

REPORTE DE CASO

Hemangioblastoma cerebeloso pediátrico como manifestación de la enfermedad de Von Hippel-Lindau: un caso clínico

Alberto Ramírez Espinoza¹, Rene Alejandro Apaza Tintaya², Nancy Lourdes Mayo Simón³, Dennis Heredia Mendoza²

¹ Departamento de Neurocirugía, Instituto Nacional de Salud del Niño San Borja, Lima, Perú

² Instituto Nacional de Ciencias Neurológicas, Lima, Perú

³ Servicio de Anatomía Patológica, Instituto Nacional de Salud del Niño San Borja, Lima, Perú

RESUMEN

La enfermedad de Von Hippel-Lindau es un síndrome neoplásico familiar autosómico dominante, multiorgánico, que es causado por mutaciones genéticas del gen supresor de tumores vHL ubicado en el brazo corto del cromosoma 3 (3p25-3p26). Se caracteriza por la formación de tumores benignos y malignos, así como quistes en varios sistemas. Los hemangioblastomas del sistema nervioso central son los tumores más comunes en la enfermedad de la enfermedad de Von Hippel-Lindau y afectan al 60% a 80% de todos los pacientes. En su gran mayoría los tumores son benignos, pero son una causa importante de morbilidad y mortalidad debido al efecto de masa en las estructuras cercanas. Nuestro estudio presenta un caso clínico de un paciente de 12 años, quien fue admitido por hipertensión endocraneana. La resonancia magnética reveló un tumor en la fosa posterior del cerebro, llevando a un tratamiento quirúrgico. La evaluación anatomopatológica identificó el tumor como un hemangioblastoma. Este caso ilustra una presentación temprana de la enfermedad de Von Hippel-Lindau, que es infrecuente y podría estar relacionada con un fenómeno conocido como anticipación genética.hemangioblastoma.

Palabras clave: Enfermedad de von Hippel-Lindau; Hemangioblastoma (Fuente: DeCS)

Citar como:

Ramírez Espinoza A, Apaza Tintaya RE, Mayo Simón NL, Heredia Mendoza D. Hernia diafragmática congénita: una revisión de literatura. *Investig Innov Clin Quir Pediatr.* 2023;1(2):59-62. doi:10.59594/iicqp.2023.v1n2.66

Autor correspondiente:

Alberto Ramírez Espinoza
Dirección: Instituto Nacional de Salud del Niño San Borja, Av. Javier Prado Este 3101, Lima 15037, Perú
Teléfono: +51992766721
Correo electrónico: alberto386@hotmail.com

ORCID iDs

Alberto Ramírez Espinoza
 <https://orcid.org/0000-0003-3530-5704>
Rene Alejandro Apaza Tintaya
 <https://orcid.org/0009-0000-9049-9850>
Nancy Lourdes Mayo Simón
 <https://orcid.org/0000-0002-2230-9880>
Dennis Heredia Mendoza
 <https://orcid.org/0000-0002-9313-538X>

Recibido: 22/08/2023
Aprobado: 28/11/2023
Publicado: 29/12/2023



Esta es una publicación con licencia de Creative Commons Atribución 4.0 Internacional.

Paediatric cerebellar haemangioblastoma as a manifestation of Von Hippel-Lindau disease: a clinic case

ABSTRACT

Von Hippel-Lindau disease is a familial neoplastic syndrome caused by genetic mutations in the vHL tumor suppressor gene located on chromosome 3 (3p25-3p26). It is an autosomal dominant and multiorgan disorder characterized by the formation of benign and malignant tumors and cysts in various systems. The most common tumors in this disease are central nervous system haemangioblastomas, which affect up to 80% of patients and can cause significant morbidity and mortality due to mass effects on nearby structures. This study is a case report of a 12-year-old patient who was admitted for endocranial hypertension, and magnetic resonance imaging revealed a tumor in the posterior fossa. The patient underwent surgical treatment, and pathological examination revealed the tumor to be a haemangioblastoma. This case illustrates an early presentation of von Hippel-Lindau disease. This rare disease may be related to a phenomenon known as genetic anticipation.

Keywords: von Hippel-Lindau disease; Hemangioblastoma; Hemangioblastoma (Source: MeSH)

INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Von Hippel-Lindau (vHL), nombrada así por las descripciones iniciales de Eugene von Hippel en 1904 y Arvid Lindau en 1927, se basa en observaciones de hemangioblastomas retinales y cerebelosos (1,2). Este síndrome neoplásico familiar autosómico dominante y multiorgánico es causado por mutaciones en el gen supresor de tumores vHL, situado en el brazo corto del cromosoma 3 (3p25-26) (3-5). La disfunción

de esta ruta conduce a la expresión sostenida de moléculas pro-tumorígenicas como el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), el factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF) y la eritropoyetina (3-5).

Sí bien no se tienen estimaciones poblacionales de la enfermedad de vHL a nivel de Latinoamérica ni en Perú, la estimación poblacional más cercana es en Dinamarca donde se estima que la prevalencia de vHL fue 1 en cada 46 900 personas, y la incidencia de nacimientos con vHL fue 1 en cada 27 300 nacidos vivos (6). Esta enfermedad se caracteriza por la presencia de una gama de tumores y quistes, con el hemangioblastoma retiniano, cerebeloso y medular, el carcinoma renal, quistes renales y pancreáticos, feocromocitoma, tumores del saco endolinfático, y quistes en el epidídimo y en el ligamento ancho uterino (1,7-9). Además, los hemangioblastomas que afectan al cerebro, médula espinal y retina, junto con el carcinoma de células renales de células claras (RCC), feocromocitomas, paragangliomas y tumores neuroendocrinos pancreáticos (TNEP), figuran entre los tumores más comúnmente asociados a vHL (1,7-9).

Los hemangioblastomas, aunque generalmente son tumores benignos, aparecen espontáneamente en un 75-80% de los casos entre las edades de 30 y 60 años (1,5,10). El resto de los casos están asociados con la enfermedad de vHL. Las áreas más comúnmente afectadas por estos tumores incluyen el cerebelo, con una incidencia que varía entre el 16% y el 69%, el tronco encefálico (5% a 22%), la médula espinal (13% a 53%), la cauda equina (11%) y la región supratentorial (1% a 7%) (1,5, 0). La morbilidad de estos pacientes se debe principalmente al efecto de masa que produce la lesión quística, el edema y su localización. Estos tumores suelen tener múltiples periodos de crecimiento tumoral separados por periodos de detención del crecimiento, y muchos de los tumores no tratados pueden permanecer del mismo tamaño durante varios años (5,10,11).

Para detectar hemangioblastomas del sistema nervioso central, la resonancia magnética con contraste es el examen

radiológico de elección, en la que se observan lesiones con captación de contraste en imágenes ponderadas en T1. Macroscópicamente, estos tumores se presentan como masas vasculares rojas dentro de una cápsula delgada (1,5,12,13). Además, la resección quirúrgica de hemangioblastomas en pacientes con vHL es generalmente curativa y ofrece resultados duraderos. Los síntomas neurológicos, el rápido crecimiento del tumor o un tamaño crítico del tumor y/o quiste son indicaciones clave para la cirugía (1,12,14,15).

El manejo de los tumores asociados a la enfermedad de vHL requiere un enfoque multidisciplinario y los avances en las pruebas genéticas han llevado al diagnóstico temprano del síndrome. El objetivo del presente estudio es presentar un caso clínico de la enfermedad de Von Hippel-Lindau.

CASO CLÍNICO

Un paciente masculino de 12 años, hijo de una madre diagnosticada con la enfermedad de vHL, acudió al hospital tras 20 días de síntomas consistentes en cefalea, náusea, vómito y pérdida del equilibrio. En el hospital de su región se le realizó un estudio tomográfico cerebral sin contraste que muestra un proceso expansivo intracerebeloso quístico, que colapsa el IV ventrículo generando hidrocefalia obstructiva. Por este motivo, se le realizó derivación ventrículo peritoneal.

Posteriormente, es referido a institución especializada y de mayor complejidad para tratamiento de la lesión cerebelosa. A su llegada, el examen neurológico mostró al paciente despierto, alerta, con una derivación ventrículo peritoneal funcionante, inestabilidad en la marcha, y con la capacidad de movilizar sus extremidades. Una resonancia magnética cerebral con contraste mostró una lesión quística en el hemisferio cerebeloso derecho, extendiéndose más allá de la línea media, con un nódulo que captó el contraste en su pared (ver Figura 1).

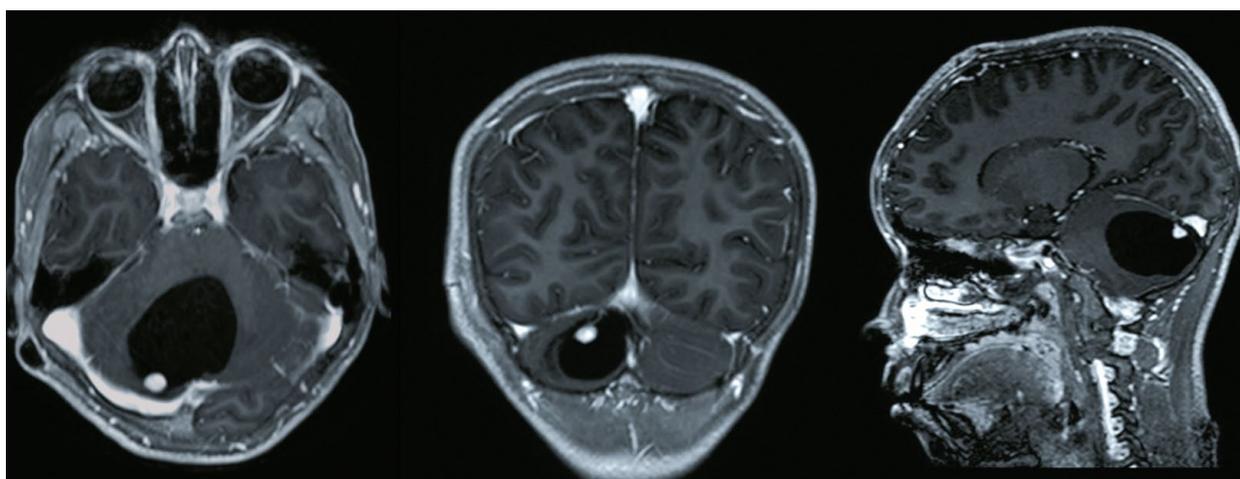


Figura 1. Imagen de resonancia magnética con contraste potenciada en T1 en vistas: axial, coronal y sagital.

Nota: Se evidencia lesión quística en hemisferio cerebeloso derecho que cruza ligeramente la línea media con nódulo mural captador de contraste, además se puede visualizar el reservorio del sistema de derivación ventrículo peritoneal el cual es funcionante.

La primera cirugía que se le realizó fue la derivación ventrículo peritoneal para el tratamiento quirúrgico de la hidrocefalia obstructiva, y posteriormente se le realizó un tratamiento quirúrgico para la lesión tumoral mediante una craneotomía suboccipital derecha y exéresis de la lesión vía transulcal. Durante el intraoperatorio macroscópicamente, se evidenció una lesión nodular roja con cápsula quística transparente, delgada y de difícil resección. Por lo tanto, se realizó resección tumoral y se procede a cierre por planos, paciente pasa posteriormente a unidad de cuidados intensivos. Los cortes histológicos del tumor pueden verse en la Figura 2.

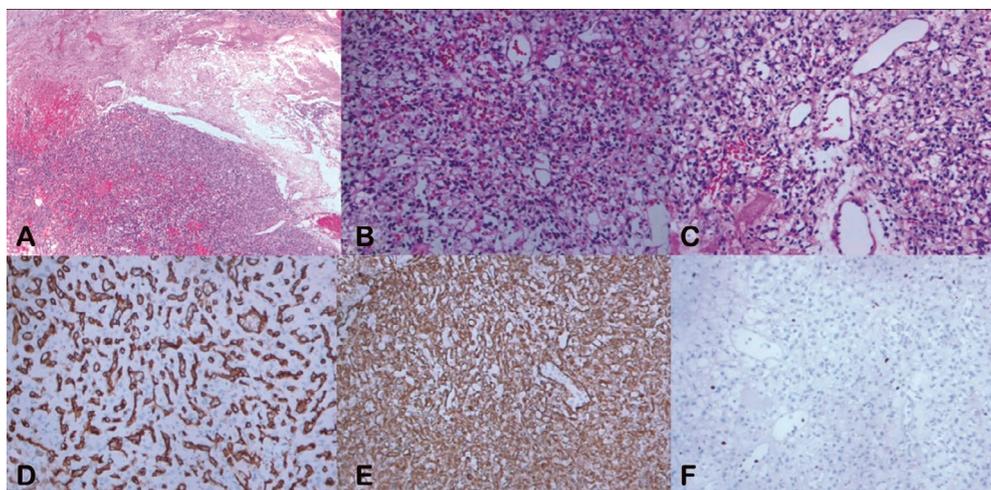


Figura 2. Cortes histológicos del tumor

Nota: A. Tejido tumoral bien delimitado por el parénquima cerebeloso adyacente ubicado en la parte superior esquina derecha (Hematoxilina y eosina, 10X). B. La neoplasia muestra hiperplasia vascular, principalmente capilares con células endoteliales hipertróficas (Hematoxilina y eosina, 20X). C. Tejido tumoral, con abundantes células estromales que muestran citoplasma claro con leve pleomorfismo nuclear (Hematoxilina y eosina, 40X). D. Tinción inmunohistoquímica para CD34, destaca la abundante vasculatura dentro de un hemangioblastoma (40X). E. Inmunotinción difusa para Vimentina, característico del hemangioblastoma (20X). F. La proliferación celular es menor al 2%, como lo demuestra la tinción de inmunohistoquímica para Ki-67 (40X).

El diagnóstico anatomopatológico fue Hemangioblastoma, variante capilar grado I, según la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS). El paciente fue dado de alta al décimo día postoperatorio (ver Figura 3), encontrándose despierto, alerta, sin signos de infección en las heridas operatorias, y con movilidad en sus extremidades. La Escala de Karnofsky al momento del alta fue de 90. No se registró un empeoramiento del cuadro clínico tras la cirugía del hemangioblastoma.

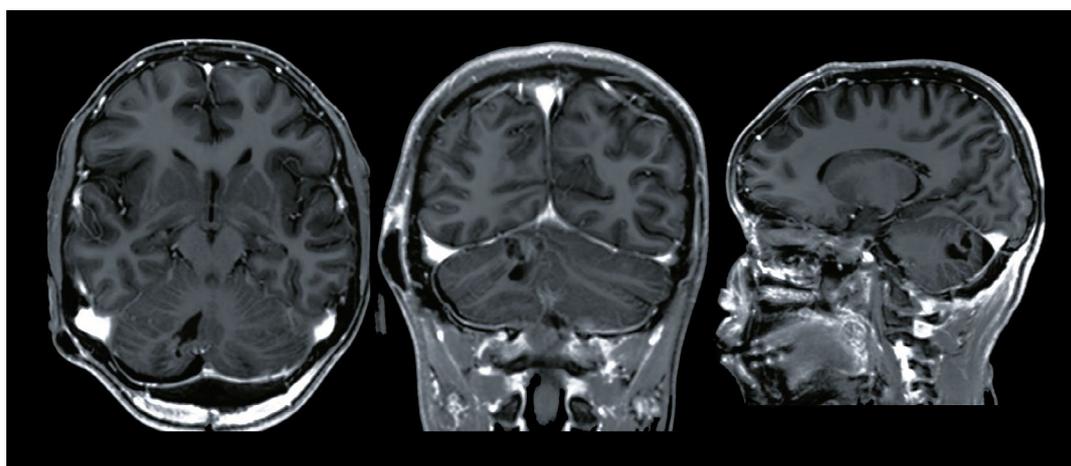


Figura 3. Imagen de resonancia magnética con contraste a los 8 días posterior a la cirugía, en tres vistas: Axial, coronal y sagital.

Nota: Se evidencia lesión quística en hemisferio cerebeloso derecho que cruza ligeramente la línea media con nódulo mural captador de contraste, además se puede visualizar el reservorio del sistema de derivación ventrículo peritoneal el cual es funcional.

DISCUSIÓN

La anticipación genética es un fenómeno genético que explica cómo ciertas enfermedades hereditarias, como la enfermedad de vHL, pueden manifestarse a una edad más temprana y con mayor severidad en generaciones sucesivas, en comparación con generaciones anteriores (4). Este mecanismo podría ser la causa de la presentación temprana y posiblemente más grave de la enfermedad de vHL en el caso clínico presentado. La anticipación genética sugiere que las mutaciones responsables de la enfermedad pueden experimentar modificaciones a través de las generaciones, afectando la expresión y la función de los genes relacionados con la enfermedad de vHL (4).

Por otro lado, un estudio de 181 pacientes sometidos a resección quirúrgica de hemangioblastomas, se logró una resección total en la mayoría, mientras que seis pacientes requirieron una resección subtotal debido a la adhesión del tumor a tejidos adyacentes o su gran tamaño (16). Durante el seguimiento medio de $30,65 \pm 16,68$ meses, 146 obtuvieron un resultado favorable con una mejora de los síntomas preoperatorios. Además, doce pacientes con hemangioblastomas esporádicos presentaron recurrencia tumoral, y diez pacientes con hemangioblastomas asociados a vHL experimentaron progresión a distancia. Seis pacientes fallecieron durante el perioperatorio en un plazo de 30 días (16).

Los pacientes con vHL pueden presentar una variedad de manifestaciones clínicas, incluyendo hemangioblastomas del sistema nervioso central, feocromocitomas, carcinomas de células renales de células claras, quistes renales y pancreáticos, tumores neuroendocrinos pancreáticos y tumores del saco endolinfático (7,10-12). Los feocromocitomas pueden ser la única o inicial manifestación en pacientes pediátricos con la enfermedad de vHL, con manifestación tardía en otros órganos (17).

La enfermedad de vHL es una patología que amerita tratamiento y manejo multidisciplinario. Las principales molestias se deben al efecto de masa producido por los hemangioblastomas, siendo la localización más frecuente a nivel cerebeloso. La resonancia magnética con contraste es el método de elección del diagnóstico y el tratamiento quirúrgico con resección total es actualmente un método seguro curativo y con efectos duraderos.

Conclusión

Este caso resalta la importancia de considerar vHL en pacientes pediátricos con hemangioblastomas, especialmente con antecedentes familiares relevantes, y subraya la eficacia del tratamiento quirúrgico en estos casos. Además, nuestro estudio muestra la necesidad de un enfoque multidisciplinario en el manejo de vHL, dada su naturaleza multiorgánica y manifestaciones clínicas asociadas.

Contribuciones de autoría: Todos los autores son responsables de todos los aspectos del manuscrito.

Fuente de financiamiento: Autofinanciado

Conflicto de interés: Los autores declaran no tener conflictos de interés.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Chittiboina P, Lonser RR. Chapter 10 - Von Hippel-Lindau disease. In: Islam MP, Roach ES, editores. Handbook of Clinical Neurology. 132. Elsevier; 2015. p. 139-56.
- Molino D, Sepe J, Anastasio P, De Santo NG. The history of von Hippel-Lindau disease. *J Nephrol.* 2006;19 Suppl 10:S119-23.
- Tsang SH, Sharma T. Von Hippel-Lindau Disease. In: Tsang SH, Sharma T, editores. Atlas of Inherited Retinal Diseases. Cham: Springer International Publishing; 2018. p. 201-3.
- Aronoff L, Malkin D, van Engelen K, Gallinger B, Wasserman J, Kim RH, et al. Evidence for genetic anticipation in vonHippel-Lindau syndrome. *J Med Genet.* 2018;55(6):395-402. doi: 10.1136/jmedgenet-2017-104882
- Varshney N, Kebede AA, Owusu-Dapaah H, Lather J, Kaushik M, Bhullar JS. A Review of Von Hippel-Lindau Syndrome. *J Kidney Cancer VHL.* 2017;4(3):20-9. doi: 10.15586/jkcvhl.2017.88
- Binderup ML, Galanakis M, Budtz-Jørgensen E, Kosteljanetz M, Luise Bisgaard M. Prevalence, birth incidence, and penetrance of von Hippel-Lindau disease (vHL) in Denmark. *Eur J Hum Genet.* 2017;25(3):301-7. doi: 10.1038/ejhg.2016.173
- Findeis-Hosey JJ, McMahon KQ, Findeis SK. Von Hippel-Lindau Disease. *Journal of pediatric genetics.* 2016;5(2):116-23. doi: 10.1055/s-0036-1579757
- 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(1):82-94. doi: 10.3171/jns.2003.98.1.0082
- Wang Q, Cheng J, Zhang W, Ju Y. Spontaneous massive intracystic hemorrhage due to cystic hemangioblastoma in a pediatric patient. *Br J Neurosurg.* 2023;37(4):779-80. doi: 10.1080/02688697.2019.1639618
- Ammerman JM, Lonser RR, Dambrosia J, Butman JA, Oldfield EH. Long-term natural history of hemangioblastomas in patients with von Hippel-Lindau disease: implications for treatment. *J Neurosurg.* 2006;105(2):248-55. doi: 10.3171/jns.2006.105.2.248
- Cheng J, Liu W, Hui X, Zhang S, Ju Y. Pediatric central nervous system hemangioblastomas: different from adult forms? A retrospective series of 25 cases. *Acta Neurochir (Wien).* 2017;159(9):1603-11. doi: 10.1007/s00701-017-3275-0
- Klingler JH, Gläsker S, Bausch B, Urbach H, Krauss T, Jilg CA, et al. Hemangioblastoma and von Hippel-Lindau disease: genetic background, spectrum of disease, and neurosurgical treatment. *Childs Nerv Syst.* 2020 Oct;36(10):2537-52. doi: 10.1007/s00381-020-04712-5
- Sun L, Liu H, Li W, Jiang L, Tian C, Wang X, et al. CT and MRI Features of a Solid Hemangioblastoma of Cerebellar Vermis in a Child: A Case Report. *J Pediatr Neuroradiol.* 2015;04(01):019-24. doi: 10.1055/s-0035-1564662
- Vougioukas VI, Gläsker S, Hubbe U, Berlis A, Omran H, Neumann HP, Van Velthoven V. Surgical treatment of hemangioblastomas of the central nervous system in pediatric patients. *Childs Nerv Syst.* 2006;22(9):1149-53. doi: 10.1007/s00381-005-0018-y
- Sun Z, Yuan D, Sun Y, Yan P, Zuo H. Surgical resection of cerebellar hemangioblastoma with enhanced wall thickness: A report of two cases. *Oncol Lett.* 2015;9(4):1597-1599. doi: 10.3892/ol.2015.2951
- Wang Q, Meng S, Cheng J, Zhang S, Ju Y, Fang Y, et al. Central nervous system hemangioblastomas: An age-stratified analysis. *Clin Neurol Neurosurg.* 2020;199:106281. doi: 10.1016/j.clineuro.2020.106281
- Yang B, Li Z, Wang Y, Zhang C, Zhang Z, Zhang X. Central Nervous System Hemangioblastoma in a Pediatric Patient Associated With Von Hippel-Lindau Disease: A Case Report and Literature Review. *Front Oncol.* 2021;11:683021. doi: 10.3389/fonc.2021.683021