

REPORTE DE CASO

HEMANGIOBLASTOMA CEREBEROLOSO EN EL SÍNDROME DE VON HIPPEL-LINDAU, COMO CAUSA DE MUERTE. REPORTE DE UN CASO

*Kennette Villalobos León**

RESUMEN:

El síndrome de von Hippel-Lindau es una enfermedad caracterizada por el desarrollo de tumores como hemangioblastomas del sistema nervioso central y de la retina, quistes renales, hepáticos y pancreáticos; carcinoma renal de células claras, feocromocitoma, así como adenomas en el oído interno, la nariz y la laringe. En la mayoría de los casos hay un antecedente familiar positivo del síndrome 8. A continuación se presenta el caso de una femenina de 35 años de edad, sin antecedentes personales patológicos conocidos, con antecedente familiar positivo por la enfermedad de von Hippel-Lindau. Según la historia de sus familiares, la mujer presentaba “ataques de rigidez” de dos semanas de evolución, posterior a uno de estos ataques fue atendida por paramédicos quienes la declararon fallecida. Según la autopsia médico legal se diagnosticó una hidrocefalia obstructiva secundaria a hemangioma cerebeloso y hallazgos compatibles con el Síndrome de von Hippel-Lindau. El objetivo de este artículo es resaltar los hallazgos postmortem de esta entidad y su relación con la causa de la muerte.

PALABRAS CLAVE:

Von Hippel-Lindau, autosómico dominante, feocromocitoma, hemangioblastoma.

ABSTRACT:

Von Hippel-Lindau syndrome is characterized by tumors as central nervous system and retinal hemangioblastomas; renal, liver and pancreas cysts; clear cells renal carcinoma, pheochromocytoma and adenomas of the ear, nose and larynx. In most cases there is a positive family history of the syndrome 8. The follow case is about a female how was 35 years old without known medical history. She had a positive family history of von Hippel-Lindau, and her family told us about she had “stiffness attacks” and two weeks later had another stiffness attack so it was treated by paramedics who declared her dead. In agreement with the forensic autopsy findings the diagnosis was hydrocephalus induced by brain stem hemangioma and the findings were compatible with von Hippel-Lindau. The aim of this article is to highlight the most important postmortem findings of this syndrome and its relation to the cause of death.

KEYWORDS:

Non traumatic spleen rupture, surgical instrumentation, multiple transfusions, bleeding on massive transfusions.

Recibido para publicación: 01/07/2015 Aceptado: 03/08/2015

* Médico Residente Departamento de Medicina Legal, Poder Judicial, Costa Rica. Correo electrónico: kvillalobs@poder-judicial.go.cr

INTRODUCCIÓN

El síndrome de Von Hippel- Lindau (VHL) es una entidad poco frecuente, cuya sintomatología es variada y su diagnóstico temprano premortem no es fácil⁸. Este síndrome se caracteriza por asociar una gran variedad de tumores, tanto de tipo maligno como benigno, en distintas partes del cuerpo¹¹. Las alteraciones patológicas más frecuentes son los hemangioblastomas del sistema nervioso central, los angiomas retinianos, los tumores renales de células claras y los feocromocitomas¹⁴. No obstante, también se ha relacionado la presencia de tumores del oído, la nariz y la garganta. La presencia de hemangioblastomas a nivel del sistema nervioso central debe hacer sospechar la presencia de VHL, principalmente si son múltiples¹².

Muchos de los pacientes con esta enfermedad pueden cursar asintomáticos, sin embargo, pueden presentar síntomas relacionados con la ubicación de los tumores desarrollados⁹.

PRESENTACIÓN DE CASO

Femenina caucásica de 35 años de edad, con sobrepeso (IMC 28,72), sin antecedentes personales patológicos conocidos, con antecedente familiar positivo por la enfermedad de von Hippel-Lindau. Según la declaración de sus familiares, la mujer presentaba “ataques de rigidez” de dos semanas de evolución y posterior a uno de estos ataques fue atendida por paramédicos quienes la declararon fallecida.

Al examen externo, durante la autopsia médico legal, se evidenció congestión cervicofacial y cianosis distal en las extremidades superiores.

Al examen interno del cráneo se observó erosiones en el hueso frontal a nivel supra orbitario de hasta 0.5 cm de diámetro (Foto 1), varios nódulos en la duramadre de color amarillento, de consistencia duroelástica, adheridos a la cara ósea a nivel supra orbitario de hasta 0.5 cm de diámetro, cuya ubicación coincidía con las erosiones supra citadas (Foto 2).

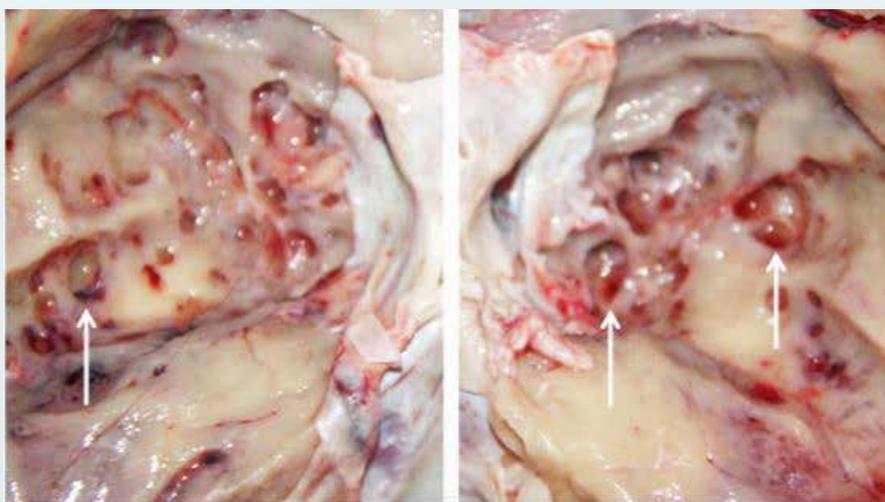


Foto 1. Erosiones ubicadas en la base del cráneo (flechas blancas), a nivel de ambas regiones supra orbitarias.

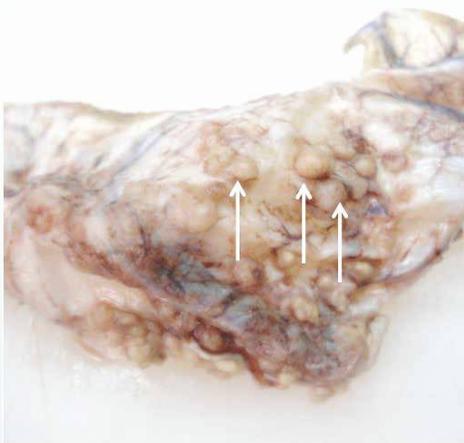


Foto 2. Nódulos localizados en la duramadre (flechas blancas).

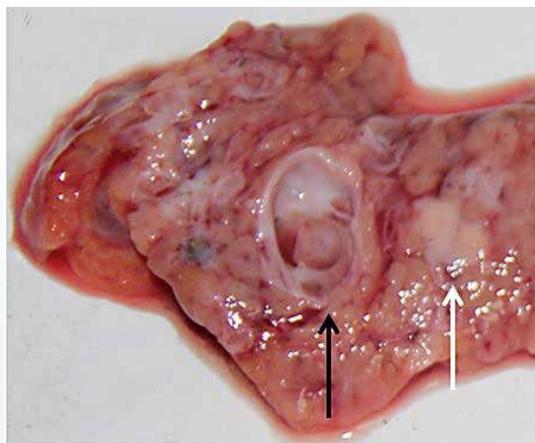


Foto 3. Quiste (flecha negra) y nódulo (flecha blanca) localizados en la cabeza del páncreas.

El cerebro pesó 1276 gr con borramiento de surcos y aplanamiento de circunvoluciones. Posteriormente el cadáver fue abierto con la técnica de Rokitansky modificada y se documentó a nivel de la pleura visceral Petequias y hemorragias subpleurales distribuidas de manera difusa en ambos pulmones, los cuales eran de consistencia hulosa a la palpación y al corte resumaban líquido rosado espumoso. A nivel del abdomen, el páncreas pesó 75 gr y al corte tenía múltiples quistes de entre 0.5 y 1 cm de diámetro localizados en toda su extensión. Además presentó en la cabeza del páncreas un nódulo de 1 cm de diámetro de color blanco-amarillento y de consistencia sólida (Foto 3).

Al corte del riñón derecho presentó una masa localizada en el polo superior, redondeada de 2 cm longitud x 2 cm de ancho x 2 cm de espesor, de color amarillo con áreas de hemorragia sin aparente infiltración de la cápsula.

El estudio neuropatológico evidenció múltiples nódulos pardo-claros, duroelásticos en la región orbitaria de la duramadre, algunos de ellos en la región interhemisférica. Se observó severo aplanamiento de las circunvoluciones y estrechamiento de los surcos con severa congestión de los vasos afluentes al seno sagital superior y dilatación triventricular. Se identificó hernia de ambas amígdalas cerebelosas con hemorragia (Foto 4) y en los cortes sagitales un quiste bien delimitado de contenido mucinoso de 3 cm x 3cm x 2,5 cm en el vermis y hacia el hemisferio izquierdo mostró en la periferia una zona posterior parda de 1,5 cm x 1 cm x 1 cm con estrías hemorrágicas al corte (Foto 5). En los cortes transversales del tallo se encontró compresión extrínseca del acueducto cerebral por la lesión cerebelosa descrita, con la porción proximal dilatada y la distal con el lumen disminuido. No se observó alteraciones en los demás órganos.



Foto 4. Herniación hemorrágica de ambas amígdalas cerebelosas (flechas negras).

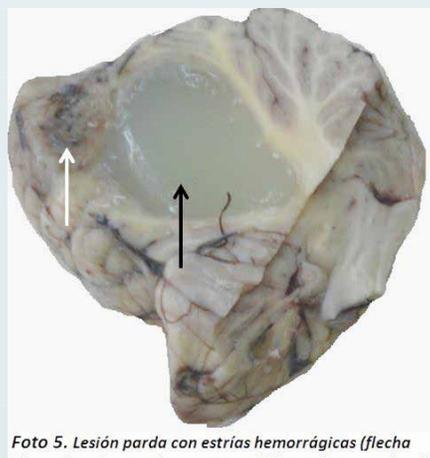


Foto 5. Lesión parda con estrías hemorrágicas (flecha blanca), en la porción posterior del hemisferio cerebelo izquierdo, rodeada por un quiste de aspecto mucinoso (flecha negra).

El estudio microscópico de los nódulos descritos en la duramadre evidenció fragmentos de tejido cerebral con neuronas y células gliales rodeadas de tejido fibroso. Hubo protrusión focal de la capa molecular del cerebro con neuronas y glía desordenadas en el corte de corteza frontal y vacuolación de la neuropila subependimaria con congestión intravascular en el corte de núcleos basales.

En el cerebelo se identificó una neoplasia con dos poblaciones de células conformadas por una fina malla de capilares con células endoteliales hipertrofiadas y por células intersticiales, la mayoría de citoplasma claro vacuolado, con moderado pleomorfismo nuclear (Foto 6).

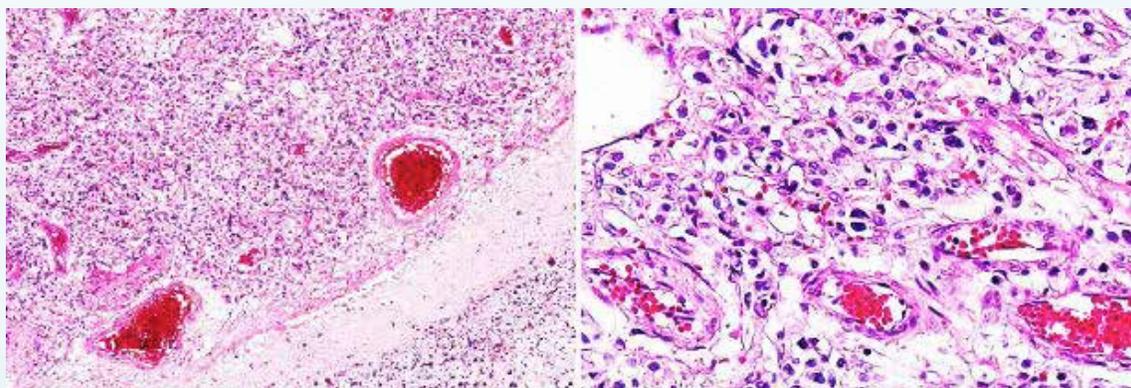


Foto 6. Tinción de Hematoxilina eosina que muestra un hemangioblastoma cerebeloso y detalle de sus características.

Se observó gliosis reactiva con fibras de Rosenthal y cuerpos granulares en la periferia, además de una gran cantidad de material amorfo acelular eosinofílico correspondiente con el contenido del quiste descrito macroscópicamente. No se encontró necrosis neuronal, infiltrados inflamatorios o hemorragias.

Estos hallazgos permitieron hacer el diagnóstico de un hemangioblastoma del vermis cerebeloso grado I con compresión extrínseca del acueducto cerebral y edema cerebral severo con hernia de ambos uncus del hipocampo y de ambas amígdalas cerebelosas. Además se demostró heterotopia glioneuronal leptomenígea focal y parameningea.

El estudio histopatológico mostró a nivel del riñón una neoplasia epitelial conformada por células aumentadas de tamaño con abundante citoplasma claro, con núcleos pequeños y nucléolo inconspicuo. Estas células estaban dispuestas en túbulos y nidos, con una delicada red vascular, con áreas de hemorragia y macrófagos con hemosiderina, hallazgos que corresponden a un carcinoma de células claras del riñón (Foto 7) con Micrometástasis pulmonares.

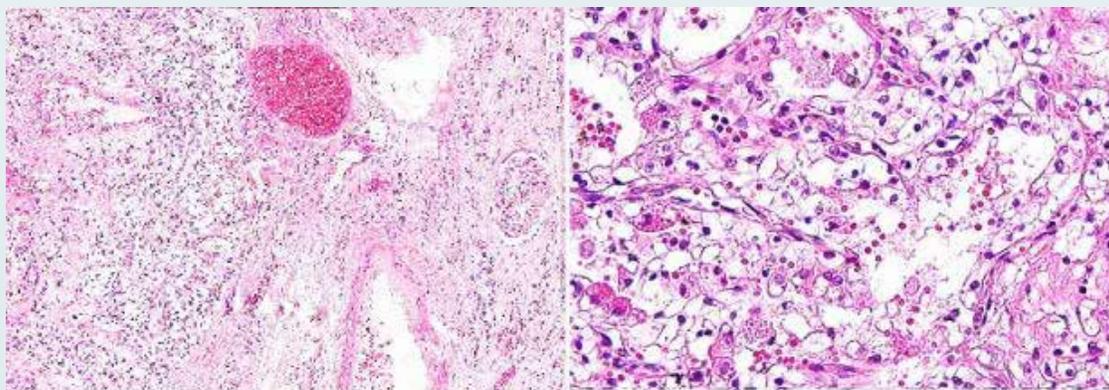


Foto 7. Tinción de Hematoxilina eosina que muestra un carcinoma de células claras del riñón y detalle de sus características.

A nivel del páncreas se encontró una neoplasia de células epiteliales, con núcleo de tamaño moderado, con cromatina en sal y pimienta, algunas con núcleos hiper cromáticos aumentados de tamaño y pleomórficos. Estas células dispuestas en túbulos y nidos, algunos con patrón infiltrativo y con canibalismo celular (Foto 8). El estudio de inmunohistoquímica demostró que estas células neoplásicas eran positivas para citoqueratina AE1, sinaptocina y cromogranina, lo cual permitió hacer el diagnóstico de un carcinoma neuroendocrino bien diferenciado del páncreas (Foto 9).

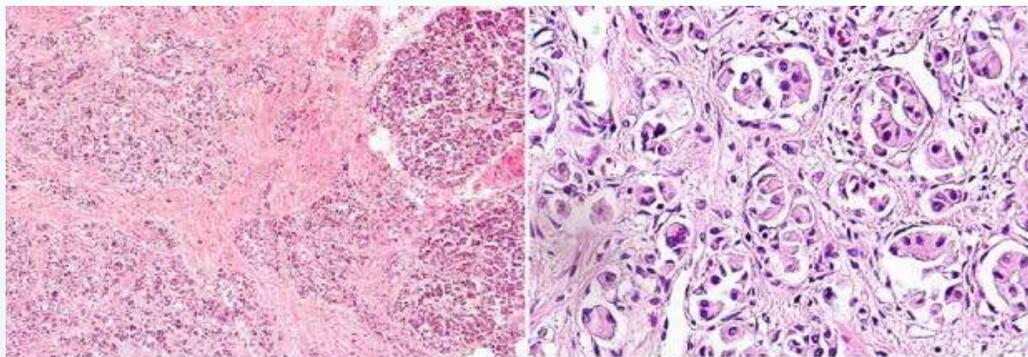


Foto 8. Tinción de Hematoxilina eosina que muestra un carcinoma neuroendocrino del páncreas y detalle de sus características.

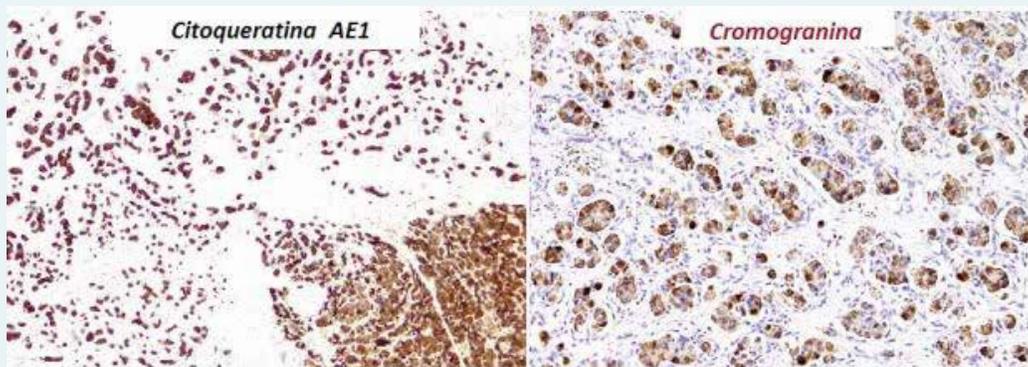


Foto 9. Tinción de Inmunohistoquímica para Citoqueratina AE1 y Cromogranina, positivas en las células tumorales.

También se observaron microquistes revestidos por células cúbicas, de núcleo redondeado con moderado citoplasma eosinófilico que correspondieron a cistoadenomas serosos de páncreas.

A nivel de los pulmones se observaron múltiples focos de células epiteliales neoplásicas de aspecto cúbico, con atipia leve, nucléolo inconspicuo y moderado citoplasma claro, grupos de túbulos con secreción violácea en algunos lúmenes y calcificaciones concéntricas, que correspondieron a las micrometástasis descritas.

El miocardio mostró áreas eosinófilicas y fragmentación de fibras con presencia de estriaciones que se interpretó como cambios isquémicos recientes.

En cuanto a los resultados de exámenes auxiliares el análisis de determinación de alcohol y drogas de abuso en sangre periférica fueron negativos.

Según lo anterior, se concluyó que la causa de muerte fue debida a un síndrome de von Hippel-Lindau con un hemangioblastoma del vermis cerebeloso que produjo edema cerebral severo y hernia de amígdalas cerebelosas, siendo la manera de muerte natural desde el punto de vista médico legal.

DISCUSIÓN

Von Hippel-Lindau es una enfermedad que afecta aproximadamente a 1 de cada 36000 recién nacidos, de los cuales 80% de los casos son de transmisión autosómica dominante, sin embargo en 20% de los casos su aparición es de novo⁸. La alteración genética consiste en una delección o mutación de un gen supresor de tumores ubicado en el brazo corto del cromosoma 3¹³. Algunos autores clasifican este síndrome en tipo 1 y 2, según tenga menor o mayor riesgo de desarrollar feocromocitoma y el tipo 2 se subclasifica en 2a, 2b y 2c, donde las primeras dos subcategorías significan respectivamente un riesgo bajo o alto de desarrollar carcinomas renales, y la categoría 2c se refiere a pacientes con feocromocitomas pero sin las anteriores manifestaciones de VHL⁸.

El tumor más común en VHL es el hemangioblastoma del sistema nervioso central y el sitio anatómico más frecuente es el cerebelo⁷. El 33% de los hemangioblastomas son parte de VHL y el otro 67% aparece de manera esporádica. Estos son tumores benignos altamente vascularizados conformados por células de estroma neoplásico o mixtas incluidas en una red vascular y pueden aparecer en la fosa posterior o médula espinal, además pueden estar en la retina, tallo cerebral y la región supratentorial, aunque este último es infrecuente¹⁰. El hemangioblastoma del sistema nervioso central puede aparecer en el 69-80% de los pacientes con VHL y la edad promedio de aparición es cerca de los 30 años⁸. Se ha visto que el crecimiento de los hemangioblastomas es impredecible a lo largo del tiempo¹⁰. Sin embargo, a diferencia de otros tumores presentes en pacientes femeninas con VHL, el embarazo induce la progresión o desarrollo del hemangioblastoma cerebeloso debido a varios factores como el aumento de estrógeno en el organismo que estimula la proliferación endotelial y con ello el crecimiento del estroma tumoral. Se ha observado que los factores angiogénicos derivados de la placenta también son responsables de un efecto similar³. Se ha demostrado la formación de quistes debido al edema peritumoral, el cual no es proporcional al tamaño del tumor. Estos quistes no siempre están presentes, pero tienen un protagonismo importante en las manifestaciones clínicas, ya que según su ubicación pueden generar una hidrocefalia obstructiva⁹, lo que puede producir un aumento de la presión intracraneana. El síntoma más frecuente es la cefalea⁶. Otros de los síntomas descritos en pacientes con hemangioblastoma del sistema nervioso central son: vómitos, vértigo, alteración de equilibrio, diplopía, alteración del lenguaje, debilidad muscular³, convulsiones¹⁰. Estos están asociados a edema y la formación y propagación de quistes peritumorales⁷, por lo general tienen un inicio gradual, excepto en los pacientes que generan hidrocefalia obstructiva⁵⁻⁹.

Cerca del 70% de los pacientes portadores de VHL tienen carcinomas renales bilaterales y/o quistes múltiples renales, y su aparición es más común luego de los 20 años⁸. El tumor de células renales es el tumor más frecuente en el riñón adulto y el subtipo más frecuente es el de células claras, cuya morfología típica es la de un tumor de consistencia sólida con componente quístico y una cápsula fibrosa en la periferia. Los tumores pancreáticos neuroendocrinos pueden aparecer de manera esporádica o estar ligados a enfermedad tal como lo es VHL².

Los feocromocitomas son paragangliomas simpáticos de ubicación adrenal, estos tumores son capaces de producir, secretar y metabolizar catecolaminas¹. Son importantes en la clasificación del tipo de VHL. Comúnmente se desarrollan en adultos jóvenes y pueden estar en ambas glándulas adrenales. Aproximadamente 35% de los pacientes con feocromocitoma son asintomáticos, sin embargo los síntomas típicos por catecolaminas son: taquicardia, diaforesis, hipotensión postural, taquipnea, piel fría y pegajosa, cefalea, dolor precordial, palpitaciones, náuseas, vómitos o dolor epigástrico. Los pacientes pueden presentar catecolaminas elevadas en sangre, sin embargo es más utilizado la presencia de ácido vainillilmandélico en orina como método diagnóstico¹⁴. Generalmente estos tumores se encuentran bien delimitados y hasta encapsulados, comúnmente son pequeños (3-5 cm) de color gris, con importante vascularización. Debido a que se trata de un tumor benigno, el único criterio confiable de malignidad es la metástasis¹.

Otro tipo de tumores neuroendocrinos que se han relacionado con VHL, a pesar de su poca frecuencia, son los paragangliomas parasimpáticos, que consisten en tumores no secretores de catecolaminas, localizados en la cabeza y el cuello, y que según algunos autores, deben ser considerados dentro del espectro diagnóstico para esta enfermedad⁴.

CONCLUSIÓN

El síndrome de von Hippel-Lindau es una entidad cuya sintomatología puede ser variada y poco específica, siendo más súbita cuando hay afección del sistema nervioso central. El diagnóstico postmortem no escapa de esta complejidad, por lo que requiere de un cuidadoso examen de los órganos y la descripción detallada de todos los hallazgos, así como el apoyo en la histología y neuropatología como medios diagnósticos indispensables en este tipo de casos.

Partiendo del hecho de que solamente una quinta parte de los casos de esta enfermedad se producen de manera esporádica es recomendable que el médico informe a los familiares de la persona diagnosticada con VHL para que estén al tanto de cualquier hallazgo clínico sugestivo que requiera atención médica para el diagnóstico y/o tratamiento pertinente.

BIBLIOGRAFÍA

1. Rojas, E. I. (2012). Feocromocitoma. *Revista Médica de Costa Rica y Centroamérica*, LXIX, 69-72.
2. Weisbrod, A. B., Kitano, M., Thomas, F., Williams, D., Gulati, N. & Gesuwan, K., et. al. (2014, Feb.). Assessment of Tumor Growth in Pancreatic Neuroendocrine Tumors in von Hippel Lindau Syndrome. *J Am Coll Surg*, 218(2), 163-169.
3. Frantzen, C., Kruizinga, R. C., van Asselt, S. J., Zonnenberg, B. A., Lenders, J. W. & de Herder, W. W., et al. (2012). Pregnancy-related hemangioblastoma progression and complications in von Hippel-Lindau disease. *Neurology*, 79(8), 793-796.
4. Gaal, J., van Nederveen, F. H., Erlic, Z., Korpershoek, E., Oldenburg, R. & Boedeker, C. C. (2009, Nov.). Parasympathetic Paragangliomas Are Part of the Von Hippel-Lindau Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*, 94(11), 4367-4371.
5. García, S., Pérez, C., & Cacho, G. (2011). Alteraciones del Líquido cefalorraquídeo y su circulación: hidrocefalia, pseudotumor cerebral y síndrome de presión baja. *Medicine*, 4814-4824.
6. Hoffmann, J. & Goadsby, P. J. (2013). Update on intracranial hypertension and hypotension. *Current Opinion*, 26, 240-247.
7. Jagannathan, J., Lonser, R., Smith, R., DeVroom, H. L. & Oldfield, E. H. (2008, Feb.). Surgical management of cerebellar hemangioblastomas in patients with von Hippel-Lindau disease. *J Neurosurg*, 108(2), 210-222.
8. O'Brien, F. J., Danapal, M., Jairam, S. & Lala, A. K. (2014). Manifestations of Von Hippel Lindau syndrome: A retrospective national review. *Q J Med*, 291-296.
9. Pavesi, G., Berlucchi, S., Munari, M., Manara, R., Scienza, R. & Opocher, G. (2010). Clinical and surgical features of lower brain stem hemangioblastomas in von Hippel-Lindau disease. *Acta Neurochir*, 287-292.
10. Peyre, M., David, P., Van Effenterre, R., Francois, P., Thys, M. & Emery, E., et. al. (2010, Sep.). Natural History of Supratentorial Hemangioblastomas in von Hippel-Lindau Disease. *Neurosurgery*, 67, 577-587.
11. Rao, P., Monzon, F., Jonasch, E., Matin, S. & Tamboli, P. (2014). Clear cell papillary renal cell carcinoma in patients with von Hippel-Lindau syndrome—clinicopathological features and comparative genomic analysis of 3 cases. *Human Pathology*, 1966-1972.

12. Schief, D. & Patrick, B. (2005). Principles of Neuro-Oncology. United States Of America: The McGraw-Hill.
13. Sharma, P., Singh, V., Bal, Ch., Malhotra, A. & Kumar, R. (2014). Von Hippel-Lindau Syndrome: Demonstration of Entire Disease Spectrum with ⁶⁸Ga-DOTANOC PET-CT. Korean J Radiol, 169- 172.
14. Vaganovs, P., Bokums, K., Miklaševics, E., Plonis, L. Zarina, L. & Geldners, I. (2013). Von Hippel-Lindau Syndrome: Diagnosis and Management of Hemangioblastoma and Pheochromocytoma. Case Reports in Urology, 1-5