

REVISIÓN RADIOLÓGICA *ORGAN-SYSTEM* Y CORRELACIÓN ANATOMOPATOLÓGICA DE LAS MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE LA ENFERMEDAD DE VON-HIPPEL-LINDAU

Laura López Vendrell¹, David Durany¹, Juan Carlos Quintero¹, Teresa Serrano², Dariela Ayquipa²,
Karina Gordillo¹, Aleix Jareño¹, Mario Pagès¹

¹Servicio de Radiodiagnóstico, Hospital Universitari de Bellvitge, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona

²Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Universitari de Bellvitge, L'Hospitalet del Llobregat, Barcelona

OBJETIVO DOCENTE

Revisar las manifestaciones clínicas y los hallazgos radiológicos de la Enfermedad de Von Hippel-Lindau (VHL)

Realizar correlación anatomopatológica de las lesiones y manifestaciones típicas descritas

REVISIÓN DEL TEMA

EPIDEMIOLOGÍA

La Enfermedad de Von Hippel Lindau (VHL) es una enfermedad tumoral hereditaria poco frecuente que condiciona el desarrollo multiorgánico de neoplasias benignas y malignas.

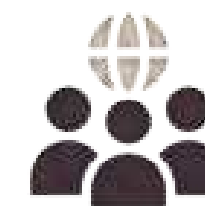
Prevalencia 1/ 35.000-50.000

Autosómica dominante

- 80% hereditaria
- 20% de novo

Elevada penetrancia (90% de los pacientes presentan síntomas a los 65 años)

Edad media de diagnóstico del primer tumor a los 26 años (rango variable)



REVISIÓN DEL TEMA

EPIDEMIOLOGÍA

PATOGENIA MOLECULAR



Mutación en el gen VHL - Brazo corto del cromosoma 3 - 3p25-26

Gen supresor de tumores - Regula rutas de carcinogénesis



Alteración del gen VHL



Activación de genes inducibles por
hipoxia y factores inductores vasculares
(VEGF, PDGF...)



Aumento de la angiogénesis



Tumores de naturaleza
hipervascular

REVISIÓN DEL TEMA

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

SISTEMA NERVIOSO CENTRAL (SNC)***

Hemangioblastomas del sistema nervioso central (HBsnc)

CABEZA Y CUELLO

Tumores de saco endolinfático

PÁNCREAS

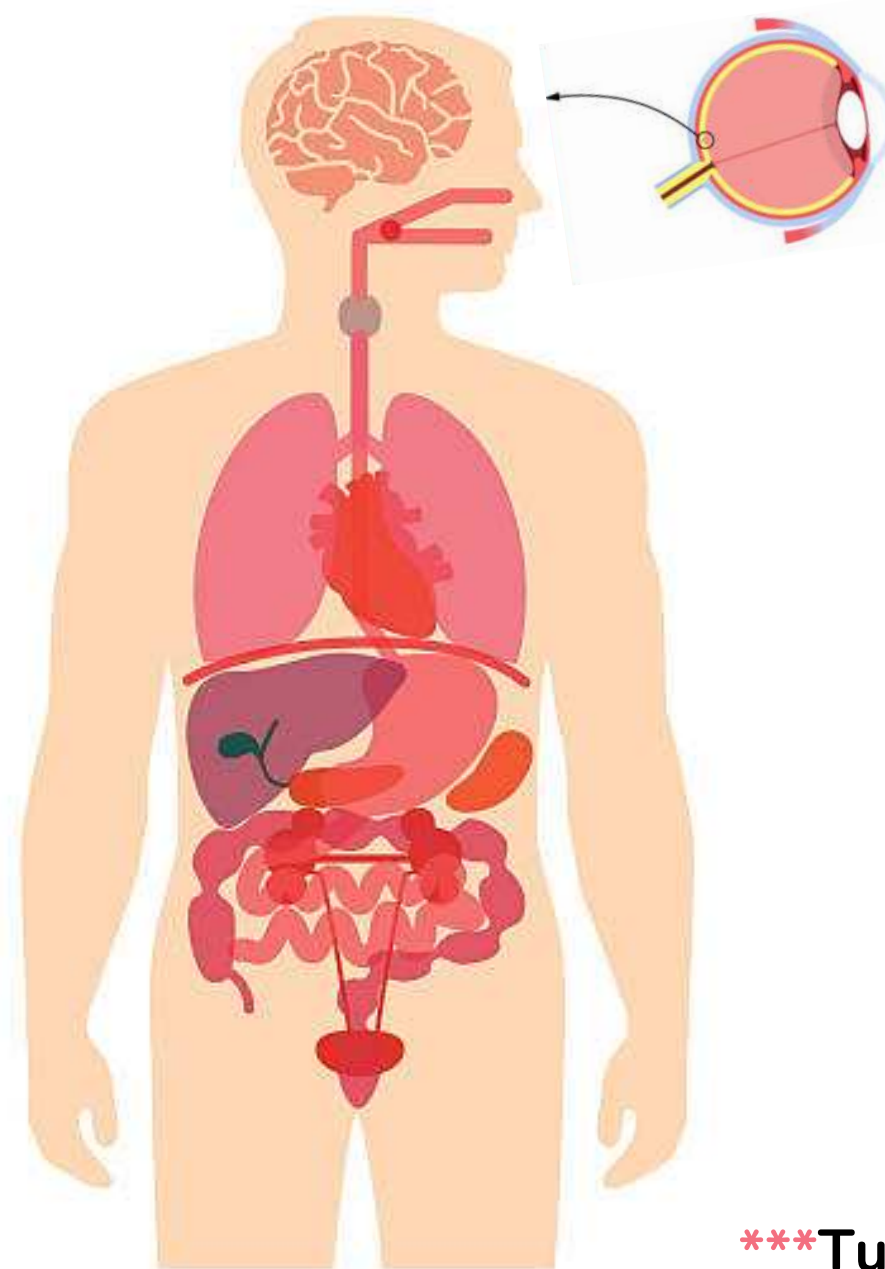
Quistes pancreáticos

Cistoadenoma seroso

Tumor neuroendocrino (TNE)

GLÁNDULA SUPRARRENAL

Feocromocitoma



RETINA***

Hemangioblastomas retinianos (HBr)

RIÑÓN

Quistes renales

Carcinoma renal de células claras (RCC)

SISTEMA REPRODUCTIVO

Quistes de epidídimo

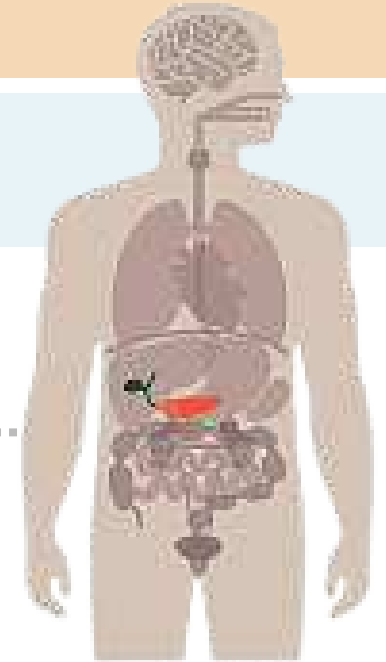
Cistoadenoma papilar de epidídimo

Cistoadenoma del ligamento ancho

***Tumores prototípicos de la Enfermedad de VHL

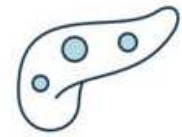
REVISIÓN DEL TEMA

MANIFESTACIONES PANCREÁTICAS



EPIDEMIOLOGÍA

MANIFESTACIONES



QUISTES PANCREÁTICOS

Afectan **42%** de los pacientes con
Enfermedad de VHL

Múltiples
Asintomáticos*



CISTOADENOMA SEROSO

Afectan **11%** de los pacientes con
Enfermedad de VHL

Lesiones multiquísticas bien delimitadas con
septos fibrosos delgados
Asintomáticos*

*Excepto estadios avanzados (insuficiencia pancreática, diabetes, dolor abdominal...)



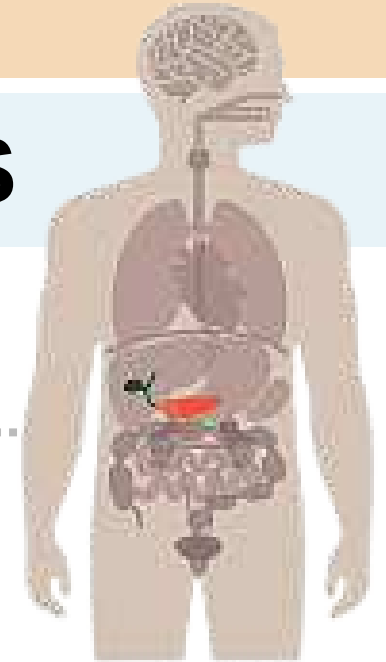
TUMOR NEUROENDOCRINO (TNE)

Afectan **15%** de los pacientes con
Enfermedad de VHL
Edad media de diagnóstico a los 35 años
Índice de malignidad 8-13%

Más frecuentes en **cabeza pancreática y uncinado**
Multifocales
Asintomáticos, dolor abdominal inespecífico, ictericia,
hemorragia digestiva

REVISIÓN DEL TEMA

MANIFESTACIONES PANCREÁTICAS - HALLAZGOS RADIOLÓGICOS



TOMOGRAFÍA COMPUTERIZADA

RESONANCIA MAGNÉTICA



QUISTES PANCREÁTICOS

Nodulares con paredes finas / sin nódulos
Hipodensos y homogéneos
Sin captación de contraste

T1: Hipointensos
T2: Hiperintensos
Sin captación de contraste



CISTOADENOMA Seroso

Lobulado
Multiquístico
Cicatriz central hipercaptante con
calcificación estrellada (20%)

Componente múltiquístico:

T1: Hipointensos
T2: Hiperintensos

Cicatriz central:

T1: Hipointensa
T2: Hipointensa
T1 c+: realce tardío

No comunica con ducto pancreático



TUMOR NEUROENDOCRINO (TNE)

Hipodensos/isodensos
Marcado realce arterial precoz
Si < 30mm: sólidos y homogéneos
Si > 30mm: heterogéneos (necrosis)

T1: Hipointenso
T2: Hiperintenso
T1 c +: realce precoz
Restricción a la difusión



QUISTE PANCREÁTICO - HALLAZGOS RADIOLOGÍCOS

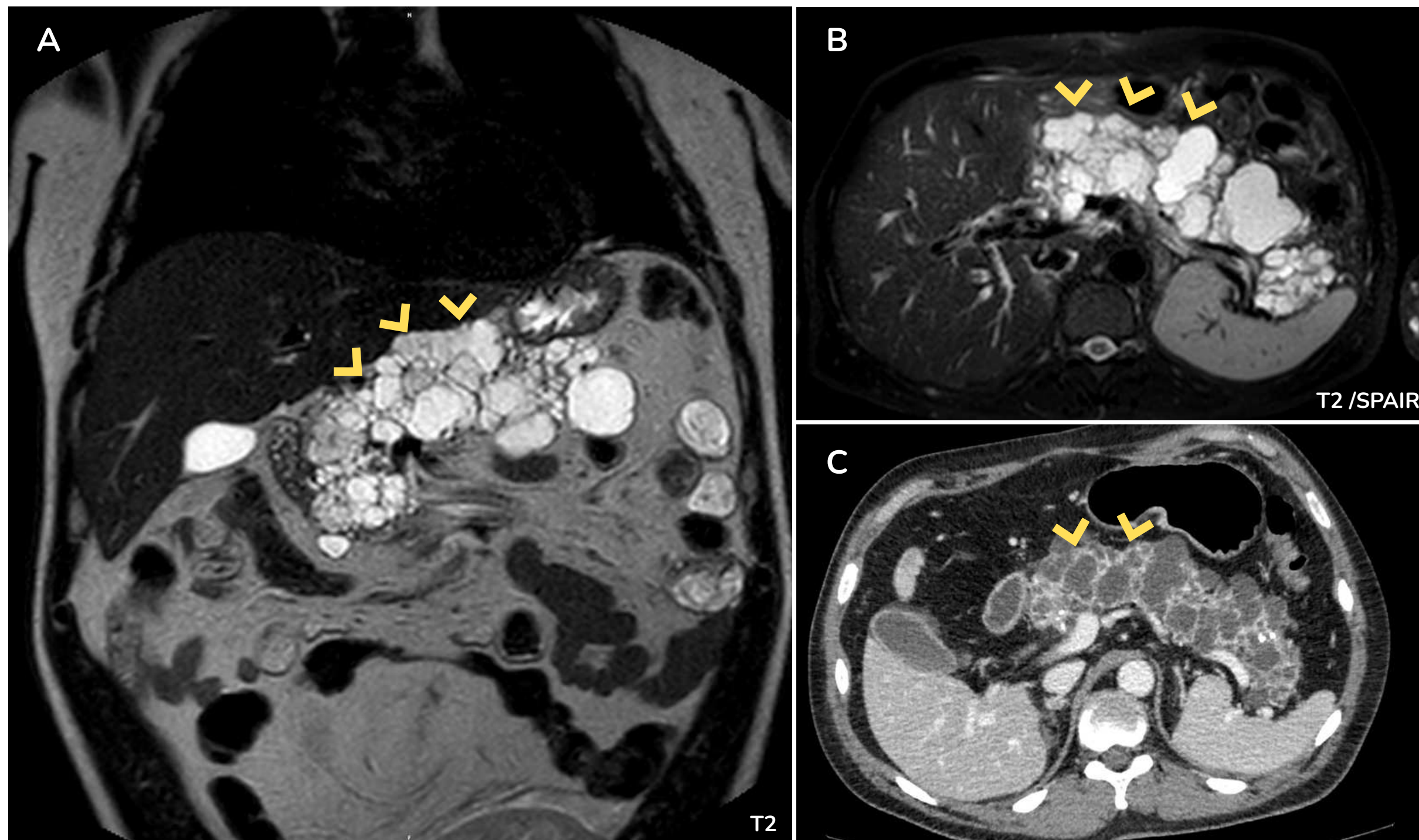


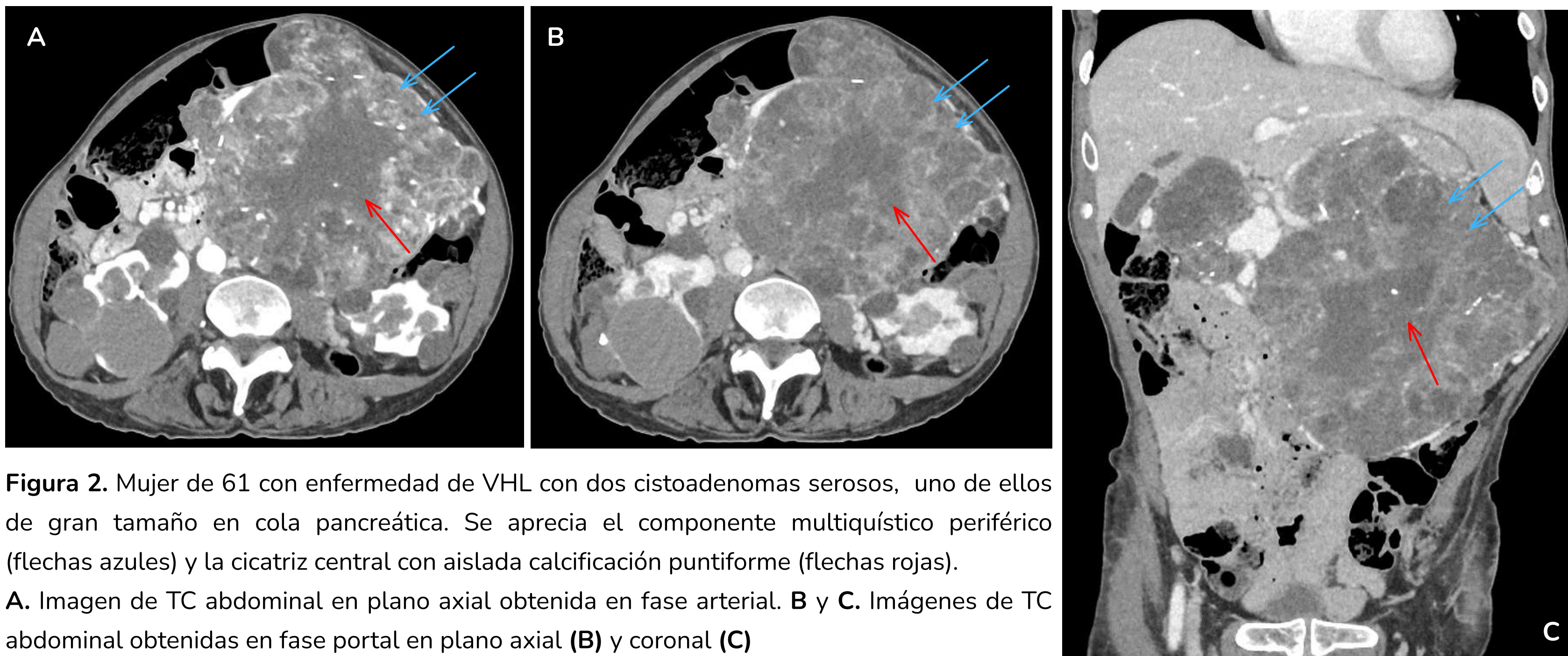
Figura 1. Varón de 43 años con enfermedad de VHL con múltiples lesiones quísticas pancreáticas, de distribución difusa y que sustituyen el parénquima pancreático (cabeza de flechas amarillas).

A y B. Imágenes de RM hepática en plano coronal (A) y axial (B)

C. Imagen de TC abdominal con contraste con adquisición de imagen en fase portal en plano axial



CISTOADENOMA SEROSO - HALLAZGOS RADIOLOGÍCOS





CISTOADENOMA SEROSO - HALLAZGOS RADIOLOGÍCOS

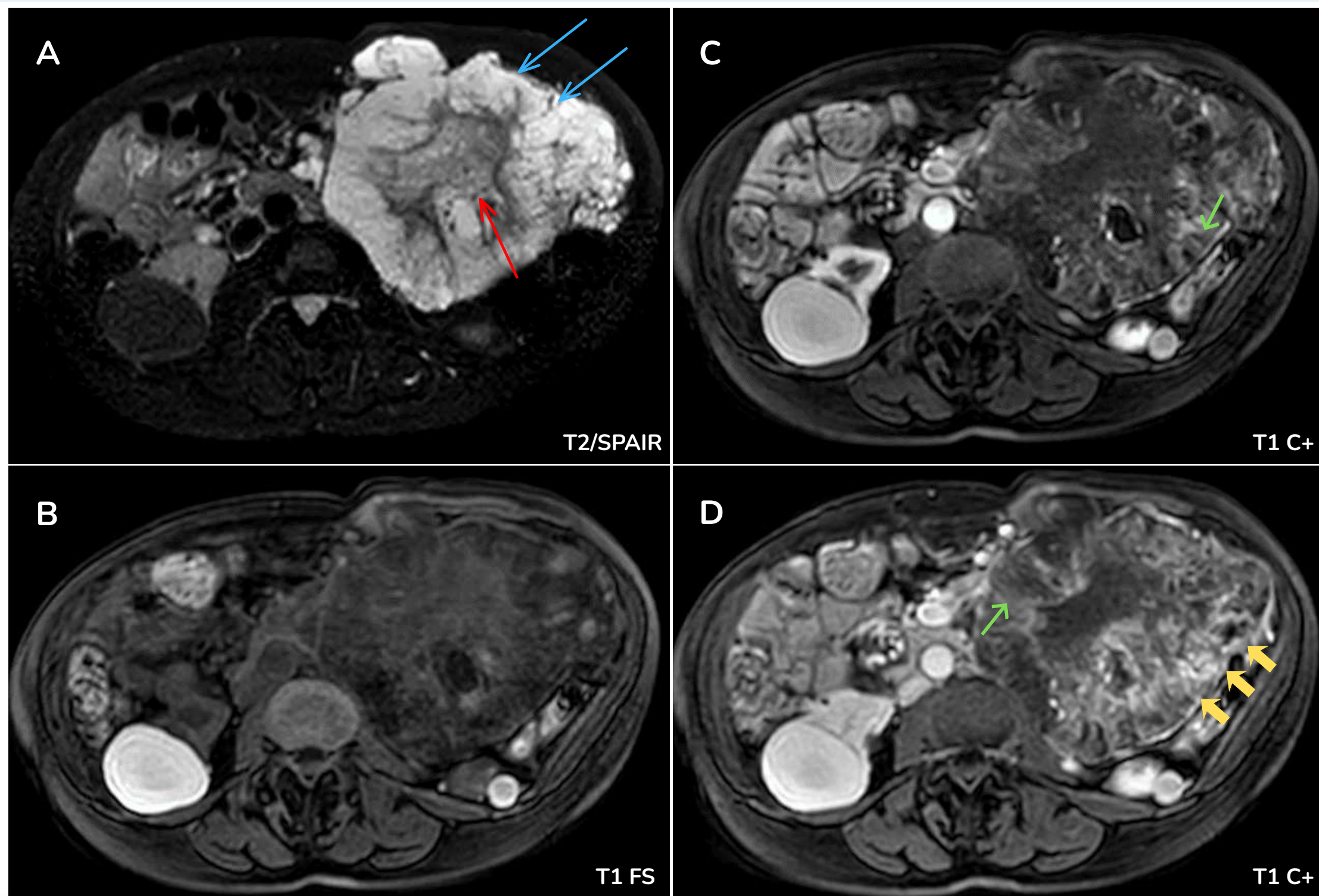


Figura 3. Mujer de 61 con enfermedad de VHL con cistoadenoma seroso en cola pancreática. Imágenes de RM hepática con contraste.

A. Componente multiquístico periférico (flechas azules). Cicatriz central (flechas rojas)

B. Estudio precontraste. **C y D.** Estudio con contraste dinámico. Se aprecia realce progresivo de los septos (flechas verdes) y la periferia (flechas amarillas)



TUMOR NEUROENDOCRINO - HALLAZGOS RADIOLÓGICOS

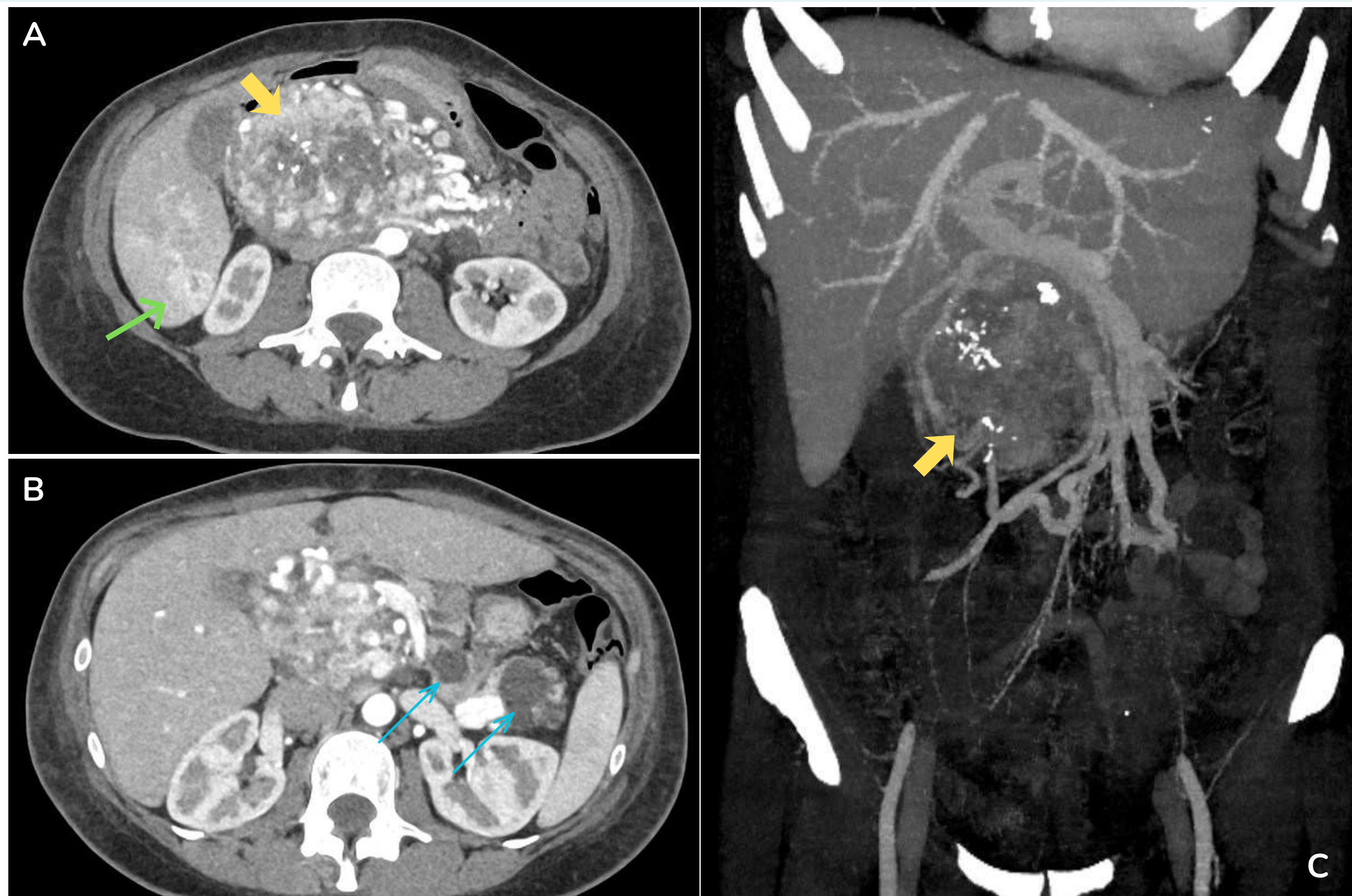


Figura 4. Mujer de 46 años con enfermedad de VHL con voluminoso tumor neuroendocrino de páncreas en cabeza pancreática. Presenta marcada vascularización y captación precoz de contraste (flechas amarillas). Se aprecian dos lesiones en cuerpo y cola pancreática sugestivas de cistoadenomas serosos (flechas azules). Se aprecia lesión hepática hipervascular en s.VI compatible con metástasis asociada (flecha verde).

A y B. Imágenes de TC abdominal con contraste. Adquisición de imágenes en fase arterial en plano axial. C. Imagen de TC abdominal en plano coronal y reconstrucción con MIP para valoración vascular



CORRELACIÓN ANATOMOPATOLÓGICA - Manifestaciones pancreáticas

A

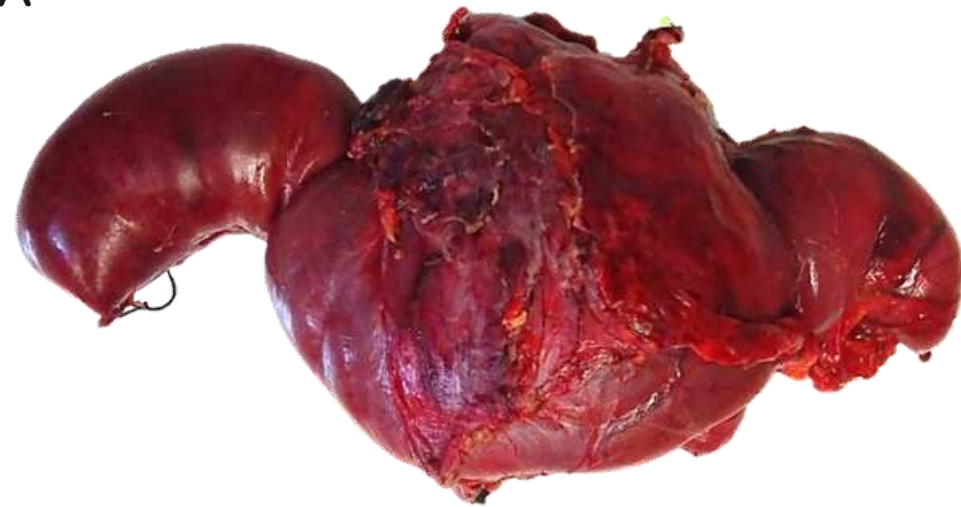


Figura 5. La paciente mencionada en la Figura 4, precisó tratamiento quirúrgico por hemorragia digestiva alta que no se controló con tratamiento conservador, secundaria a sangrado del tumor neuroendocrino de cabeza pancreática que infiltraba duodeno. Se realizó una duodenopancreatectomía cefálica de Whipple.

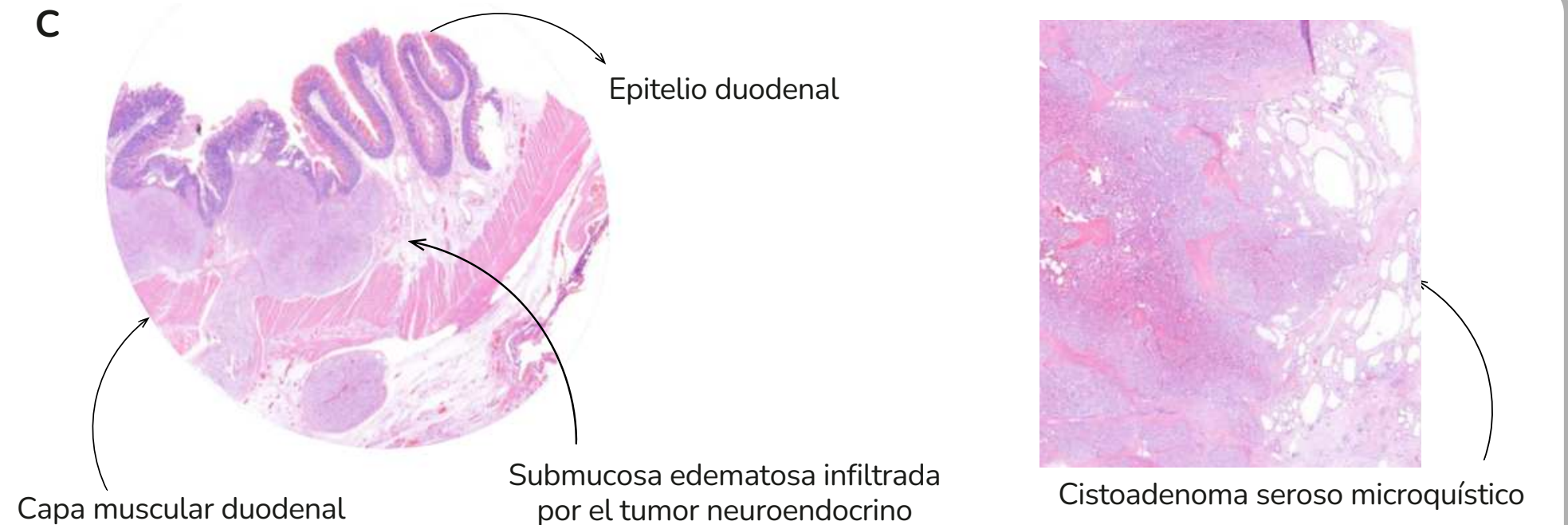
A. Imagen macroscópica de la pieza quirúrgica. Se aprecia tumor neuroendocrino englobando duodeno.

B. Imagen macroscópica donde se aprecia el tumor neuroendocrino infiltrando la mucosa duodenal. Se aprecia también un cistoadenoma seroso asociado (flechas negras). **C.** Imagen microscópica de la pieza quirúrgica (flechas negras)

B

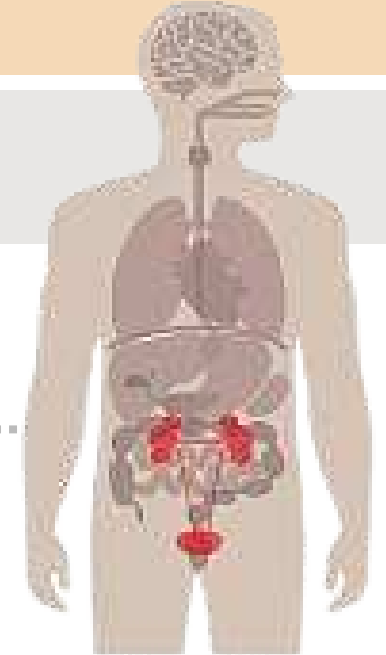


C



REVISIÓN DEL TEMA

MANIFESTACIONES RENALES



EPIDEMIOLOGÍA

MANIFESTACIONES



QUISTES RENALES

Afectan **60%** de los pacientes con
Enfermedad de VHL
Múltiples
Bilaterales

- Quistes simples



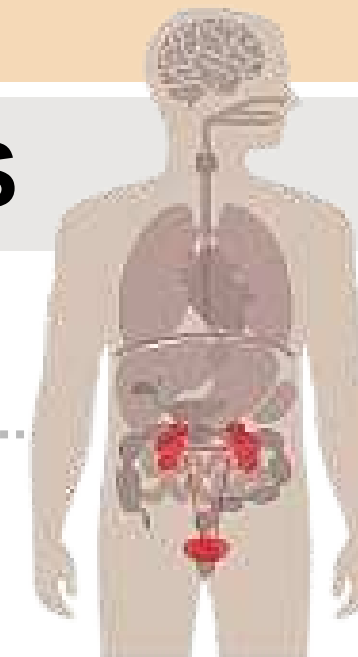
CARCINOMA RENAL DE CÉLULAS CLARAS

Afectan **25-45%** de los pacientes con
Enfermedad de VHL
Edad media de diagnóstico 39 años
Bilateral y/o multifocal

- Lesiones sólidas heterogéneas
- Lesiones quísticas complejas

REVISIÓN DEL TEMA

MANIFESTACIONES RENALES - HALLAZGOS RADIOLÓGICOS



TOMOGRAFÍA COMPUTERIZADA

RESONANCIA MAGNÉTICA



QUISTES RENALES

Lesiones quísticas de aspecto simple:

- Pared delgada de aspecto simple
- Sin nódulos murales
- Sin septos nodulares
- Sin realce

Morfología nodular y homogénea

T1: Hipointensas

T2: Hiperintenso

Sin captación de contraste



CARCINOMA RENAL DE CÉLULAS CLARAS

Lesiones sólidas y heterogéneas

- Marcada captación de contraste en fase arterial (con posible lavado en fase tardía)

Lesiones sólidas y heterogéneas

T1: Hipointensos (focos hiperintensos - hemorragia)

T2: Hiperintensos

Realce heterogéneo intenso y restricción a la difusión

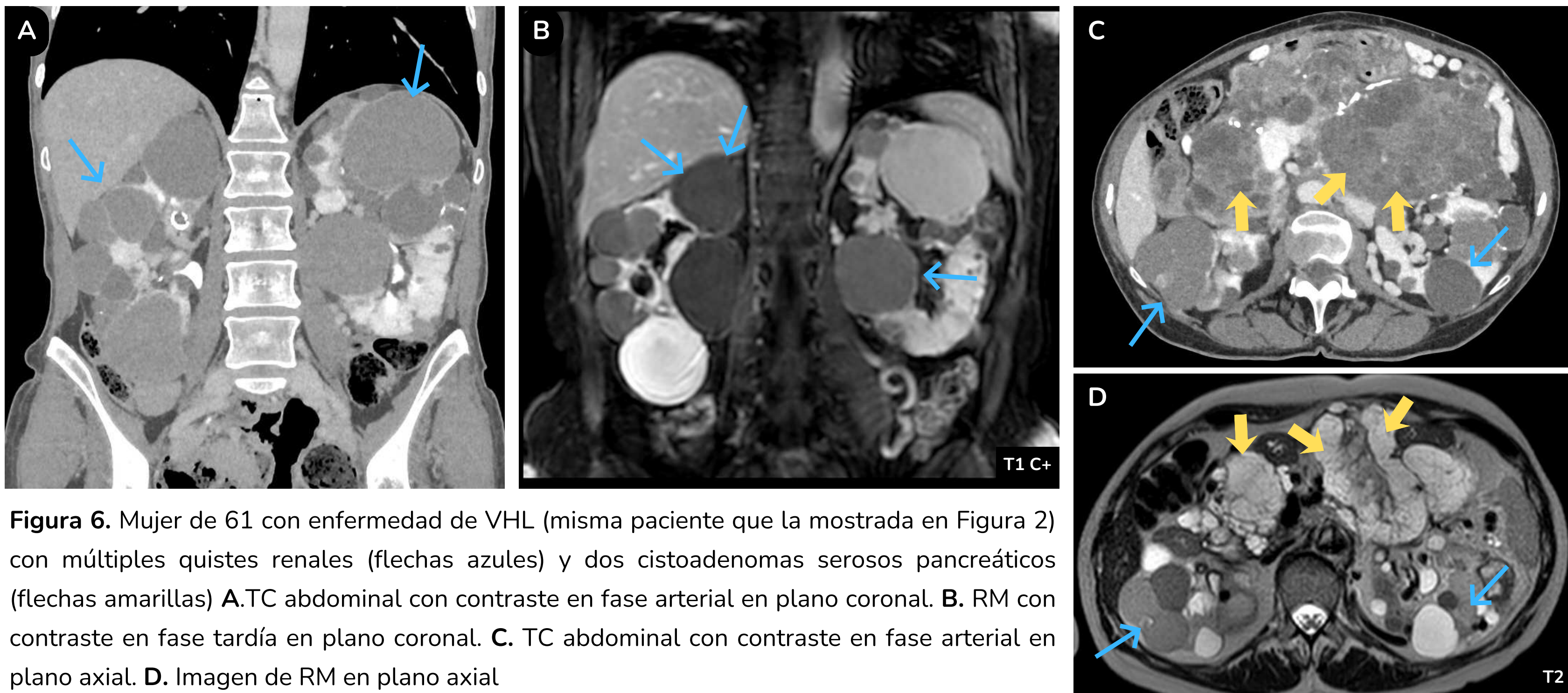
Lesiones quísticas complejas

- Septos gruesos
- Con nódulos que captan contraste

Lesiones quísticas complejas:

- Nódulos con captación de contraste
- Septos gruesos y pseudonodulares

QUISTES RENALES - HALLAZGOS RADIOLOGÍCOS





CARCINOMA RENAL DE CÉLULAS CLARAS - HALLAZGOS RADIOLOGÍCOS

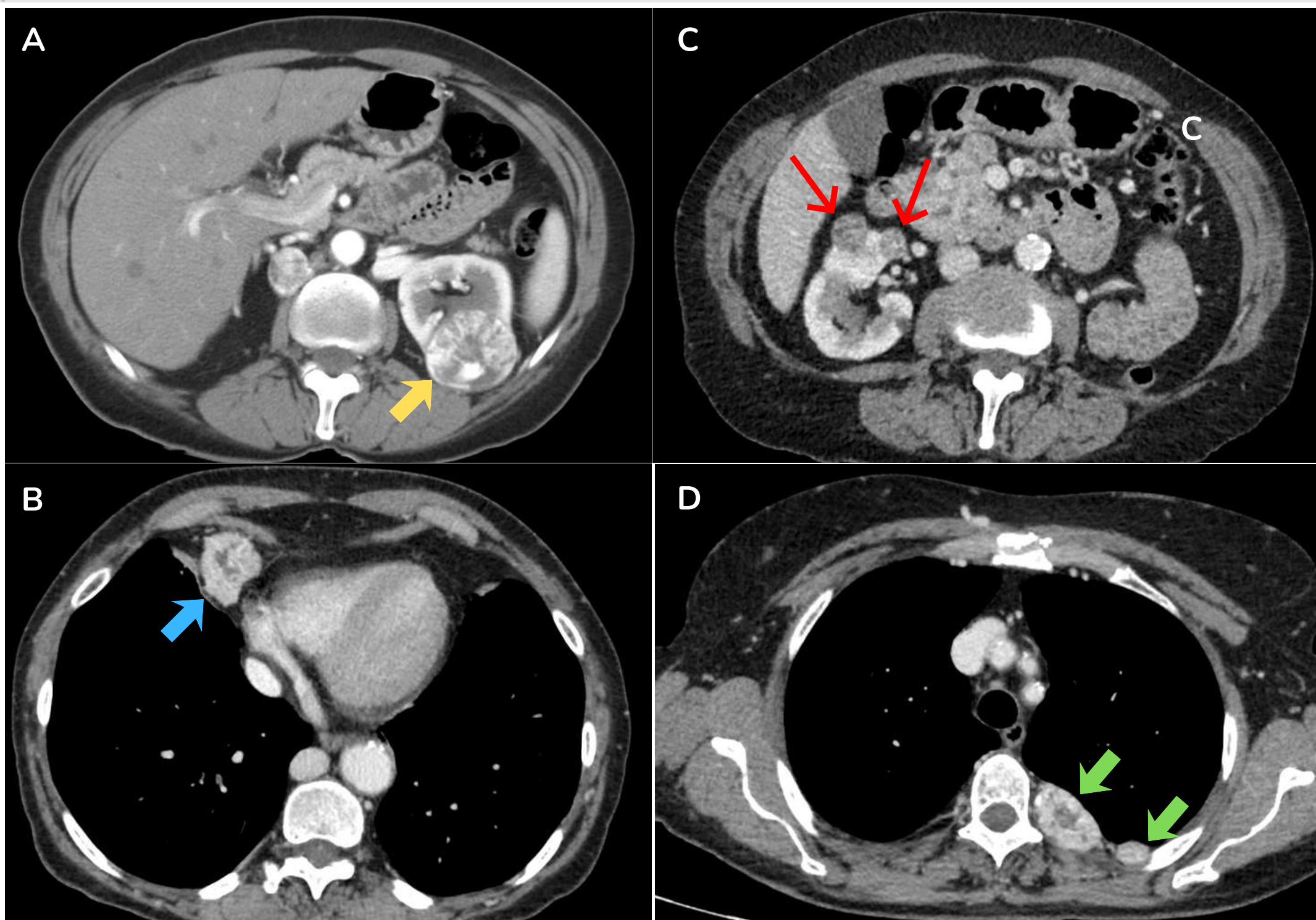


Figura 7. Mujer de 55 años con enfermedad de VHL con tumor renal de células claras y afectación metastásica.

A. Imagen axial de TC abdominal con contraste en fase arterial. Carcinoma renal de células claras en polo superior de riñón izquierdo (flecha amarilla). Se realizó nefrectomía izquierda.

B, C y D. Imágenes en plano axial de TC tóraco-abdominal con contraste en fase portal de seguimiento realizado 10 años más tarde. Se aprecia adenopatía hipervascular yuxtafrénica derecha (Imagen B, flecha azul), dos carcinomas renales de células claras en valva anterior de riñón derecho (Imagen C, flecha roja) y dos lesiones ovoideas hipervasculares en 4º espacio intercostal izquierdo compatibles con metástasis (Imagen D, flechas verdes)



CORRELACIÓN ANATOMOPATOLÓGICA - Manifestaciones renales

CARCINOMA RENAL DE CÉLULAS CLARAS

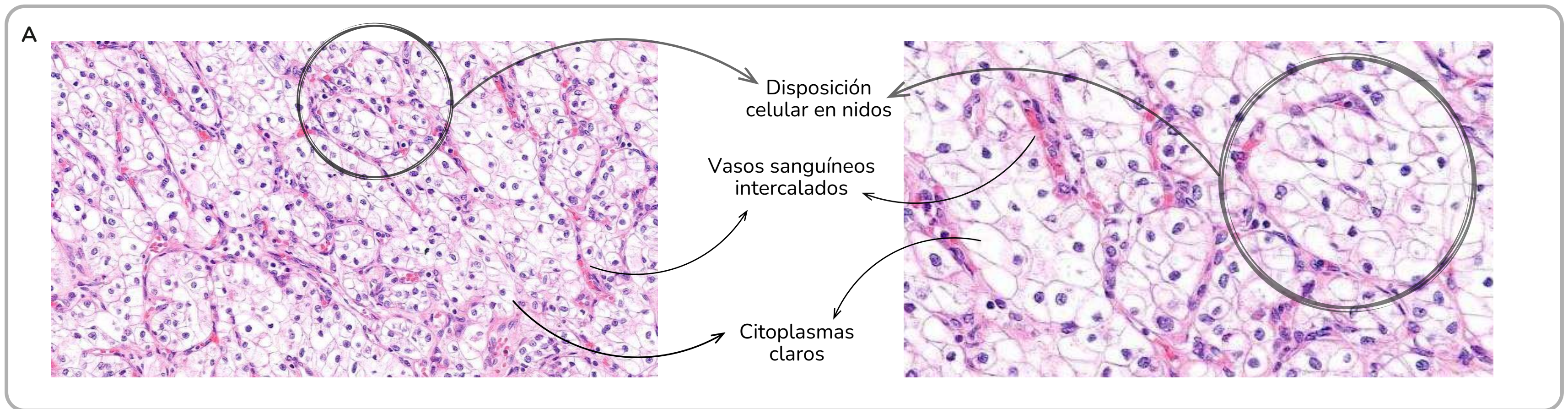
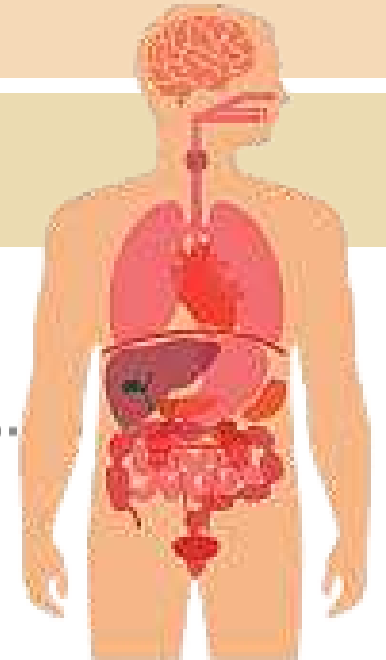


Figura 8. A la paciente mencionada en la Figura 7 se le realizó una nefrectomía izquierda.

A. Imágenes microscópicas de la pieza quirúrgica de la nefrectomía izquierda que muestran los hallazgos característicos del carcinoma renal de células claras en los pacientes con Enfermedad de VHL. Se aprecia cómo las células neoplásicas presentan un citoplasma claro y se disponen en nidos entre los que se intercalan vasos sanguíneos (flechas negras)

REVISIÓN DEL TEMA

MANIFESTACIONES ADRENALES



EPIDEMIOLOGÍA

MANIFESTACIONES



FEOCROMOCITOMA

Afectan **25-30%** de los pacientes con
Enfermedad de VHL
Edad media de diagnostico 27 años
Más frecuente en **hombres**

Bilaterales (20-50%)
Extra- adrenales (paragangliomas)
(15%)

TOMOGRAFÍA COMPUTERIZADA

RESONANCIA MAGNÉTICA

Lesiones sólidas heterogéneas o quísticas
Marcada captación de contraste en fase arterial

T1: Ligeramente hipointenso
T2: Marcadamente hiperintensos
(signo de la bombilla)
T1 C+ : Realce heterogéneo y prolongado





FEOCROMOCITOMA - HALLAZGOS RADIOLOGICOS

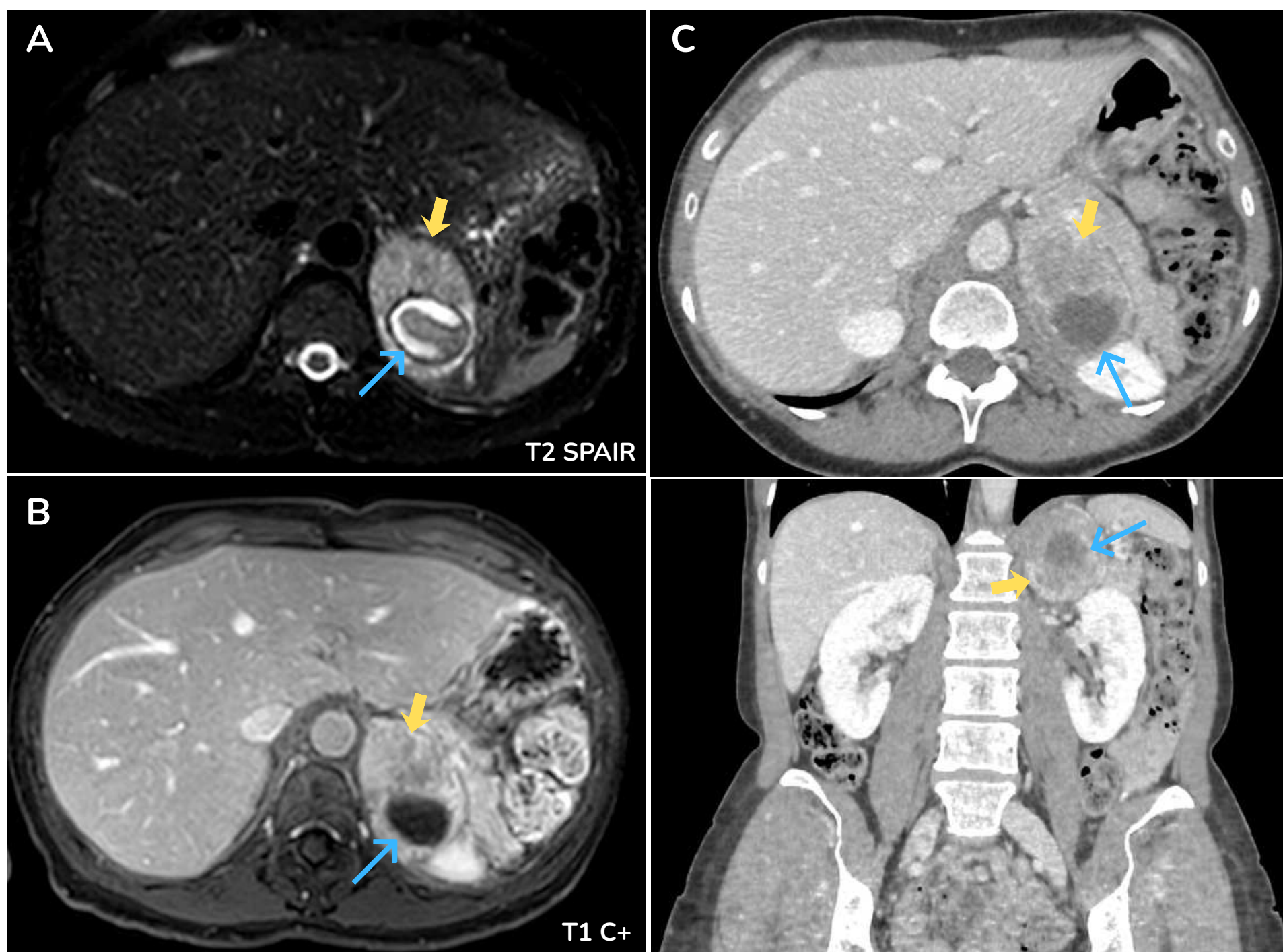


Figura 9. Mujer de 55 años con enfermedad de VHL con feocromocitoma (flecha amarilla) en glándula suprarrenal izquierda que asocia componente de aspecto quístico en región posterior (flechas azules).

A Imagen de RM hepática en plano axial. **B.** Imagen de RM hepática en plano axial donde se aprecia captación de contraste del feocromocitoma. Se aprecia área de aspecto quístico posterior que no capta contraste. **C y D.** Imágenes en plano axial (C) y coronal (D) de TC abdominal con contraste en fase portal



CORRELACIÓN ANATOMOPATOLÓGICA - Feocromocitoma

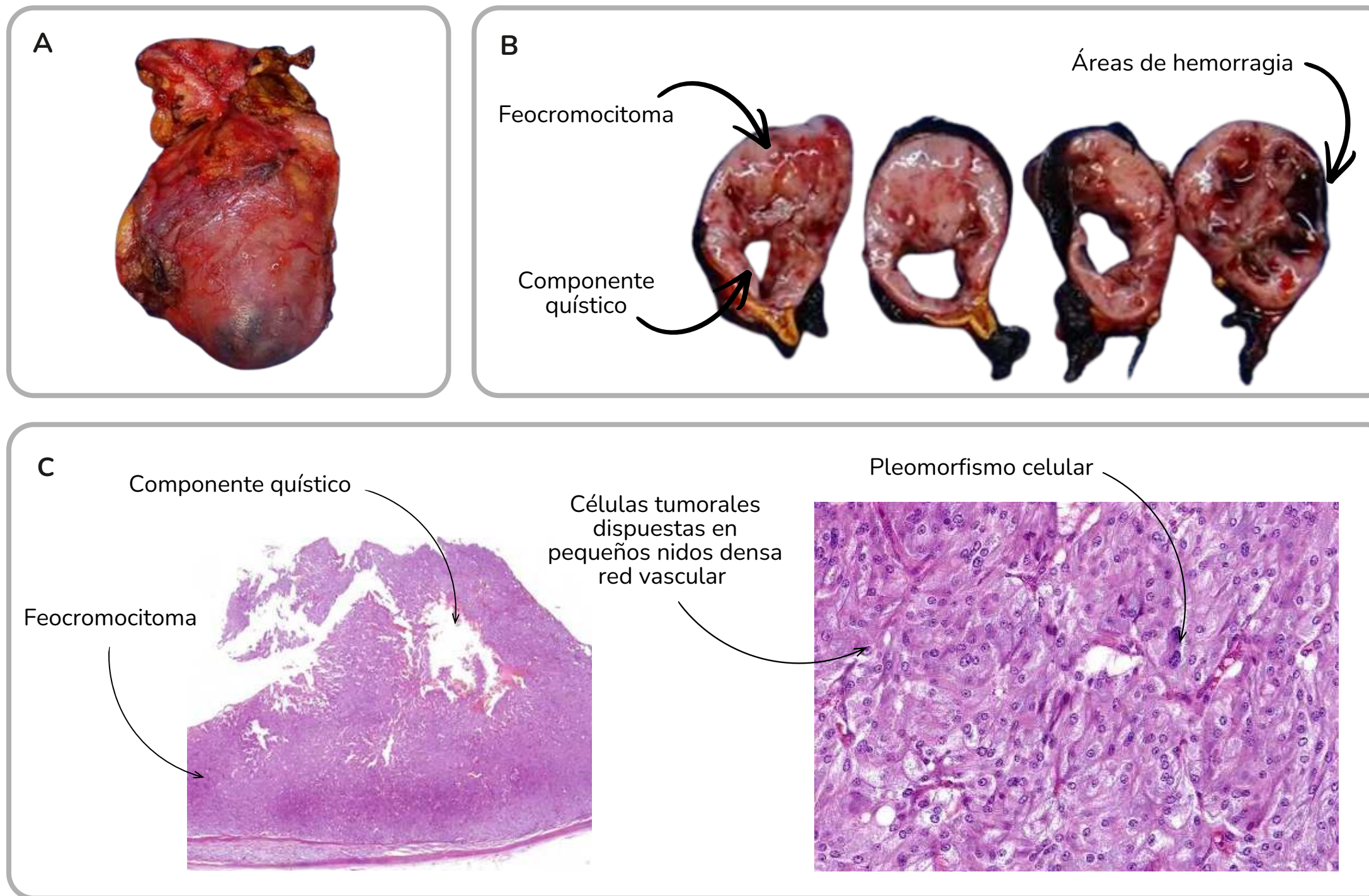


Figura 10. A la paciente mencionada en la Figura 9, se le realizó una adrenalectomía izquierda

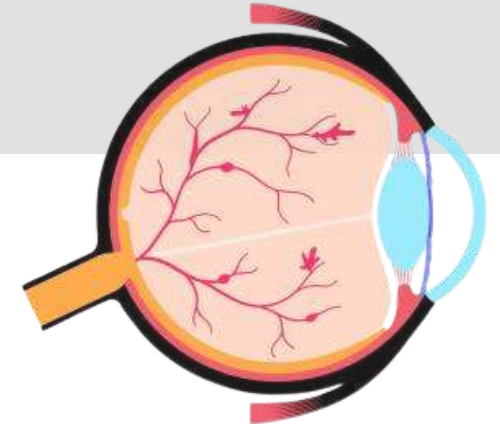
A. Imagen macroscópica de la pieza quirúrgica de adrenalectomía. **B.** Imágenes de cortes macroscópicos donde se identifica lesión nodular bien delimitada que ocupa la práctica totalidad de la glándula suprarrenal. Muestra coloración pardo-rojiza, de aspecto sólido. Asocia áreas de hemorragia y componente quístico central (flechas negras). **C.** Imágenes microscópicas de la pieza quirúrgica (flechas negras)

REVISIÓN DEL TEMA

RETINA

HEMANGIOBLASTOMA RETINIANO

Tumor vascular con estructuras vasculares dilatadas y tortuosas con edema de disco óptico



EPIDEMIOLOGÍA

Afectan 45-60% de los pacientes con Enfermedad de VHL

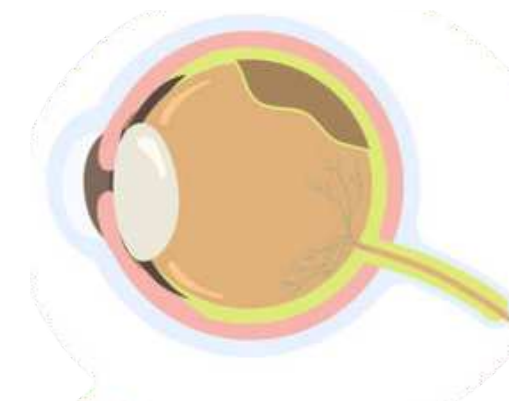
Retina periférica
Bilaterales en el 50% de los casos

COMPLICACIONES

- Exudación macular
- Desprendimiento de retina
- Hemorragia vítrea
- Glaucoma
- Pérdida de visión

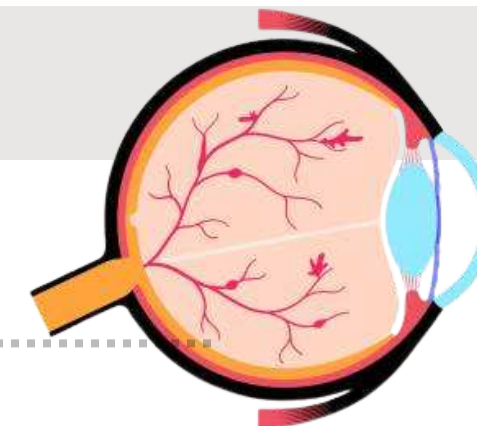
SCREENING periódico desde la edad pediátrica:

- Oftalmoscopia
- Angiografía con fluoresceína



REVISIÓN DEL TEMA

RETINA - HALLAZGOS RADIOLÓGICOS



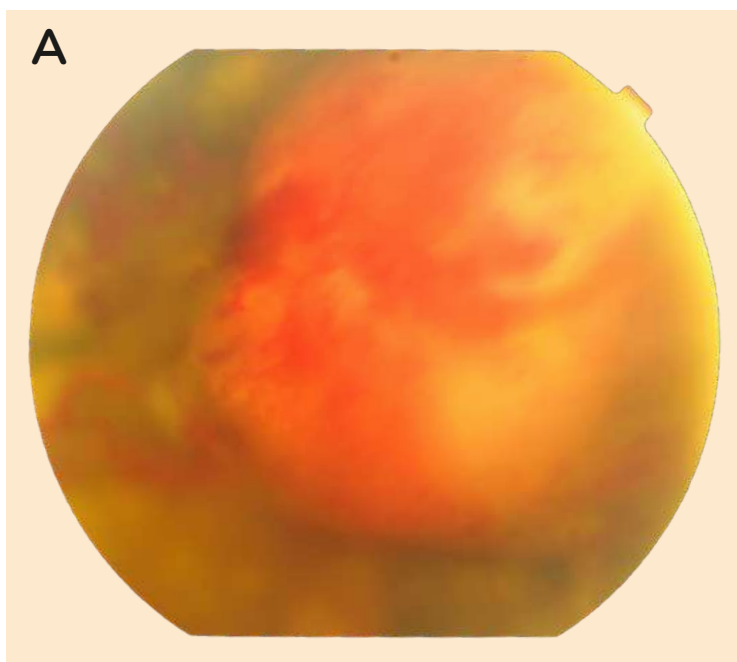
TOMOGRAFÍA COMPUTERIZADA

RESONANCIA MAGNÉTICA

HEMANGIOBLASTOMA RETINIANO

Pequeño nódulo retiniano con captación
de contraste
+/- desprendimiento de retina

T1: hiperintensas respecto al vítreo
Pequeño nódulo retiniano con captación de
contraste
+/- desprendimiento de retina



UTILIDAD LIMITADA DE LAS
TÉCNICAS RADIOLÓGICAS



Figura 11. Varón de 28 años con enfermedad de VHL y con hemangioblastoma retiniano en ojo izquierdo.
A. Imagen de fondo de ojo izquierdo donde se aprecia lesión vascular sobreelevada con vasos aferentes y eferentes. Se asocia marcada exsudación subyacente

HEMANGIOBLASTOMA RETINIANO - HALLAZGOS RADIOLOGÍCOS

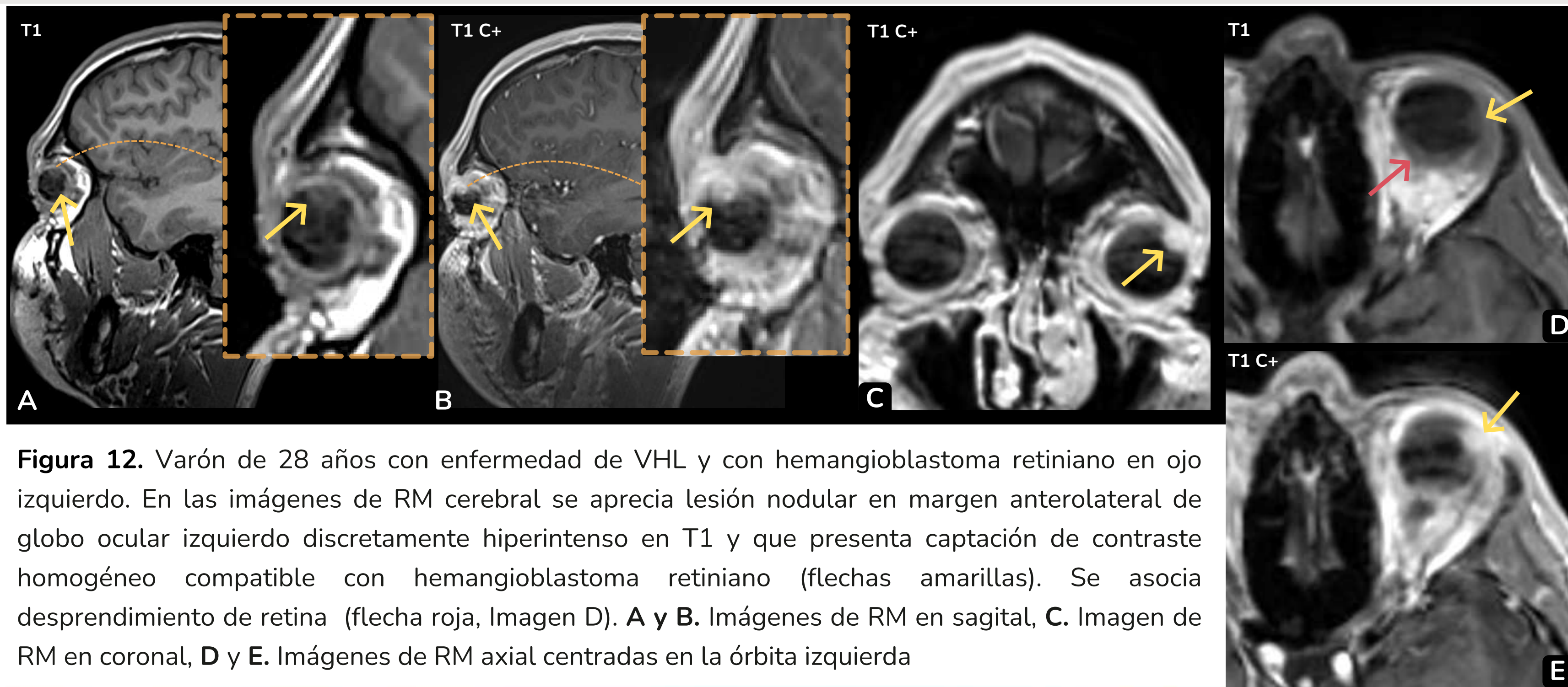
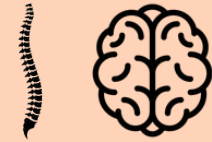
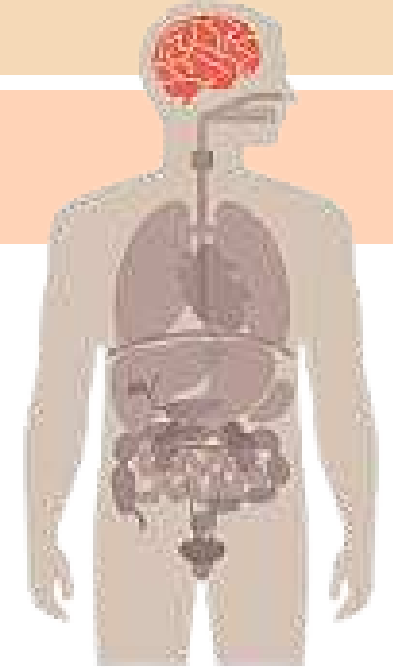


Figura 12. Varón de 28 años con enfermedad de VHL y con hemangioblastoma retiniano en ojo izquierdo. En las imágenes de RM cerebral se aprecia lesión nodular en margen anterolateral de globo ocular izquierdo discretamente hiperintenso en T1 y que presenta captación de contraste homogéneo compatible con hemangioblastoma retiniano (flechas amarillas). Se asocia desprendimiento de retina (flecha roja, Imagen D). **A y B.** Imágenes de RM en sagital, **C.** Imagen de RM en coronal, **D y E.** Imágenes de RM axial centradas en la órbita izquierda

REVISIÓN DEL TEMA



SISTEMA NERVIOSO CENTRAL



HEMANGIOBLASTOMAS DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

Neoplasia benigna de origen vascular

CARACTERÍSTICAS

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Lesiones homogéneas claramente delimitadas que comprenden un quiste con paredes sin realce y un nódulo mural que presenta marcado realce.

Multifocal

Pueden estar causadas por el componente quístico o la siringomielia asociados al tumor

Cerebelosos: 44-72% (+ frecuente)

Médula espinal: 13-50%

Cerebrales

El componente quístico crece más rápido que el tumor primario y suele ser más grandes que éste

REVISIÓN DEL TEMA

SISTEMA NERVIOSO CENTRAL



EPIDEMIOLOGIA

MANIFESTACIONES

HEMANGIOBLASTOMA CEREBELOSO



Neoplasia **más frecuentemente** asociada a la
Enfermedad de Von Hippel Lindau

Afectan **60-80%** de los pacientes con Enfermedad
de VHL

Edad media de diagnóstico a los 33 años

Ataxia de la marcha
Dismetría
Cefaleas
Diplopía
Vértigo
Vómitos

HEMANGIOBLASTOMA INTRAMEDULAR



Afectan **13-50%** de los pacientes con Enfermedad
de VHL

Edad media de diagnóstico a los 33 años

Dorsal y cervical (+ frecuente)

Radiculopatía y mielopatía:

- Hiperestesia
- Debilidad
- Ataxia de la marcha
- Hiperreflexia
- Dolor
- Incontinencia

REVISIÓN DEL TEMA

SISTEMA NERVIOSO CENTRAL- HALLAZGOS RADIOLÓGICOS



TOMOGRAFÍA COMPUTERIZADA

RESONANCIA MAGNÉTICA

HEMANGIOBLASTOMA CEREBELOSO



Quiste homogéneo bien definido
+
nódulo mural
Realce intenso del nódulo mural

Componente quístico:

T1: hipointenso

T2: hiperintenso

Nódulo mural:

T1: hipointenso

T2: isointenso o hiperintenso

Realce hipervascular

HEMANGIOBLASTOMA INTRAMEDULAR



Quiste homogéneo bien definido
+
nódulo mural
Realce intenso del nódulo mural

Lesión intramedular

Nódulo mural:

T1: hipointenso

T2: isointenso o hiperintenso

Realce hipervascular

Componente quístico:

T1: hipointenso

T2: hiperintenso (> LCR)

HEMANGIOBLASTOMA CEREBELOSO - HALLAZGOS RADIOLOGÍCOS

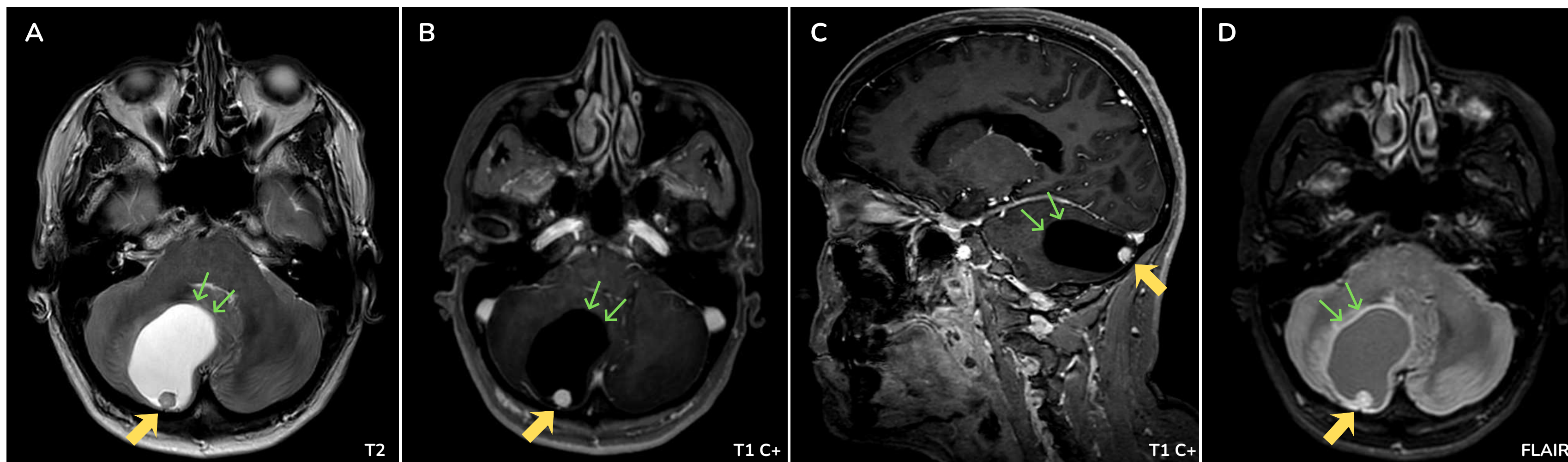


Figura 13. Mujer 43 años con enfermedad de VHL y hemangioblastoma cerebeloso derecho. En las imágenes de RM cerebral se aprecia lesión con componente quístico (flecha verde) en hemisferio cerebeloso derecho con nódulo sólido mural periférico posterior (flecha amarilla) que presenta marcada captación de contraste y que asocia signos de hidrocefalia aguda moderada. **A.** RM cerebral en plano axial. **B y C.** RM cerebral en plano axial (B) y sagital (C) **D.** RM cerebral plano axial

HEMANGIOBLASTOMA MEDULAR - HALLAZGOS RADIOLOGICOS

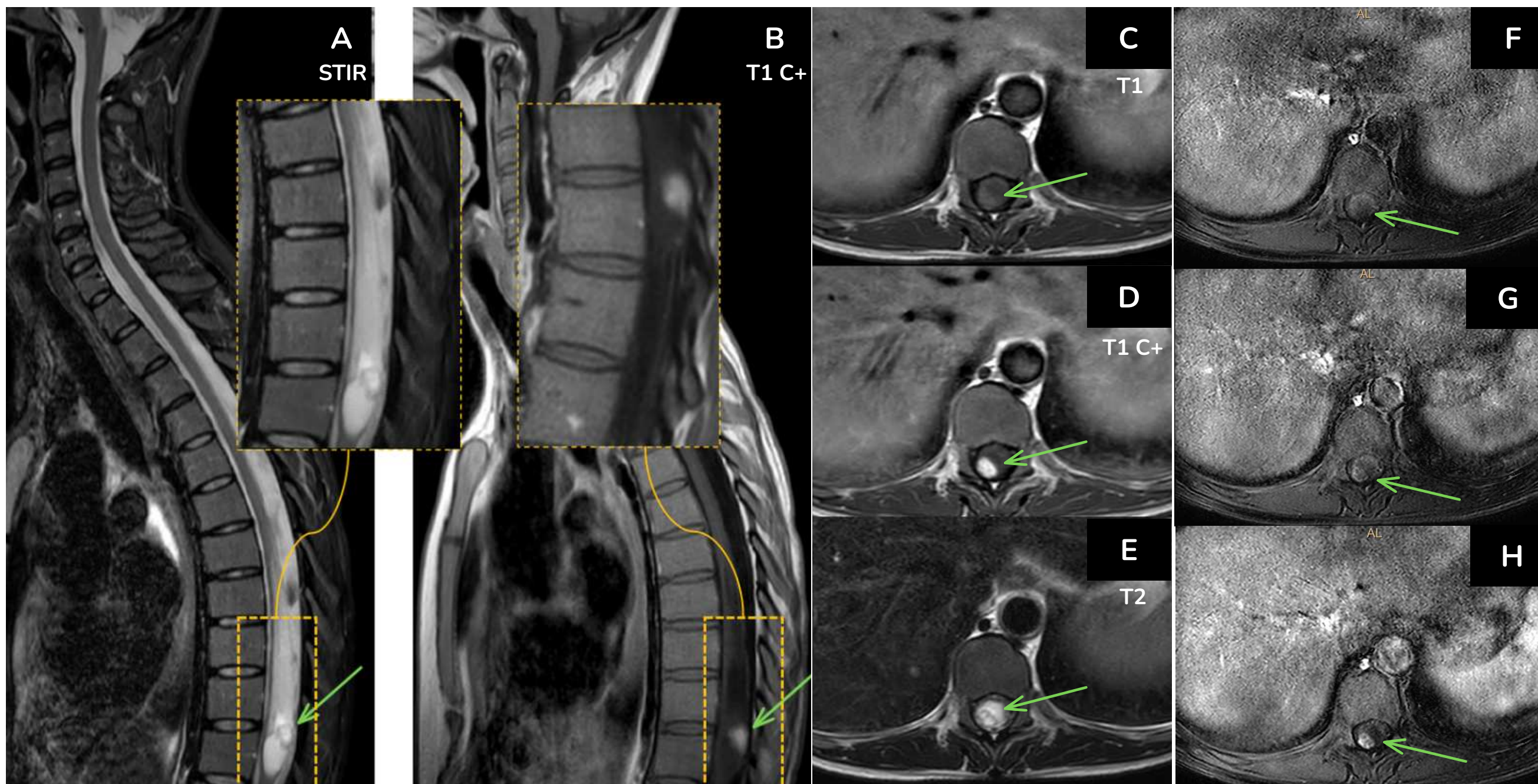


Figura 14. Mujer de 46 años con enfermedad de VHL (misma paciente que la mostrada en Figura 4) con hemangioblastoma medular a nivel de D10-D11 (Flechas verdes)

A. RM columna plano sagital STIR. B. RM columna en plano sagital. C. RM columna plano axial D. RM columna plano axial E. RM columna plano axial F, G, H. RM columna plano axial. Estudio dinámico donde se aprecia captación arterial del nódulo mural

CORRELACIÓN ANATOMOPATOLÓGICA - SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

HEMANGIOBLASTOMA CEREBELOSO

A

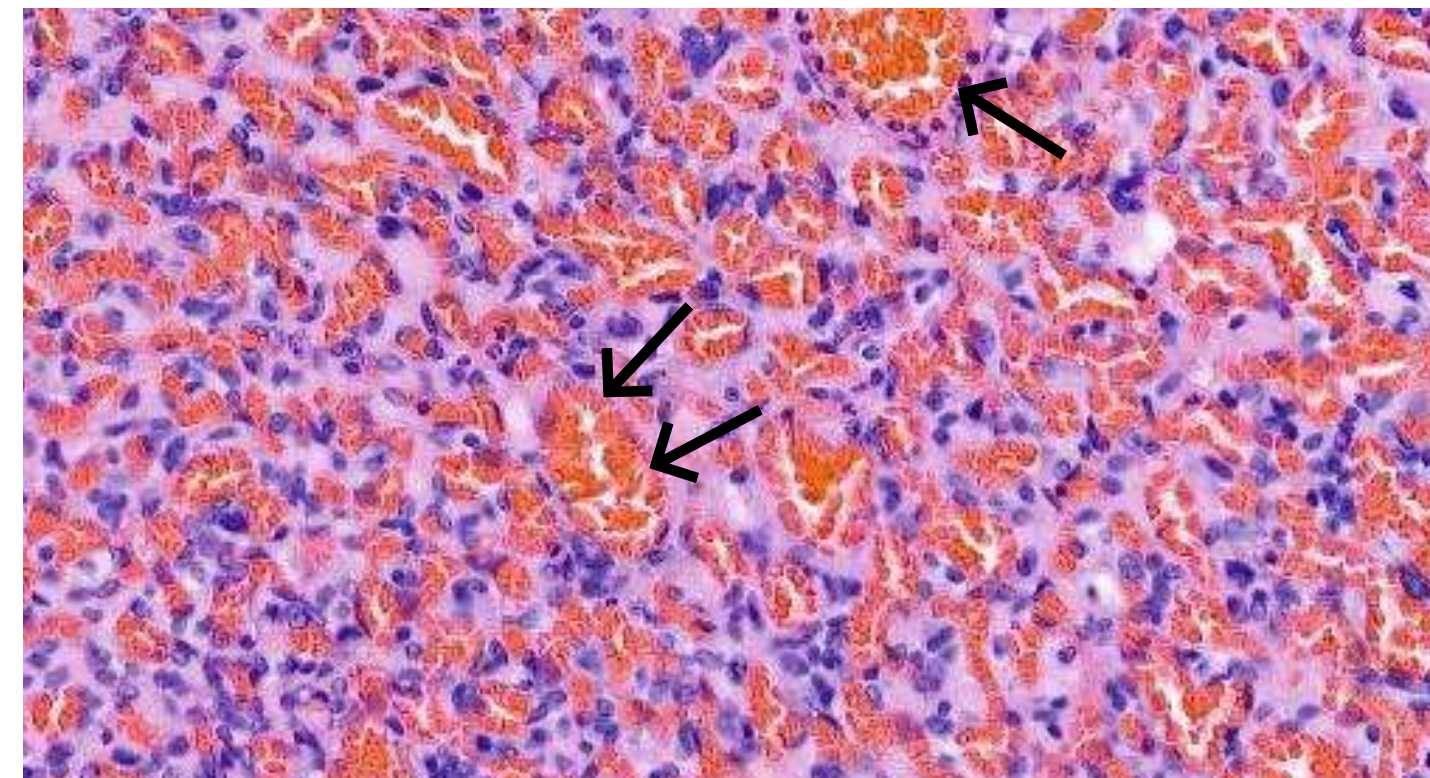
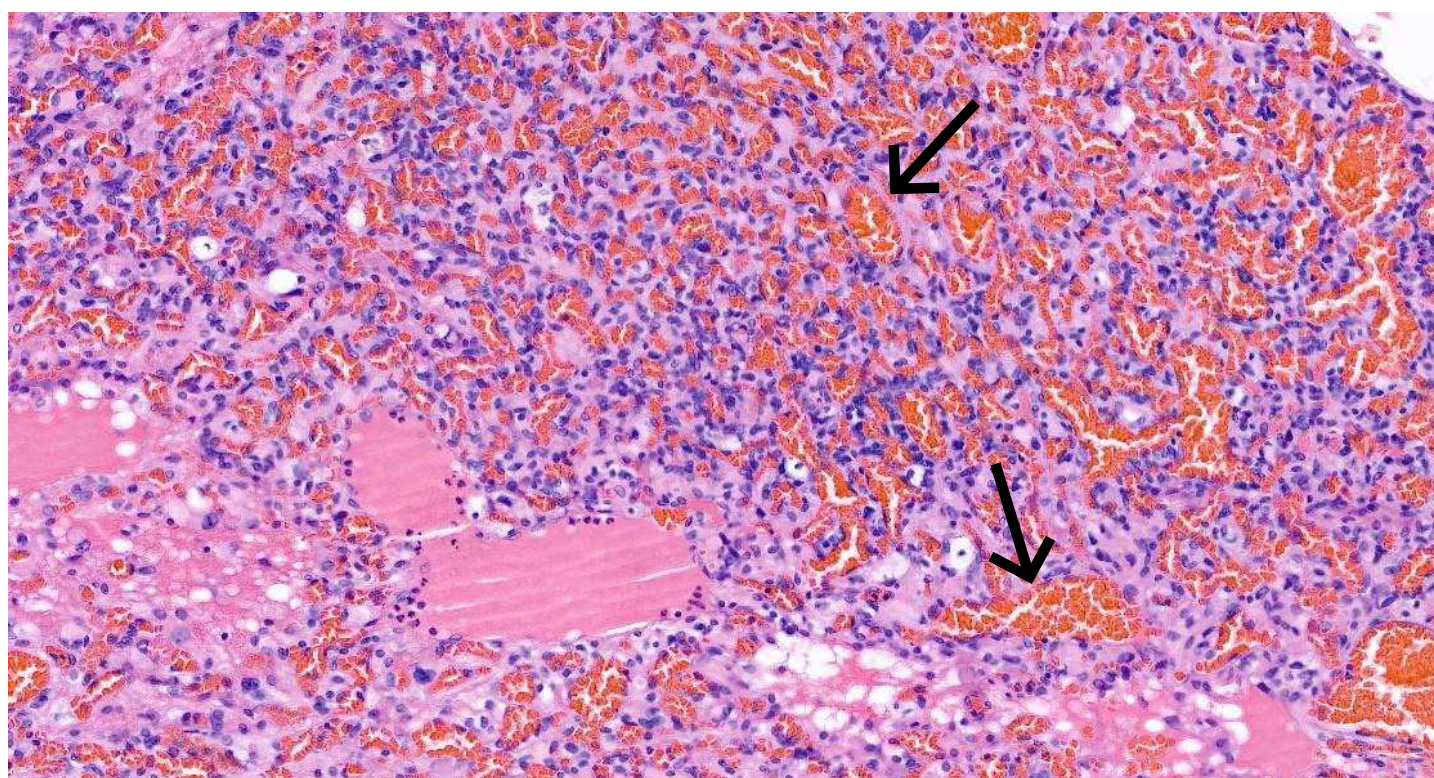


Figura 15. Mujer de 50 años con enfermedad de VHL con hemangioblastoma cerebeloso que presentó aumento de su tamaño condicionando efecto de masa e hidrocefalia obstructiva con repercusión clínica neurológica. Se realizó resección del mismo.

A. Imágenes microscópicas con los hallazgos histológicos característicos del hemangioblastoma cerebeloso. Se aprecia una densa red de pequeños capilares revestidos por un endotelio sin atipia significativa (flechas negras)

REVISIÓN DEL TEMA

MANIFESTACIONES CABEZA Y CUELLO



TUMOR DEL SACO ENDOLINFÁTICO

- Tumores destructivos e hipervasculares
- Se originan en el saco endolinfático, localizado en el **acueducto vestibular**

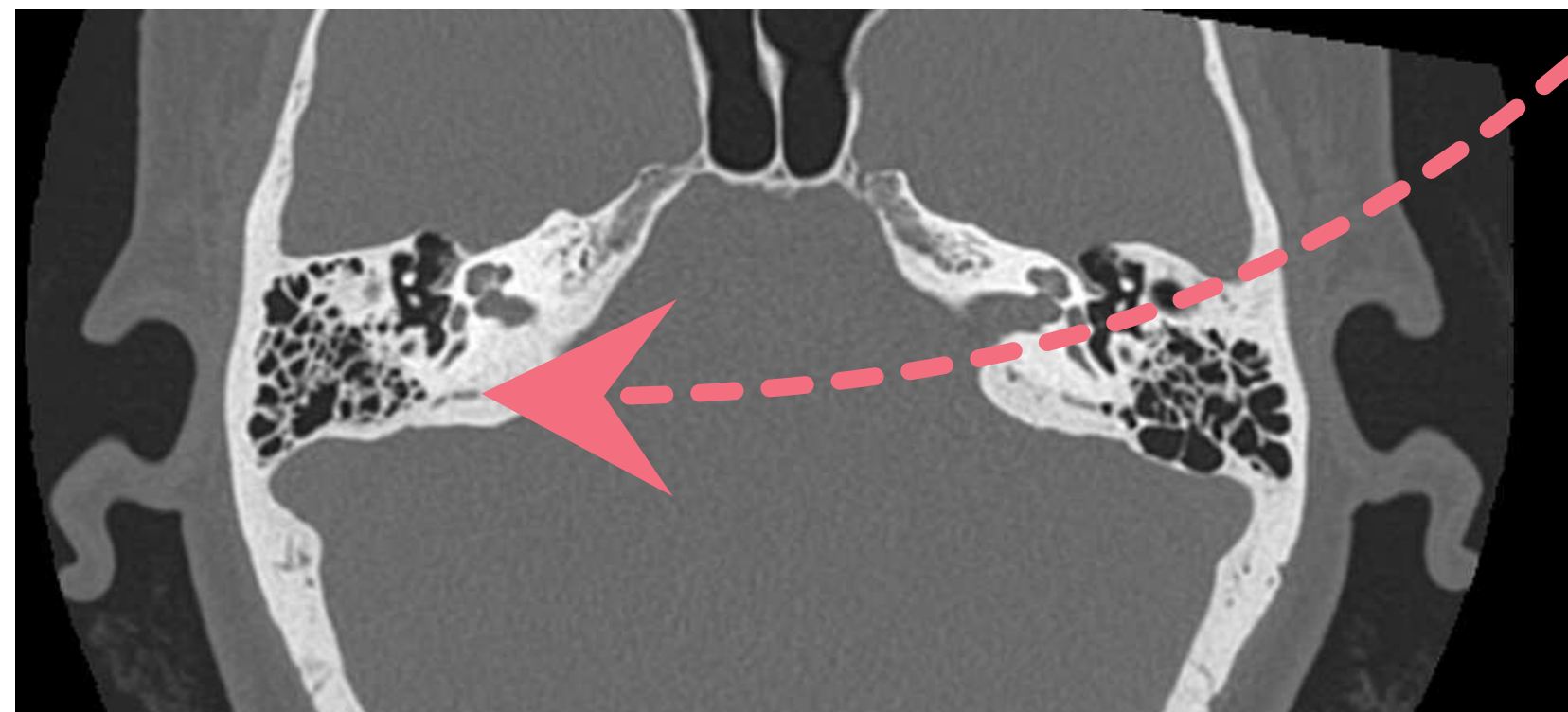
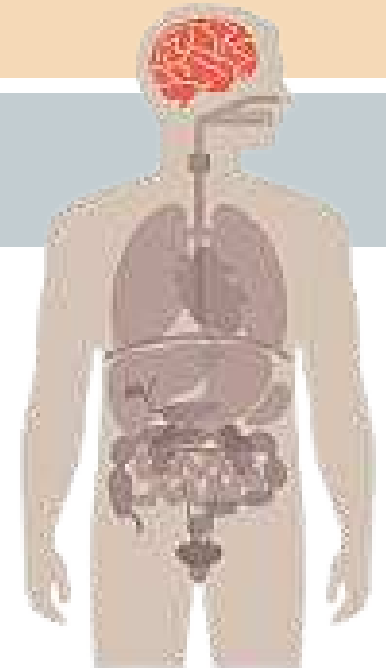
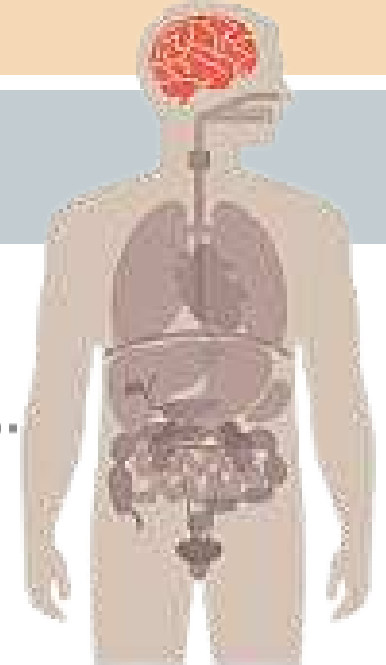


Figura 16. Imagen axial de TC craneal con ventana ósea donde se señala el conducto vestibular (flecha roja)

REVISIÓN DEL TEMA

MANIFESTACIONES CABEZA Y CUELLO



EPIDEMIOLOGÍA

MANIFESTACIONES



TUMOR DEL SACO ENDOLINFÁTICO

Afectan **10-15%** de los pacientes con Enfermedad
de VHL
Bilaterales (30%)

Pérdida auditiva

Tinnitus

Vértigo

Parálisis del nervio facial

TOMOGRAFÍA COMPUTERIZADA

RESONANCIA MAGNÉTICA

- Aspecto “moth-eaten” en el hueso temporal
- Cambios erosivos en el acueducto vestibular, canales semicirculares y cóclea
- Espiculaciones calcificadas centrales
- Calcificación del borde posterior
- Realce intenso

Componente sólido central:

T2: isointenso (áreas hipointensas si hemorragia / neovascularización)

T1 C+ : realce en fase arterial

Componente quístico periférico

T1: hipointenso (puede mostrar áreas hiperintensas en relación con contenido proteináceo/hemorrágico)

T2: hiperintenso

TUMOR DEL SACO ENDOLINFÁTICO - HALLAZGOS RADIOLOGÍCOS

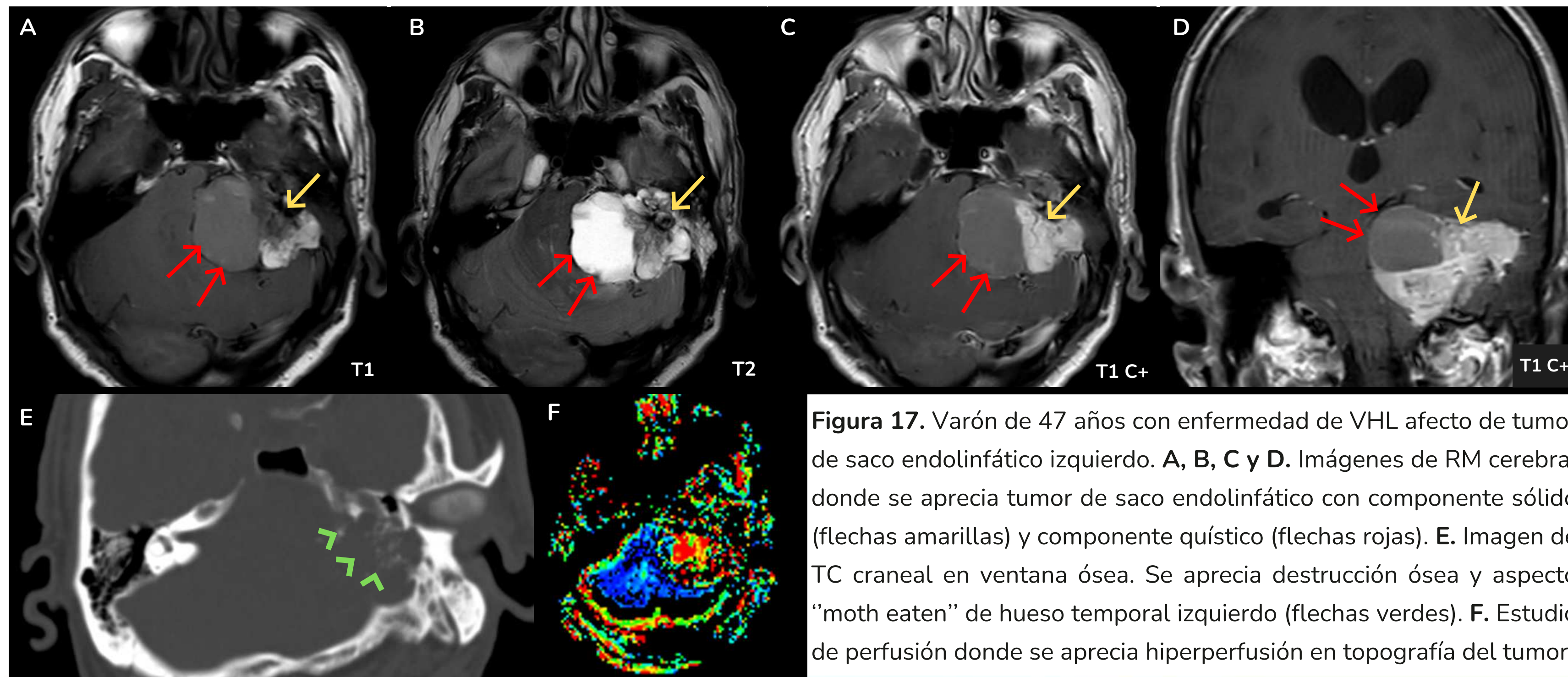


Figura 17. Varón de 47 años con enfermedad de VHL afecto de tumor de saco endolinfático izquierdo. **A, B, C y D.** Imágenes de RM cerebral donde se aprecia tumor de saco endolinfático con componente sólido (flechas amarillas) y componente quístico (flechas rojas). **E.** Imagen de TC craneal en ventana ósea. Se aprecia destrucción ósea y aspecto "moth eaten" de hueso temporal izquierdo (flechas verdes). **F.** Estudio de perfusión donde se aprecia hiperperfusión en topografía del tumor

REVISIÓN DEL TEMA

DIAGNÓSTICO ENFERMEDAD DE VON HIPPEL LINDAU

DIAGNÓSTICO CLÍNICO

Historia familiar de Enfermedad de Von Hippel Lindau

+

Presentar 1 de los tumores característicos de VHL

Presentar 2 o más HBr o HBsnc

Presentar 1 HBr o HBsnc

+

Presentar 1 de los tumores característicos de VHL
(excl. tumores renales y quistes de epidídimo)

INDICACIONES TEST GENÉTICO

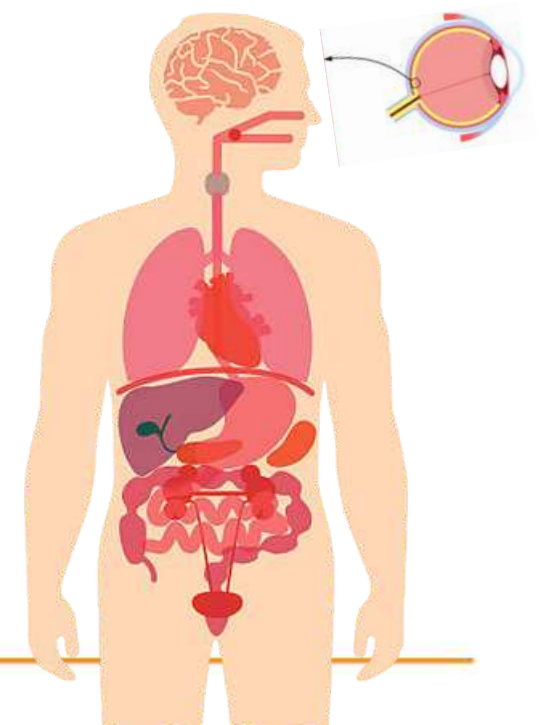
Sospecha de diagnóstico clínico de VHL

Tener familiares cercanos con diagnóstico de
VHL confirmado

Sospecha moderada de VHL que no cumple
todos los criterios para un diagnóstico clínico

CONCLUSIONES

- La Enfermedad de Von Hippel Lindau es una entidad poco frecuente que predispone a la aparición de neoplasias de curso benigno y maligno con afectación multisistémica
- Es recomendable reconocer los hallazgos radiológicos típicos de las lesiones para poder realizar un correcto diagnóstico, optimizar el seguimiento de estos pacientes complejos y responder/detectar precozmente las complicaciones que puedan aparecer
- La correlación anatomopatológica - radiológica, junto con el estudio inmunohistoquímico complementa la comprensión de las características específicas de las lesiones de la Enfermedad de VHL



REFERENCIAS

Ganeshan D, Menias CO, Pickhardt PJ, Sandrasegaran K, Lubner MG, Ramalingam P, et al. Tumors in von Hippel-Lindau syndrome: From head to toe—comprehensive state-of-the-art review. Radiographics. 2018 May-Jun; 38 (3): 849-866

Apaydin M., Varer M., Oztekin O. Radiological considerations in von Hippel-Lindeau disease: imaging findings and there view of the literature. Radiol Oncol. 2010; 44 (3): 164-167

Chittiboina P, Lonser RR. Von Hippel-Lindau disease. Handb Clin Neurol. 2015; 132:139-156

Nielsen SM, Rhodes L, Blanco I, et al. Von Hippel-Lindau disease: genetics and tole of genetic counseling in a multiple neoplasia syndrome. J Clin Oncol. 2016; 34 (18): 2172-2181

