se encontró consciente, orientada en persona, tiempo y espacio, pupilas reactivas y simétricas con fondo de ojo normal. Sin alteraciones en la sensibilidad o nervios craneales, con una fuerza muscular V/V global (MRC). Se observó lateralización de la marcha a la izquierda y reflejo patelar pendular izquierdo, el resto de las pruebas de exploración cerebelosa fueron negativas. No presentó rigidez de nuca. A la admisión, ingresó con el diagnóstico clínico de ictus isquémico de hemisferio cerebeloso izquierdo. Posteriormente, se realizó TAC cerebral simple que demostró imagen hiperdensa heterogénea en el hemisferio cerebeloso izquierdo. Por ende, se solicitó pertinente angio-RM



**Figura 1.** Neuroimágenes de hemangioblastoma en el paciente con enfermedad de von Hippel-Lindau. En la tomografía simple (**A**) se observa imagen hiperdensa heterogénea en hemisferio cerebeloso izquierdo. En resonancia magnética cerebral (**B**) con secuencia potenciada en T2 FLAIR en plano axial se observa lesión de aspecto quístico con nódulo hiperintenso en su interior y edema perilesional, confirmando en fase vascular (**C**) la presencia de neoplasia extensamente vascularizada típica del hemangioblastoma en hemisferio cerebeloso izquierdo.

de cerebro con gadolinio, estudio que evidenció una imagen quística con nódulo hiperintenso en su interior y ovillo vascular compatible con hemangioblastoma (*Figura 1*). Se realizó ecograma pélvico, que reportó la presencia de múltiples imágenes quísticas bilaterales en órganos anexos reproductores, corroborados con tomografía de abdomen y pelvis. Asimismo, se determinaron concentraciones elevadas (174 UI/mL) de CA125 (normal < 35 UI/mL), hemoglobina y hematocrito normales (12.3 g/dL y 35%, respectivamente), sin anomalías en el resto de exámenes.

La paciente evolucionó satisfactoriamente en 72 h, por lo que fue dada de alta tras una semana de hospitalización, egresando con diagnóstico clínico de enfermedad de VHL. En la actualidad se encuentra en control por los servicios de Neurología y Neurocirugía.

## DISCUSIÓN

Los hallazgos radiológicos en nuestra paciente son consistentes con los criterios diagnósticos clínicos de VHL establecidos por Melmon y Rosen en 1964.<sup>9</sup> En consecuencia, ante la ausencia de antecedentes familiares de VHL, la presencia de un hemangioblastoma y una lesión visceral son suficientes para apoyar el diagnóstico.<sup>4</sup>

En pacientes con hemangioblastomas del SNC y diagnóstico de enfermedad de VHL se presentan síntomas neurológicos en una edad más temprana, en comparación con los casos esporádicos de hemangioblastoma.<sup>10</sup> El promedio de edad para el diagnóstico de hemangioblastomas cerebelosos asociado con la enfermedad de VHL es de 30 años, observándose en algunas casuísticas una edad media al diagnóstico de 39 años.<sup>11,12</sup> En general, existe un pico de incidencia entre los 35-45 años, siendo excepcionales tanto en el anciano como en la infancia.<sup>6,12</sup>

En los casos de pacientes con hemangioblastoma cerebeloso la tríada de cefalea, vómitos y síntomas cerebelosos de evolución subaguda o crónica constituyen las características clínicas más comunes en su presentación, siendo el inicio agudo categóricamente inusual.<sup>5,6,13</sup> Cabe destacar que se trata de tumores de crecimiento muy lento que clínicamente se manifiestan por obstrucción en la circulación del líquido cefalorraquídeo provocando hipertensión endocraneana con presencia de papiledema y signos de disfunción cerebelosa como vértigo, ataxia, hipotonía, dismetría y adiadococinesia.<sup>6</sup> En nuestro caso, previo a comprobar la presencia radiológica de una neoplasia en fosa posterior, la presentación clí-

nica de cefalea, vértigo y lateralización de la marcha de inicio agudo sugirió un fenómeno de naturaleza vascular.

Tradicionalmente los ictus se han clasificado por su naturaleza en isquémicos y hemorrágicos, considerando básicamente para el diagnóstico diferencial el perfil temporal de los síntomas y signos neurológicos.<sup>14</sup> Usualmente el ictus isquémico no suele acompañarse de cefalea y nunca el paciente presenta rigidez de nuca. En el análisis clínico, si ocurre cefalea y signos de focalización neurológica de inicio súbito, siempre precedidos de crisis hipertensiva, es el ictus de naturaleza hemorrágica la causa más frecuente.

Anatomopatológicamente, la mayoría de las hemorragias intraparenquimatosas relacionadas con hipertensión arterial se localizan en o cerca de la bifurcación de las pequeñas arterias penetrantes (50-700 micrómetros de diámetro) de la arteria basilar o arteria cerebral media, anterior o posterior. Las ramas de las pequeñas arterias, a menudo tienen múltiples puntos de ruptura, y algunos están asociados con necrosis fibrinoide del subendotelio y capas de agregados de plaquetas y fibrina.<sup>14,15</sup> Estas lesiones se caracterizan por la rotura de la lámina elástica, atrofia y fragmentación del músculo liso, disección y degeneración celular granular o vesicular.<sup>15</sup> Estos sucesos permiten deducir que los vasos debilitados en su pared deben romperse por una presión intraluminal incrementada y que razonablemente obedece a una crisis hipertensiva.<sup>14</sup>

En nuestro caso, aunque la paciente presentó cefalea y manifestaciones clínicas agudas de focalización neurológica en fosa posterior, las cifras de presión arterial normales minimizaron la probabilidad de ictus de naturaleza hemorrágica. El hallazgo por imágenes (hemangioblastoma cerebeloso y quistes bilaterales en órganos anexos reproductores) y exámenes complementarios entre los que destaca el marcador tumoral CA125 elevado, determinaron la presencia de neoplasia simulando ictus debido a enfermedad de VHL. La ausencia de policitemia en nuestro caso fue considerada, aun cuando esta última es observada sólo entre 5-20% de los casos de pacientes con enfermedad de VHL.<sup>4</sup>

Las teorías de neoplasias simulando ictus comprenden mecanismos que circunscriben un aumento repentino en la proporción de edema asociado con la lesión y el efecto de masa que origina compromiso del flujo sanguíneo e isquemia.<sup>7</sup> Asimismo, la hemorragia intratumoral podría dar lugar a bruscos déficits neurológicos, mostrando signos de hemorragia

en la neuroimagen, lo que fue descartado en nuestra paciente.

Las cuidadosas observaciones y correlaciones clínico-patológicas de Eugen von Hippel y Arvid Lindau han proporcionado la descripción de una entidad clínico-genética reconocida como una importante enfermedad predisponente de neoplasias hereditarias y que llevó al descubrimiento de un gen clave en significativas regulaciones fisiológicas.<sup>16</sup> El gen *VHL* se expresa ampliamente en los tejidos, incluso en tejidos no afectados por la enfermedad y codifica la proteína VHL (pVHL). Postraduccionalmente, la pVHL forma complejos con elongina B, elongina C, Rbx1 y Culina 2, constituyendo una ligasa de ubiquitina que proteoliza la subunidad a del factor inducible por hipoxia (FIH).<sup>1,17</sup>

En circunstancias normales, el FIH coordina la respuesta celular a la hipoxia por medio de la regulación transcripcional que aumenta el metabolismo celular y amplía la expresión de factores angiogénicos y mitogénicos.<sup>18</sup> Algunos de estos factores incluyen el factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF), cadena β del factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF-β), eritropoyetina y factor de crecimiento transformador.<sup>1,18</sup> En la enfermedad de VHL, la ausencia o alteración de la pVHL condiciona que el FIH pueda estimular constitutivamente la angiogénesis por medio del aumento de las concentraciones de VEGF o PDGF-β, lo que explica la naturaleza vascular de las neoplasias asociadas con el fenotipo clínico. Además, el aumento en la permeabilidad vascular que es mediada por VEGF es la causa de la formación frecuente de edema peritumoral y quistes en la enfermedad de VHL.<sup>1,18</sup>

Dada la naturaleza vascular del hemangioblastoma y el elevado flujo sanguíneo que recibe, es razonable que la primera manifestación de la lesión pueda ser sangrado espontáneo,<sup>4</sup> lo que podría explicar el inicio súbito de manifestaciones neurológicas inherentes a la localización anatómica de la lesión. El seguimiento clínico e imagenológico de los pacientes con enfermedad de VHL es pertinente en intervalos de uno a dos años, aun cuando se mantengan asintomáticos, lo que permite identificar más de 75% de nuevas lesiones, algunas de las cuales pueden requerir intervención quirúrgica, como en el caso de nuestra paciente.<sup>5</sup> En la actualidad las causas más comunes de muerte en pacientes con enfermedad de VHL son los carcinomas de células renales y complicaciones neurológicas por hemangioblastomas cerebelosos.<sup>19</sup> Pese a la existen-

cia de una visión novedosa de los estudios moleculares del gen *VHL*, no debe restarse méritos a la visión integral del análisis clínico y patológico de esta enfermedad.

## CONCLUSIÓN

La presencia de signos y síntomas agudos de lesión en fosa posterior en un paciente joven debe hacer sospechar que su causa es de probable naturaleza hemorrágica. No obstante, los tumores no hemorrágicos del SNC también pueden mimetizar un ictus. Como en nuestro caso, la focalización aguda en individuos normotensos debe sugerir un diagnóstico diferencial más amplio.

## REFERENCIAS

1. Butman JA, Linehan WM, Lonser RR. Neurologic manifestations of von Hippel-Lindau disease. JAMA 2008; 300: 1334-42.
2. Jimenez C, Cabanillas ME, Santarpia L, Jonasch E, Kyle KL, Lano EA, Matin SF, et al. Use of the tyrosine kinase inhibitor sunitinib in a patient with von Hippel-Lindau disease: targeting angiogenic factors in pheochromocytoma and other von Hippel-Lindau disease-related tumors. J Clin Endocrinol Metab 2009; 94: 386-91.
3. Hes FJ, van der Luijt RB, Janssen AL, Zewald RA, de Jong GJ, Lenders JW, Links TP, et al. Frequency of Von Hippel-Lindau germline mutations in classic and non-classic Von Hippel-Lindau disease identified by DNA sequencing, Southern blot analysis and multiplex ligation-dependent probe amplification. Clin Genet 2007; 72: 122-9.
4. Navas-García M, Pedrosa-Sánchez M, Carrasco-Moro R, Pascual-Garvi JM, Sola RG. Hemangioblastoma quístico de la unión bulbomedular asociado a enfermedad de von Hippel-Lindau. Presentación de dos casos y revisión de la bibliografía. Rev Neurol 2009; 48: 463-8.
5. Vega-Basulto S, Silva-Adan S, Penones-Montero R, Mosqueda-Betancourt G. Hemangioblastomas del sistema nervioso en Camaguey (Cuba). Rev Neurol 2002; 35: 512-6.
6. Gelabert-González M. Hemangioblastomas de fosa posterior. Neurología 2007; 22: 853-9.
7. García-Moncó JC, Marrodán A, Fonseca Beti N, Gómez Beldarrain M. Stroke and transient ischemic attack-mimicking conditions: a prospective analysis of risk factors and clinical profiles at a general hospital. Neurología 2002; 17: 355-60.
8. Arboix A. Enfermedades que simulan ataques isquémicos transitorios o ictus establecidos. Neurología 2002; 17: 353-4.
9. Shuin T, Yamasaki I, Tamura K, Okuda H, Furihata M, Ashida S. Von Hippel-Lindau disease: molecular pathological basis, clinical criteria, genetic testing, clinical features of tumors and treatment. Jpn J Clin Oncol 2006; 36: 337-43.
10. Park DM, Zhuang Z, Chen L, Szerlip N, Maric I, Li J, Sohn T, et al. von Hippel-Lindau disease-associated hemangioblastomas are derived from embryologic multipotent cells. PLoS Med 2007; 4: e60.
11. Woodward ER, Wall K, Forsyth J, Macdonald F, Maher ER. VHL mutation analysis in patients with isolated central nervous system haemangioblastoma. Brain 2007; 130(Pt 3): 836-42.
12. Shekhar H, Myles L, Lee M. Von Hippel-Lindau disease: delayed presentation as a cerebellar haemangioblastoma in an elderly patient. Br J Neurosurg 2009; 23: 97-8.
13. Dwarakanath S, Suri A, Sharma BS, Mehta VS. Intracranial hemangioblastomas: an institutional experience. Neurol India 2006; 54: 276-8.

14. Hernández-Pernía A. Hemorragia cerebral parenquimatosa y crisis hipertensiva: Una propuesta clínica. Invest Clin 2001; 4: 221-3.
15. Qureshi AI, Mendelow AD, Hanley DF. Intracerebral haemorrhage. Lancet 2009; 373: 1632-44.
16. Richard S, Graff J, Lindau J, Resche F. Von Hippel-Lindau disease. Lancet 2004; 363: 1231-4.
17. Ong KR, Woodward ER, Killick P, Lim C, Macdonald F, Maher ER. Genotype-phenotype correlations in von Hippel-Lindau disease. Hum Mutat 2007; 28: 143-9.
18. Kerbel RS. Tumor angiogenesis. N Engl J Med 2008; 358: 2039-49.
19. Leung RS, Biswas SV, Duncan M, Rankin S. Imaging features of von Hippel-Lindau disease. Radiographics 2008; 28: 65-79.



**Correspondencia:** Dr. Carlos J. Chávez.

Instituto de Investigaciones Biológicas. Facultad de Medicina.  
Universidad del Zulia. Apartado 526. Maracaibo, 4001. Venezuela.  
Tels.: +58 261 7597250. Fax: +58 261 7597249.  
Correo electrónico: biomolecula@hotmail.com

Artículo recibido: Mayo 10, 2011.

Artículo aceptado: Noviembre 25, 2011.