

## Casos Clínicos

# ENFERMEDAD DE VON HIPPEL-LINDAU Y EMBARAZO

Jorge Hasbun H.<sup>1</sup>, Melchor Lemp M.<sup>2</sup>, Julio Nazer H.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Departamento de Obstetricia y Ginecología, <sup>2</sup>Departamento de Neurocirugía, Hospital Clínico Universidad de Chile.

### RESUMEN

La Enfermedad de Von Hippel-Lindau es un síndrome hereditario, autosómico dominante asociado a la mutación de un gen supresor tumoral localizado en cromosoma 3p25-26 que tiene riesgo genético esperado de desarrollar hemangioblastoma múltiple en cerebro, médula y retina, feocromocitoma, carcinoma renal de células claras, tumor del saco endolinfático, quistes renales, pancreáticos, hepáticos, de ligamentos anchos y epidídimo. Se presenta un caso clínico con hemangioblastoma de médula espinal cuyo diagnóstico se hizo en el curso de su primer embarazo. Fue operada del tumor después del parto y desarrolló otro embarazo posteriormente. Se discuten aspectos generales del hemangioblastoma del sistema nervioso central y de otras localizaciones y su relación con el embarazo y el parto. Se comunica la nueva clasificación propuesta del síndrome y los principios del manejo actual.

**PALABRAS CLAVES:** *Enfermedad de Von Hippel-Lindau*

### SUMMARY

Von Hippel-Landau disease is a hereditary syndrome autosomal dominant associated to a suppressor gene mutation in chromosome 3p25-26 with attendant genetic risk of hemangioblastoma formation in the brain, spinal cord and retina, pheochromocytoma, renal cells carcinoma, endolymphatic sac tumours, and renal, pancreatic, hepatic, broad ligament or epididymal cyst. We present a clinical case of espinal hemangioblastoma with diagnosis during the first pregnancy. The tumor was surgical treated after delivery and she developed another pregnancy afterward. We discuss general aspects of hemangioblastoma in Central Nervous System and others localizations and its pregnancy relation. There is a new clasification of syndrome and we discuss the actual management.

**KEY WORDS:** *Von Hippel-Landau disease*

### INTRODUCCIÓN

La enfermedad se debe a un defecto genético: el gen Von Hippel-Lindau (VHL) que actúa como gen "supresor tumoral" y su función es suprimir formación de tumores. En el síndrome la mutación del gen modifica la proteína codificada (pVHL) inhibiendo el rol supresor tumoral y su consecuencia es angiogénesis, vascularización de alto grado y formación de tumores. La mutación está en el brazo corto del cromosoma 3p25-26 y el portador

tiene gran predisposición a desarrollar tumores en diferentes órganos en cualquier etapa de la vida.

La enfermedad se hereda en forma autosómica dominante con alta penetrancia y con expresividad clínica variable, así todos los individuos afectados desarrollan la enfermedad con distintos grados de severidad. Con un padre portador hay un 50% de riesgo de tener un hijo enfermo, siendo este riesgo igual para cada gestación.

Clínicamente se caracteriza por una variedad de tumores vascularizados, benignos y malignos

en diferentes órganos: hemangioblastoma del sistema nervioso central (SNC), hemangioblastoma de retina, carcinoma de células claras en riñón, feocromocitoma, tumor pancreático neuroendocrino, tumor del saco endolinfático, quistes renales, quistes hepáticos, adenoma quístico en epidídimo y ligamentos anchos.

Su descubrimiento se debe a Eugen Von Hippel que en 1895 describió la angiomatosis retinal congénita; posteriormente en 1926, Arvin Lindau enlazó los componentes retinal, cerebral y visceral en una sola entidad con altas morbilidad y mortalidad (1).

En la última década, la identificación del gen VHL y de las funciones de la proteína VHL han establecido un modelo de como la mutación induce tumores altamente vascularizados. Así, la inactivación de la proteína VHL por la mutación permite la sobreexpresión del factor de crecimiento vascular endotelial, del factor hipoxia-inducible, del factor de transformación del crecimiento y de la eritropoietina, alterando la matriz extracelular, la diferenciación y el control del ciclo celular y sus consecuencias son angiogénesis y formación de tumor (2).

Por su baja incidencia, 1 en 36.000 nacidos vivos, ha sido secularmente subestimada, pero los avances actuales en la comprensión biológica de la enfermedad y en el tratamiento quirúrgico de sus complicaciones viscerales, especialmente del

hemangioblastoma del SNC y una nueva localización en ese sistema como el tumor del saco endolinfático (3), han generado abundante información que ha definido su importancia como enfermedad hereditaria predisponente de cáncer y ha modificado su manejo clínico.

Hay escasa información de su relación con embarazo y el objetivo de esta comunicación es describir un caso con diagnóstico en la gestación, el tratamiento, la evolución y discutir aspectos del manejo.

**CASO CLÍNICO**

Primigesta de 25 años, con antecedente familiar del síndrome (Figura 1), cursando la semana 30 inicia cuadro caracterizado por disminución de fuerza y sensibilidad en pierna izquierda, dolor en rodilla derecha, disestesia bilateral y atrofia muscular de pierna izquierda. Sin alteración esfinteriana. Examen físico general y cardiovascular normal. El examen neurológico demostró Larmitte (+), espasticidad leve, hiperreflexia e hiperalgia extremidad inferior izquierda. La resonancia nuclear magnética (RNM) mostró imágenes compatibles con tumor medular en C6-C7, infiltrante con extensión entre C4 y T10, con cavidad siringomiélica entre C2 y T10.

Evolucionó con discreto aumento de la sintomatología.

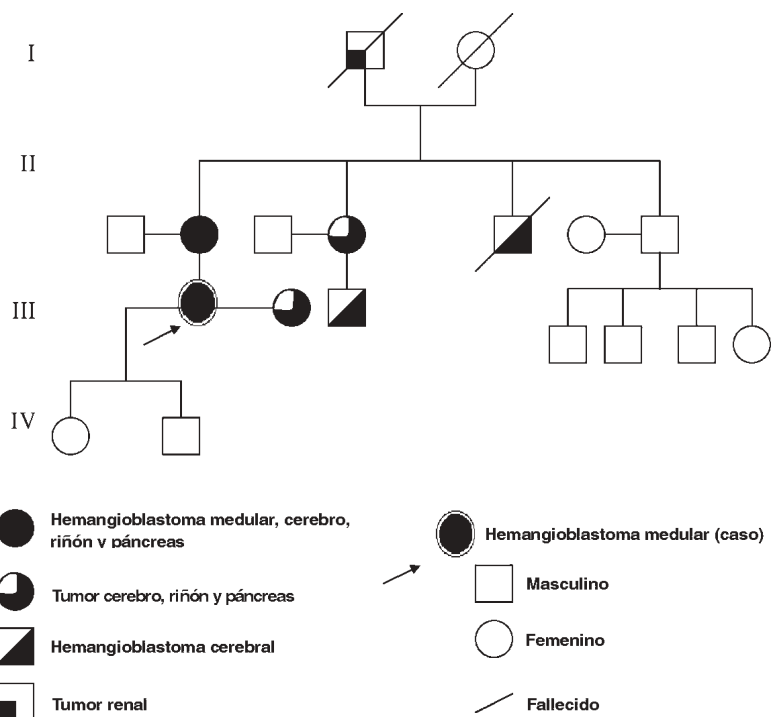


Figura 1. Árbol genealógico de la familia con síndrome Von Hippel - Lindau.

matología neurológica y parto vaginal seis semanas después del diagnóstico de recién nacido sano de 3.590 gramos, masculino, Apgar 5-9.

Es intervenida a los seis meses efectuándose la resección parcial de tumor intrarraquídeo C6-7, ya que por la cuantía del sangrado y la pérdida del límite con tejido sano se detuvo la intervención. La evolución postoperatoria es sin incidentes con alta al 5º día. El informe anatómo-patológico confirma proliferación neoplásica con múltiples espacios vasculares de tipo capilar, delimitados por tabiques endoteliales, células intersticiales y vasos de mayor calibre de pared gruesa y hialinizada, efectuando el diagnóstico de hemangiioendoteloma. En el control postoperatorio hay mejoría sintomática, con menor fuerza en pierna izquierda e hiperreflexia global, sin compromiso motor. La RNM informa resección subtotal de lesión medular, permaneciendo el tumor con tamaño estabilizado en controles posteriores.

Tiene un segundo embarazo al año siguiente, cursando con hiperemesis gravídica en el primer trimestre y colestasis moderada en el tercero. Evoluciona con estabilidad neurológica. Los exámenes de rutina, ecografías, Doppler materno-fetal, fueron normales con crecimiento fetal en percentil 40. En la semana 40 presenta rotura prematura de las membranas y se decide operación cesárea bajo anestesia general. Se obtiene recién nacido sano, masculino, 3.420 gramos, Apgar 8-9. Evoluciona con puerperio fisiológico, sin cambios neurológicos.

## DISCUSIÓN

El diagnóstico clínico se plantea en un paciente con antecedente familiar positivo en el que se encuentra una de las lesiones descritas, o en un paciente sin historia familiar, pero que presenta dos o más lesiones características. En el caso presentado el diagnóstico se fundamentó en el antecedente familiar de alta penetrancia y gran expresabilidad clínica en tres generaciones (Figura 1), más el cuadro neurológico con diagnóstico de tumor medular por RNM y la confirmación histopatológica. En Chile no se dispone aún del diagnóstico genético molecular, actualmente la paciente y sus hijos están en estudio con envío de muestras al extranjero.

El análisis del árbol genealógico de la familia confirma dos conceptos:

1) La condición hereditaria autosómica dominante de la enfermedad: el abuelo materno afectado tuvo 4 hijos, 3 afectados (75%) y 1 aparentemente sano (25%) y el que a su vez tiene 4 hijos

aparentemente sanos, a confirmar por el estudio genético molecular. De los 3 hijos afectados, el primero, madre de la paciente, tuvo 2 hijos afectados, 1 con 2 hijos aparentemente sanos y otro sin descendencia. El segundo hijo tiene un hijo afectado. El tercero afectado falleció a los 21 años debido a su enfermedad. Como la enfermedad se puede manifestar en cualquier etapa de la vida, todos los familiares aparentemente sanos deben estudiarse genéticamente, lo que permite detectar al 100% de los portadores de la mutación.

2) Se comprueba la expresabilidad variable de la enfermedad por el número de órganos comprometidos en los componentes de la familia: el abuelo materno tuvo compromiso único del riñón. Un tío y un primo maternos tienen sólo hemangioblastoma cerebral, nuestra paciente tiene sólo tumor medular; una tía y la hermana de ella tienen tumor en cerebro, riñón y páncreas y la madre de la paciente, que es la más afectada, tiene hemangioblastoma medular, cerebral, tumor en riñón y páncreas.

El hemangioblastoma del SNC es la lesión más frecuente y temprana en el síndrome (4), pudiendo ser único o múltiple con predilección regional de cerebelo (75%), médula espinal (25%) preferentemente dorsal (61%) o cervical (29%) y tronco cerebral. Pese a ser un tumor benigno y de crecimiento lento, su evolución es impredecible, tiene riesgo de hemorragia, su acceso quirúrgico puede ser difícil y es la principal causa de morbilidad y mortalidad del síndrome. En su evolución el tumor tiene alternadamente fases de crecimiento con fases quiescentes a veces prolongadas, pero las formas de predominio quístico pueden crecer más rápido con sintomatología neurológica más precoz (4, 5).

Macroscópicamente presenta cuatro variedades, quiste único de hasta 7 cm con líquido xantocrómico, nódulo denso intramural, tumor sólido con o sin quistes en su interior y quistes simples pequeños (3), características que son importantes en la interpretación diagnóstica de la RNM (6). En la histopatología hay células estromales distribuidas en una red capilar telangiectásica con núcleos hiperromáticos y atipias, sin actividad mitótica.

Los síntomas clínicos dependen de la ubicación del hemangioblastoma: en los infratentoriales hay cefalea, vómito, vértigo y ataxia, en el hemangioblastoma espinal hay dolor, disfunción vesical e intestinal, parestesias, pérdida sensorial y motora de extremidades y en lesión de tronco hay hipotensión ortostática. El 20% tienen producción tumoral de eritropoietina y presentan policitemia.

El tratamiento es quirúrgico (7), con buen pronóstico documentado y con mejoría neurológica como ocurrió en la paciente, sin embargo, la gran vascularización del tumor impidió su resección completa. Esto determina vigilancia neurorradiológica anual porque se asocia a recurrencia en 20% de los casos y puede requerir nuevas intervenciones. En tumores de gran tamaño (multifocales) se han propuesto terapias complementarias o alternativas como embolización preoperatoria con nuevas técnicas endovasculares o radioterapia estereotáxica.

Dado el avance actual de la genética molecular es posible el diagnóstico de nuevos casos en mujeres en edad fértil y el embarazo puede cursar con la enfermedad conocida previamente o ser concomitante con el primer episodio neurológico, como en el caso presentado. El embarazo puede favorecer una evolución más rápida por los efectos de la mayor volemia materna sobre el crecimiento vascular y la influencia hormonal sobre el tejido neoplásico mismo ya que tiene receptores de progesterona y se han descrito complicaciones agudas (hemorragia local, herniación de cerebelo, hipertensión endocraneana) (8,9,10).

Durante el trabajo de parto puede haber alza de presión arterial y de la presión cerebral del líquido céfalo-raquídeo, especialmente durante el período expulsivo, con riesgo de hemorragia por

rotura del tumor o quiste medular muy vascularizado, razones que hacen recomendable el parto por cesárea bajo anestesia general, evitando además la punción espinal para anestesia regional (11,12), conducta asumida en el segundo nacimiento. En el primer parto puede plantearse que hubo un riesgo evitable, ya que el compromiso tumoral incluía hasta T10, que afortunadamente no se concretó en una complicación.

Un resumen de los elementos clínicos en sus localizaciones más frecuentes y que pueden orientar al obstetra a un diagnóstico y manejo oportuno previniendo complicaciones se presenta en la Tabla I.

El hemangioblastoma retinal puede aparecer en la infancia y ser la primera manifestación de la enfermedad (13). La mayoría son angiomas periféricos, pero 15% están en el disco óptico, pueden ser múltiples y bilaterales e histológicamente son iguales a los descritos en el SNC. Inicialmente hay pérdida de la agudeza visual, pero sin detección ni tratamiento precoz evoluciona a desprendimiento de retina, hemorragia, glaucoma, catarata y ceguera. El diagnóstico se hace con examen de fondo de ojo, examen directo y angiografía; el tratamiento es con coagulación láser del angioma.

Feocromocitoma o tumor de células cromati-

**Tabla I**  
**CARACTERÍSTICAS DE LOS TUMORES EN SÍNDROME VON HIPPEL-LINDAU**

	<i>Frecuencia</i>	<i>Ubicación</i>	<i>Síntomas y signos</i>	<i>Método diagnóstico</i>	<i>Terapia</i>
Hemangioblastoma del SNC	80%	Cerebro, médula, tronco cerebral	Neurológicos variables según ubicación (Ver texto )	RNM	Resección neuroquirúrgica
Hemangioblastoma de retina	50%	Angioma retinal periférico, disco óptico	Pérdida de visión, ceguera Desprendimiento retina (Ver texto )	Fondo de ojo Angiografía	Coagulación laser. Crioterapia
Feocromocitoma	10-20%	Suprarrenal bilateral, ganglioma extra-adrenal	Hipertensión, palpitaciones, sudoración	Normetanefrina plasmática, Excreción de meta-nefrina /24 horas	Resección laparoscópica
Carcinoma renal de células claras	30-60%	Bilaterales	Asintomático, hallazgo incidental	US-RNM	Crioablación Nefrectomía
Tumor de saco endolinfático	11%	Laberinto, hueso temporal, peñasco	Pérdida de la audición Sordera. (Ver texto)	RNM,Scanner Angiografía	Resección quirúrgica
Tumor pancreático	60%	Quiste simple aislado, o neuroendocrino multifocal	Dolor abdominal, ictericia obstructiva	US	Resección quirúrgica

finas, tiene una incidencia en el síndrome de 10 a 20%, pero hay familias en que afecta al 90% de sus miembros (14). Pueden ser bilateral o ganglioma extraadrenal o con un componente en la silla turca. Clínicamente se presenta con palpitaciones, taquicardia, crisis de sudoración e hipertensión. El diagnóstico es por medio de test bioquímico de alta sensibilidad y especificidad (medición de normetanefrina plasmática o excreción de metanefrina en orina de 24 horas) y el diagnóstico radiológico es con RNM complementada con cintigrafía. El tratamiento es por cirugía laparoscópica.

El tumor del saco endolinfático es una adenocarcinoma papilar epitelial con estroma muy vascularizado que se origina en la duramadre del peñasco y que en su crecimiento destruye el hueso temporal (15). Clínicamente se manifiesta por pérdida progresiva de la audición, tinitus, vértigo, parálisis facial, parálisis de cuerdas vocales e invasión tumoral local. El diagnóstico es por imágenes (Scanner, RNM y Angiografía). La RNM sistemática del hueso temporal en pacientes con síndrome VHL demuestra que el 11% tienen este tumor y esta asociación ha sido confirmada con estudios moleculares (3). La detección temprana de lesiones más pequeñas facilita la cirugía y la preservación de la audición.

El diagnóstico genético molecular, disponible en algunos centros, detecta la mutación en el 100% de los afectados y el riesgo hereditario en la descendencia de un enfermo es del 50%. Los métodos moleculares son la secuenciación (análisis de secuencia) que detecta el 75% de las mutaciones puntuales en los tres exones del gen y el Southern Blot Analysis que detecta deleciones parciales o completas en un segmento génico (28% del total de mutaciones) (16).

Relación fenotipo-genotipo (Tabla II): en su expresión clínica tiene gran variabilidad intrafamiliar como lo demuestra el caso clínico, pero con el conocimiento molecular del tipo de mutación y el agrupamiento fenotípico, se ha propuesto una

clasificación en subtipos (2,16), dependiendo si hay o no riesgo de feocromocitoma o carcinoma de células renales: VHL Tipo 1, sin riesgo de feocromocitoma, VHL Tipo 2, tiene riesgo de hemangioblastoma y feocromocitoma, con bajo riesgo (Tipo 2 A) o alto riesgo (Tipo 2 B) de carcinoma de células renales y tumor pancreático. El tipo 2 C identifica el riesgo de feocromocitoma aislado.

El diagnóstico genético molecular disponible hoy en clínica, ha aportado la confirmación en los enfermos de la mutación del gen VHL, la pesquisa de los portadores de la mutación entre sus familiares y la selección de portadores aún sin tumor para vigilancia específica. Secundariamente puede tener valor en el diagnóstico prenatal y en el consejo genético.

El manejo es multidisciplinario y orientado a la evaluación específica en la paciente de cada órgano susceptible, por historia médica, examen físico y estudio por imágenes. Se recomienda examen oftalmológico precoz (5 años), examen anual por imágenes del SNC (scanner, RNM), incluyendo médula espinal; audiometría, RNM y scanner si hay hipoacusia; monitoreo de presión arterial y determinación de metanefrina si hay hipertensión. Los antecedentes clínicos familiares asociados a la información específica del genotipo pueden ser predictivos del riesgo de carcinoma renal de células claras y de feocromocitoma. La exclusión de los familiares sin riesgo de VHL mediante el diagnóstico genético, evita en ellos la necesidad de este seguimiento.

Desde el punto de vista obstétrico no hay contraindicación para embarazo, idealmente en portadoras de la mutación que no han desarrollado aún el síndrome o en enfermas que han sido adecuadamente tratadas en las cuáles aparentemente no habría complicaciones perinatales (8) y el nacimiento puede ser manejado con los criterios tradicionales. En las enfermas con lesión tumoral del SNC, retina o feocromocitoma concomitantes con

**Tabla II**  
**CLASIFICACIÓN ENFERMEDAD VON HIPPEL-LINDAU**

<i>Tumor</i>	<i>Tipo 1</i>	<i>Tipo 2A</i>	<i>Tipo 2B</i>	<i>Tipo 2C</i>
Feocromocitoma	-	+	+	+
Hemangioblastoma SNC	+	+	+	-
Hemangioblastoma Retinal	+	+	+	-
Tumor saco endolinfático	+	+	+	-
Carcinoma celulas renales	+	-	+	-
Tumor pancreático	+	-	+	-

embarazo, la vía recomendable de parto es la cesárea. En la prevención de embarazo está contraindicado en estas pacientes el uso de terapia hormonal porque se sospecha un efecto estimulante sobre el crecimiento del tumor (17).

## BIBLIOGRAFÍA

- Melmon KL, Rosen SW. Lindau's disease. Review of the literature and study of a large kindred. *Am J Med* 1964; 36: 595-617.
- Sims K. Von Hippel-Lindau disease: gene to bedside. *Current Opinion in Neurology* 2001; 695-703.
- Richard S, David P, Marsot-Dupush K, Giraud S, Bérout C, Reshe F. Central nervous hemangioblastomas, endolymphatic sac tumors, and Von Hippel-Lindau disease. *Neurosurgery Rev* 2000; 23: 1-22.
- 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: 82-94.
- Conway J, Chou D, Clatterbuck R, Brem H, Long MD, Rigamonti D. Hemangioblastomas of the Central Nervous System in Von Hippel-Lindau Syndrome and Sporadic Disease. *Neurosurgery* 2001; 48: 55-63.
- Chu B CH, Terae S, Hida K, Furukawa M, Abe S, Miyasaka K. MR Findings in Spinal Hemangioblastoma: Correlation with Symptoms and with Angiographic and Surgical Findings. *Am J Neuroradiol* 2001; 22: 206-217.
- Lonser RR, Weil RJ, Wanebo JE, DeVroom HL, Oldfield EH. Surgical management of spinal cord hemangioblastomas in patients with Von Hippel-Lindau disease. *J Neurosurg* 2003; 98: 106-116.
- Grimbert P, Chauveau D, Remy SR, Grunfelds JP. Pregnancy in Von Hippel-Lindau Disease. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 180: 110-111.
- Othame IS, Shield C, Singh A, Shield J, Goldman W. Postpartum cerebellar herniation in Von Hippel-Lindau syndrome. *Am J Ophthalmol* 1999; 128: 387-89.
- Oggasawara KK, Oggasawara EM, Hirata G. Pregnancy complicated by Von Hippel-Lindau Disease. *Obstet Gynecol* 1995; 85: 829-31.
- Monge E, Botella M, Rueda ML, Navia J. Anesthesia for cesarean section in a patient with Von Hippel-Lindau disease. *Rev Esp Anesthesiol Reanim* 2003; 50: 113-14.
- Berl M, Dubois L, Belkacem H, Dailland P, Carli P. Von Hippel-Lindau disease and obstetric anesthesia: 3 cases report. *Ann Fr Anesth Reanim* 2003; 22: 359-62.
- Wittebol-Post D, Hes FJ, Lips CJM. The eye in Von Hippel-Lindau disease. Long-term follow-up of screening and treatment: recommendations. *J Internal Med* 1998; 243: 555-61.
- Pacak K, Linehan M, Eisenhofer G, Walther McClellan M, Goldstein D. Recent Advances in Genetics, Diagnosis, Localization, and Treatment of Pheocromocytoma. *Ann Intern Med* 2001; 134: 315-29.
- Megerian C, Mc Kenna M, Nuss R, Maniglia A, Ojemann RG, Pilch BZ *et al.* Endolymphatic Sac Tumors: Histopathologic Confirmation, Clinical Characterization, and Implication in Von Hippel-Lindau Disease. *Laryngoscope* 1995; 105: 801-08.
- Schimke RN, Collin D, Stolle CA. Von Hippel-Landau Syndrome. In: *GeneClinics: clinical genetic information resource*; [www.geneclinics.org/profiles/vhl](http://www.geneclinics.org/profiles/vhl). Updated 1 Dic 2004.
- Brown DF, Dababo MA, Hladik CL, Eagan KP, White CL III, Rushing EJ. Hormone receptor immunoreactivity in hemangioblastomas and clear cell renal cell carcinomas. *Mod Pathol* 1998; 11:55-59.