

“SINDROME DE VON HIPPEL-LINDAU”

(Comentarios sobre un caso)

Por el Dr. ALBERTO E. GARCIA y los Doctores GABINO GONZALEZ
MARTIN, CARLOS A. GARAY y JOSE M. MONSERRAT (h.)

La mayoría de los autores europeos y en particular los de habla inglesa, adjudican a Collins, T. E. (4) la primera descripción de un fondo de ojo modificado por una angiomatosis de la retina.

La primacía corresponde, sin embargo, al médico argentino Dr. Pedro Lagleyze, quien 10 años antes que el autor mencionado publicó en la Revista Argentina de Oftalmología Práctica (1:3, 1883/84) una descripción detallada del fondo de ojo de un paciente de 16 años de edad, portador de una angiomatosis de la retina con pérdida completa de la visión, al que tuvo que enuclear dicho ojo. La descripción está ilustrada con un fondo de ojo en colores pintado por el autor quien poseía, al parecer, singulares condiciones para la pintura.

Es interesante recordar también que el paciente que motivó la comunicación de Lagleyze fue controlado posteriormente por su discípulo, el Dr. Argañaraz, R. (1), quien lo vio fallecer 25 años más tarde ciego, por un proceso similar del otro ojo y con la sintomatología clínica de un tumor cerebral.

Debemos apresurarnos a manifestar que ni Lagleyze, a quien como terminamos de ver corresponde, sin ninguna duda, la primera descripción oftalmológica de esta afección; ni Collins, que la refirió 10 años después, lograron ver en ella una entidad autónoma. Este mérito, correspondió a Von Hippel, E. (14) quien así lo hizo notar en su publicación del año 1904, con la errónea interpretación etiopatogénica que le hacía presumir que se trataba de una afección de naturaleza inflamatoria y, probablemente, de etiología tuberculosa.

Unos 20 años después, en 1926, Lindau, A. (9) comprobó que alrededor del 20 % de los casos de Hemangiomas de la Retina se asociaban con Hemangiomas del cerebelo o de la médula espinal, como así también con Poliquistosis renal, Poliquistosis pancreática y Cáncer del riñón.

Desde que Lindau describiera este síndrome en 1926 se han ido agregando al mismo otros componentes, tales como los Quistes del pulmón, del hígado, del epidídimo, etc. Ultimamente también se han visto asociados con él algunos casos de Feocromocitomas. (2)

Nosotros hemos tenido la oportunidad de observar y tratar un caso de síndrome de Von Hippel-Lindau, que es el que justifica esta comunicación y cuya historia clínica pasamos a resumir.

HISTORIA CLINICA Nº 23.120

M. M., argentino de 39 años, casado, ingeniero.

Antecedentes familiares y hereditarios: Padre fallecido a los 47 años de cáncer de esófago. Madre fallecida a los 55 años de cáncer de hígado. Cinco hermanos de los cuales viven dos, uno aparentemente sano y el otro operado de una litiasis renal. De los tres restantes: uno falleció de difteria, otro de un tumor de cerebro y el tercero de cáncer de esófago.

Una hija de 10 años aparentemente sana.

Antecedentes personales: Sarampión en la primera infancia. Niega enfermedades venéreas. No fuma. Moderado bebedor. A los 23 años comienza con trastornos de la visión del ojo derecho y le diagnostican una hemangiomasia de la retina que tratan con inyecciones de bicianuro de mercurio. Un año después le efectúan roentgenoterapia y posteriormente lo operan de una catarata del mismo ojo. A los 33 años es intervenido quirúrgicamente por el Dr. Salvador Viale, quien según un informe que obra en nuestro poder le efectuó una craneotomía suboccipital y extirpación total de un hemangioma del vermis del cerebelo, completada con roentgenoterapia postoperatoria. En ese momento, según el Dr. Viale, el paciente ya tenía una hemangiomasia de ambas retinas y había perdido completamente la visión del ojo derecho, por cuya razón efectuó su enucleación y aconsejó su traslado a E.E.UU. para tratar su ojo izquierdo que todavía conservaba una buena visión. El paciente concurre dos años después al "Medical Center" de New York, donde el Dr. A. B. Reese le efectúa una serie de aplicaciones de roentgenoterapia sobre su ojo izquierdo hasta completar 2.800 r.

Enfermedad actual: Comienza hace dos años, a los 37 años de edad, con una hematuria total, indolora y afebril que dura una semana. En esa circunstancia exploran radiográficamente su aparato urinario con resultado negativo. Seis meses después repite el episodio, con iguales caracteres que el anterior y tres días de duración. Desde hace unos dos meses padece hematurias ligeras que se repiten periódicamente hasta que en la última semana soporta una profusa hematuria con abundantes coágulos que bloquean su vejiga y determinan su internación. Niega haber padecido otra sintomatología.

Estado actual: Enfermo con buen estado general aparente. Psiquismo. Prótesis de ojo derecho. Pupila izquierda morfológica y funcionalmente normal. Usa lente correctora. Visión aparentemente conservada.

Examen físico: Se palpa riñón derecho discretamente aumentado de tamaño, indoloro y de superficie regular. Presenta además franco contacto lumbar, peloteo positivo y buena excursión respiratoria. No se palpa riñón izquierdo. A nivel de la cabeza del epidídimo derecho se palpan dos formaciones quísticas del tamaño aproximado de un garbanzo, lisas e indoloras. En el epidídimo izquierdo se palpan tres formaciones semejantes a las anteriores, una de las cuales alcanza el volumen aproximado de una nuez. El testículo izquierdo es sensiblemente más pequeño que el derecho. El resto del examen físico no muestra otras alteraciones.

Examen radiográfico: La radiografía simple del aparato urinario nos muestra al riñón derecho francamente aumentado de tamaño con respecto al izquierdo. Dicho aumento de tamaño está determinado por la presencia de una tumoración redondeada a nivel de su polo inferior, del tamaño aproximado al de una naranja y cuyos límites internos se superponen al músculo psóas.

La urografía excretoria, cuya placa obtenida a los 10' de la inyección del medio de contraste reproducimos, ratifica en sus distintos tiempos la imagen anterior y nos muestra además la existencia de una deformación de la papila correspondiente al cáliz inferior de dicho riñón, la cual se presenta aplastada y ensanchada en el sentido de un eje mayor. La papila correspondiente al cáliz superior presenta un esbozo de deformación semejante a la anterior y por debajo de ella se observa otra deformación de la vía excretoria de difícil interpretación.

Exámenes de laboratorio: Hemograma: 5.100.000 glóbulos rojos. Hb.: 99 % = 14,85 g. %; 6.800 leucocitos. Fórmula normal. Eritrosedimentación: 1ª hora 3 mm.; 2ª hora 9 mm. Índice de Katz: 3,75. Glicemia: 1 g. %. Urea en sangre: 0,35 g. %. Orina: ácido, densidad: 1.022; urea: 19,50 g. %; cloruro: 9 g. %. No contiene albúmina glucosa ni pus. Sedimento con reg. cant. de cél. epit. planas, regular cant. de leucocitos no agrupados y hematíes. Protrombinemia y tiempo de coagulación y sangría normales.

Intervención quirúrgica: Con el diagnóstico clínico de tumor del riñón derecho se decide la intervención quirúrgica cuya ejecución estuvo a cargo del Dr. Alberto E. García, quien previa lumbotomía con resección de la XIIa. costilla, confirma la existencia de un tumor renal a nivel del polo inferior de la glándula y efectúa una nefrectomía típica sin incidencia, llamando solamente la atención la presencia concomitante de una Poliquistosis renal constituida por quistes de tamaño más bien pequeño. El hallazgo operatorio ocasional de la quistosis nos llevó a relacionar rápidamente su presencia con las restantes lesiones que

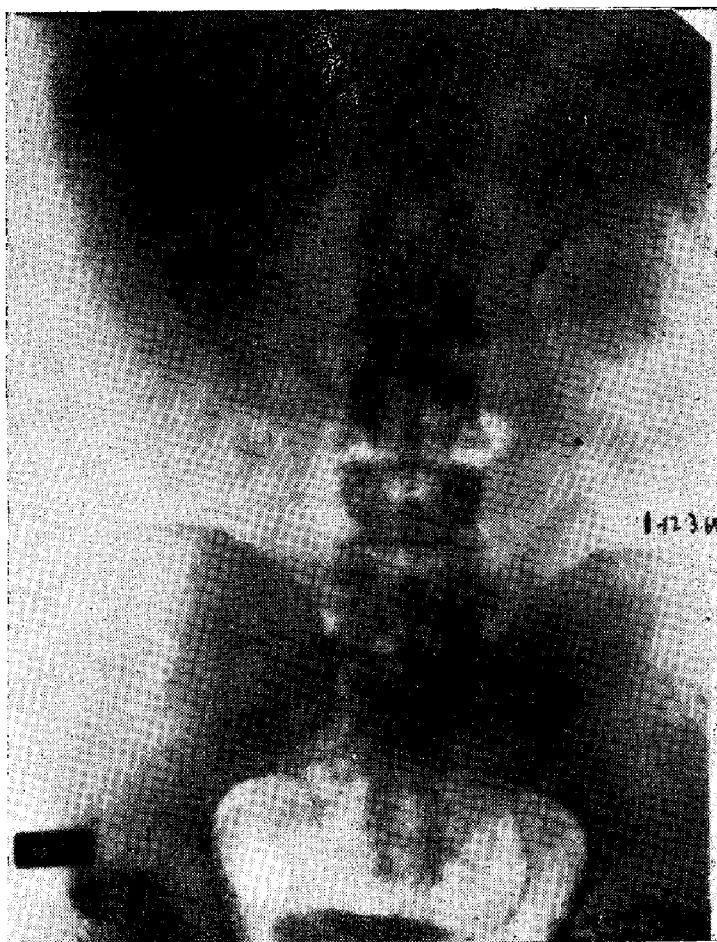


Fig. 1

Urografía excretoria (Imagen a los 10')

padecía el enfermo (Epitelioma renal, Hemangiomatosis bilateral de la retina y del cerebelo, Quistosis epididimaria bilateral) y a efectuar el diagnóstico de Síndrome de Von Hippel-Lindau, en el que no habíamos pensado hasta entonces. El postoperatorio inmediato fue normal y el paciente fue dado de alta en muy buenas condiciones aparentes a los 10 días de la intervención. La evolución posterior fue buena durante unos dos años, al cabo de los cuales falleció como consecuencia de una generalización metastática de su neoplasia renal.

Anatomía patológica: El examen macroscópico de la pieza operatoria nos mostró un riñón de 15 cm. de largo por 8 cm. de ancho y 6 cm. de espesor, globuloso y firme al tacto. Su superficie externa era irregular debido a la presencia de varias formaciones quísticas de tamaño variable, algunas muy pequeñas alcanzando las mayores un diámetro de hasta 12 mm. En el polo inferior la consistencia era mayor que en el resto de la glándula y el color blanquecino.

Al corte se comprobó que los quistes estaban diseminados por todo el parénquima glandular, tanto en la cortical como en la medular. El polo inferior estaba ocupado por una tumoración de 6 cm. de diámetro, de color blanquecino, con numerosas zonas amarillentas y focos hemorrágicos. Otros nódulos semejantes pero de tamaño menor se hallaban situados en la parte media del riñón. La tumoración del polo inferior comprimía y desplaza al cáliz correspondiente. (Fotog. N° 3).

El examen microscópico mostró un típico carcinoma de riñón a células claras, grandes y vacuoladas, infiltrando y reemplazando al parénquima. (Fotog. N° 4).

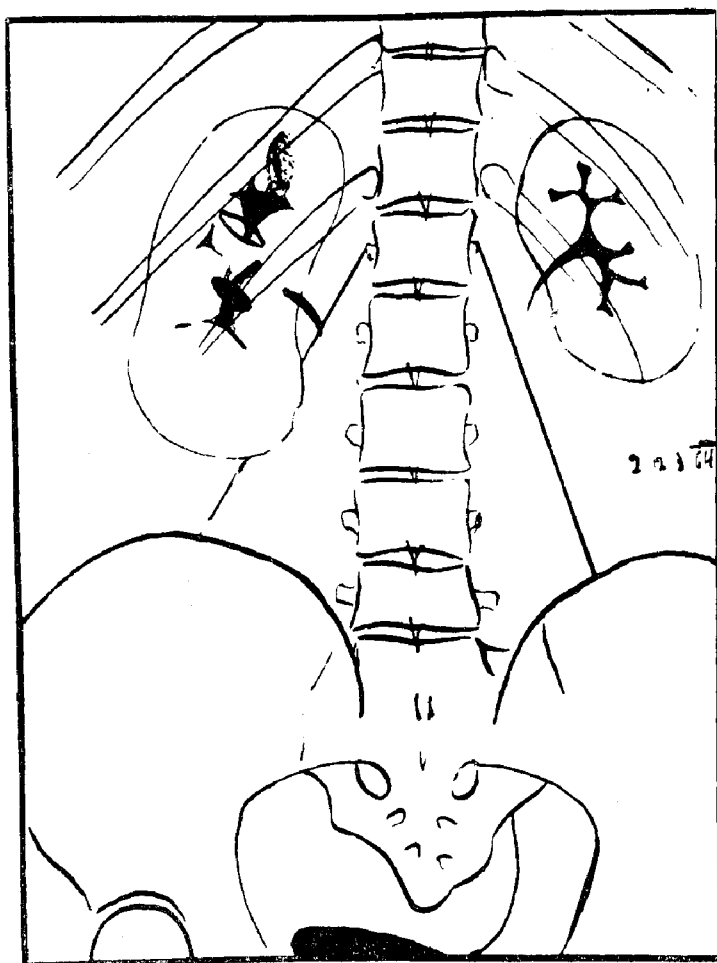


Fig. 2

Esquema correspondiente a la imagen anterior.

Los quistes estaban revestidos por un epitelio simple que se apoyaba sobre una banda de tejido conectivo, observándose en uno de los campos cómo la proliferación carcinomatosa penetraba y proliferaba dentro de uno de los quistes. (Fotog. N° 5).

Diagnóstico: Epitelioma renal a células claras. Poliquistosis renal.

COMENTARIO

El Síndrome de Von Hippel-Lindau es una afección poco frecuente, de etiología desconocida, congénita y de carácter marcadamente familiar. Su transmisión se efectúa por herencia, indistintamente a través de una persona sana o enferma y por intermedio de un factor dominante de escaso poder de penetración no ligado al sexo.

En este sentido resulta sumamente interesante comentar el análisis de la familia que motivó la comunicación de Christoferson y col. (3)

Esta familia, diez de cuyos casos ya habían sido publicados por Rowe, P. H. (11), fue estudiada en cinco generaciones sucesivas en las cuales se comprobaron los casos que a continuación veremos. Conviene que aclaremos antes que de esta primera generación partieron dos familias distintas, ya que el

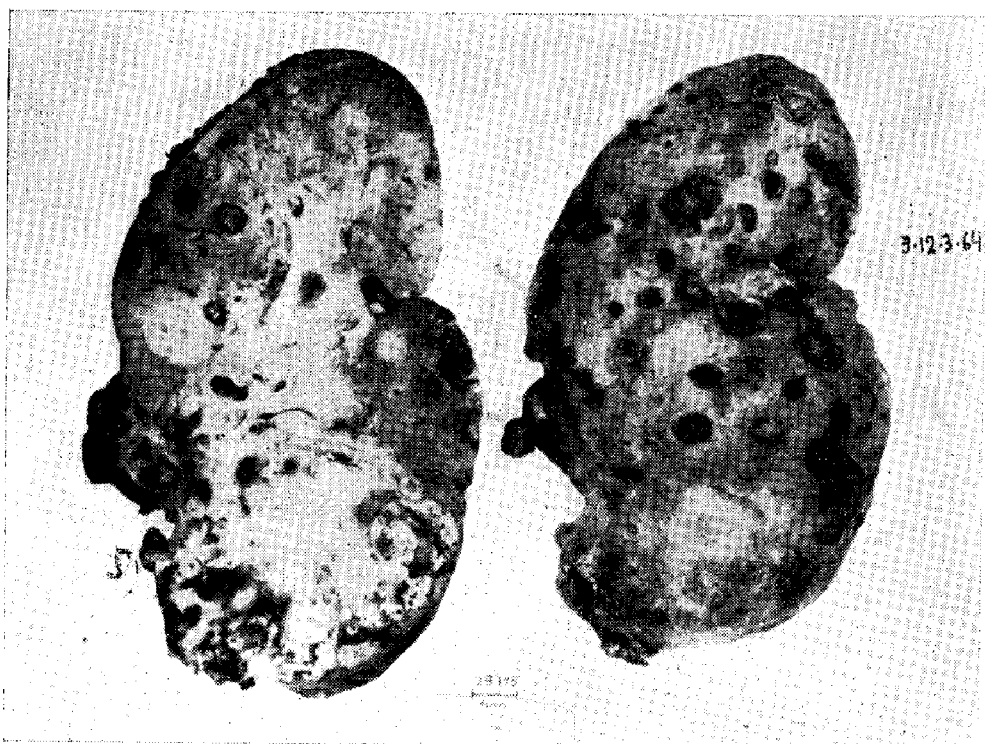


Fig. 3

hombre (Nº 2) se casó primero con la mujer (Nº 1) sospechosa de padecer el síndrome, dando lugar a la formación de la familia que estudiaron dichos autores y que nosotros resumiremos más abajo. Fallecida la primera mujer (Nº 1) el hombre volvió a casarse con una mujer aparentemente sana (Nº 3), dando lugar a la formación de otra familia que, como veremos en el esquema siguiente, tuvo 63 descendientes sin evidencia de enfermedad.

Analizaremos entonces la primera familia a partir de la primera generación, en la que la madre (Nº 1) fallece a los 35 años sospechosa de haber padecido la afección, contando con una larga historia de cefaleas entre sus antecedentes.

En la segunda generación se le diagnosticó al caso Nº 1 una Poliquistosis renal a los 43 años. Este paciente sufre después intensas cefaleas y pierde la visión de un ojo. Más tarde se ven obligados a operarlo por un Epitelioma renal a consecuencias de lo cual muere a los 44 años.

En la tercera generación se observan los siguientes casos: el Nº 4 que fallece a los 45 años como consecuencia de una intervención quirúrgica por un Hemangioma del cerebelo. En la autopsia encuentran un Hemangioma del lóbulo dere-

cho del cerebelo, un Epitelioma de 5 cm. de diámetro localizado en el polo superior del riñón izquierdo y otro Epitelioma de 1,5 cm. de diámetro situado a nivel del híleo del riñón derecho, además de una Poliquistosis renal bilateral y una Poliquistosis pancreática.

El caso Nº 6 sufrió a los 32 años la enucleación del ojo derecho por un Hemangioma de la retina y a los 46 años le diagnosticaron un Epitelioma del riñón derecho y una Quistosis pancreática.

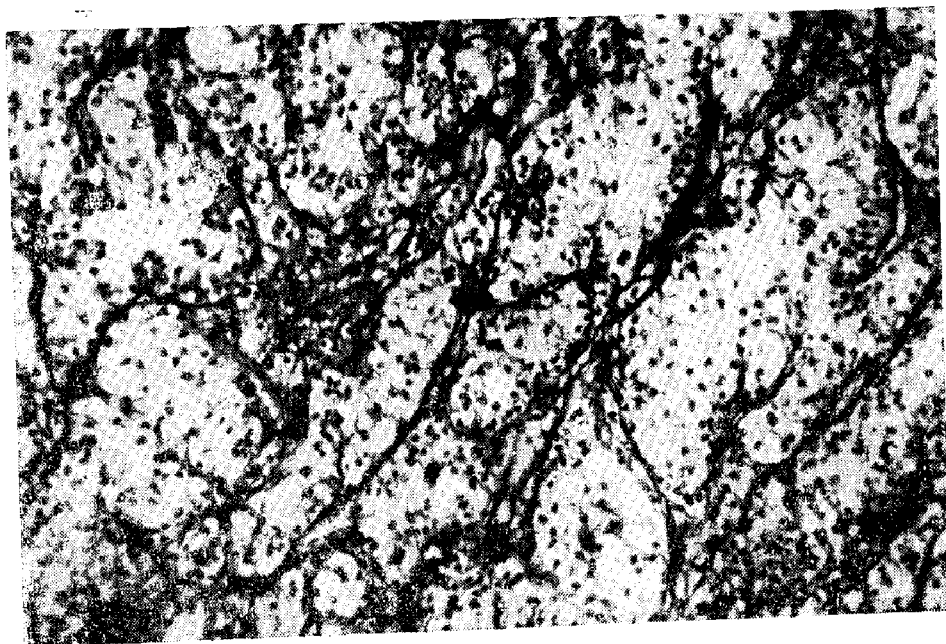


Fig. 4

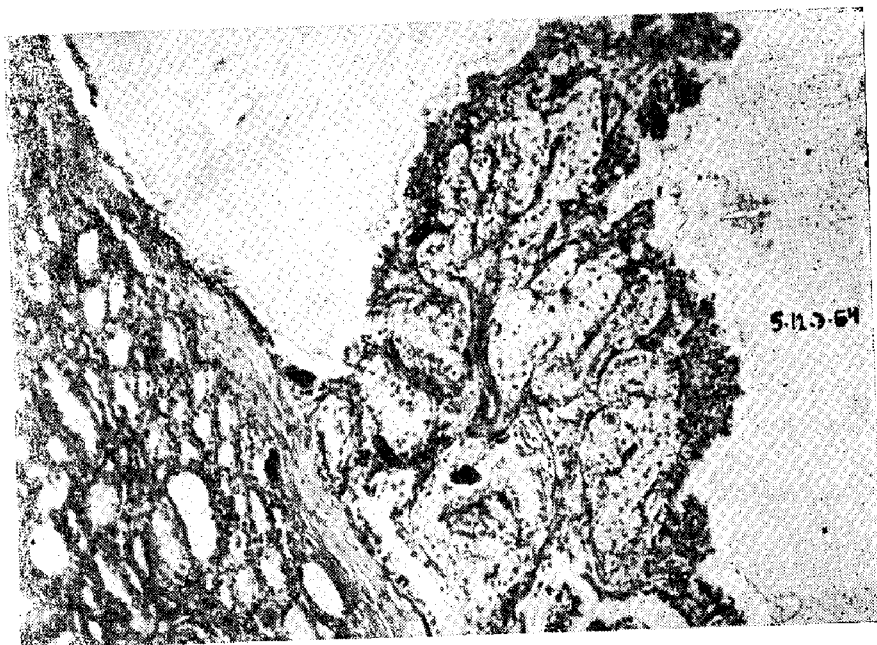


Fig. 5

El caso N^o 9 falleció a los 34 años después de haber sufrido dos años antes una nefrectomía por un Epitelioma renal.

El caso N^o 10 padecía de un Hemangioma del cuarto ventrículo y un Hemangioma de la retina izquierda diagnosticados antes de su muerte, acaecida a los 39 años. En la autopsia se encontró además un Quiste del cerebelo, una Poliquistosis renal, un Adenoma renal, una Poliquistosis pancreática, un Adenoma hepático y una Siringomielia cerviceotorácica.

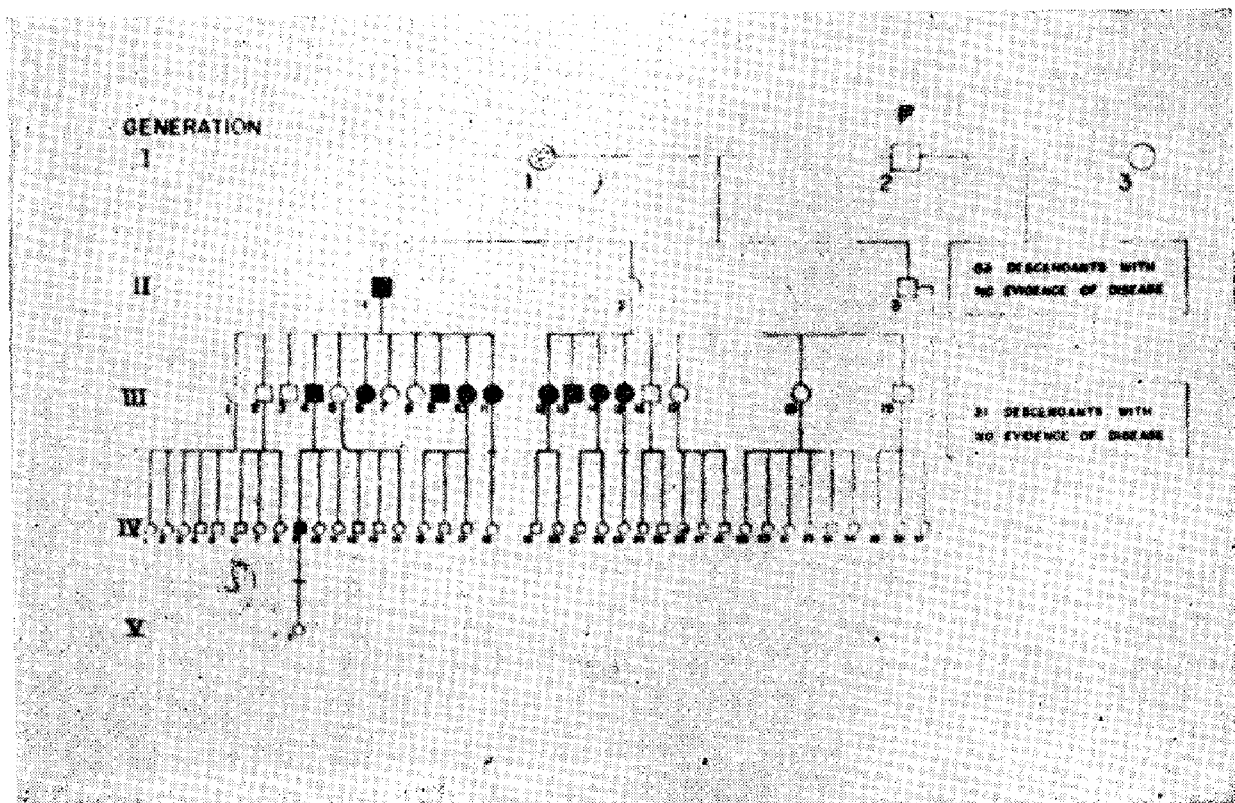


Fig. 6

Esquema de Christoferson y col.

El caso N^o 11 falleció a los 24 años como consecuencia de una intervención quirúrgica por un Hemangioma del cerebelo. En la autopsia se comprobó la existencia de una Poliquistosis renal, una Poliquistosis pancreática y una Siringomielia cerviceotorácica.

El caso N^o 12 falleció a los 23 años a consecuencia de un Cistohemangioblastoma del vermis del cerebelo y de la médula espinal. No examinaron fondo de ojo.

El caso N^o 13 sufrió una nefrectomía por un Epitelioma renal a los 45 años y falleció dos años después. En la autopsia se comprobó una Poliquistosis renal y una Poliquistosis pancreática.

El caso N^o 14 falleció a los 40 años. En la autopsia se diagnosticó un Hemangioma del ojo derecho, una Poliquistosis renal, una Poliquistosis pancreática y una Quistosis del cerebro y de la médula espinal.

El caso N^o 15 sufrió una nefrectomía a los 41 años por un Epitelioma renal y falleció dos años después. No se efectuó autopsia.

En la cuarta generación se observó un solo caso (N^o 9) entre sus 37 componentes. A este paciente se le diagnosticó un Hemangioma del lóbulo izquierdo del cerebelo a los 21 años, y tres años más tarde un Hemangioma de la retina izquierda que obligó a la enucleación del ojo.

En la quinta generación existe un solo miembro que no presenta hasta ahora signos clínicos de la afección.

En consecuencia, se trata de 11 miembros de esa familia (5 hombres y 6 mujeres) que padecen uno o más de los componentes del síndrome que nos ocupa y cuya distribución por lesiones se puede resumir de la siguiente manera:

<i>Sistema nervioso</i>	<i>Comprobado</i>	<i>Posible</i>
Hemangioma del cerebelo	5 (V:2, M:3)	1 (M)
Hemangioma del cerebelo	3 (M:3)	
Siringomielia	2 (M:2)	
 <i>Ojos</i>		
Hemangioma de la retina	3 (V:1, M:2)	1 (M)
 <i>Riñón</i>		
Epiteliomas	6 (V:4, M:2)	
Adenoma	1 (M)	
Hemangioma	1 (M)	
Poliquistosis	4 (V:2, M:2)	
 <i>Páncreas</i>		
Poliquistosis	5 (V:2, M:3)	
 <i>Hígado</i>		
Adenoma	1 (M)	

La incidencia hereditaria de la enfermedad según Christoferson y col. (3) sería de alrededor del 12 %, cifra muy distinta de la de Silver, M. L. (13) quien encuentra un incidencia del 44 % en una familia compuesta por 61 miembros.

Creemos interesante hacer notar que esta afección cuyas primeras descripciones se deben a los oftalmólogos y que fuera estudiada posteriormente con especial dedicación tanto por ellos como por neurólogos y patólogos, no ha recibido igual atención por parte de los urólogos a pesar de que, como terminamos de ver, el síndrome adquiere con cierta frecuencia expresión clínica a través de su sintomatología urinaria (caso N^o 2: Poliquistosis renal; casos Nos. 9, 13 y 15: Epiteliomas renales) y, en muchos otros casos, dicha sintomatología se halla presente formando parte de su complejo sintomático.

En la literatura especializada que hemos consultado no encontramos descrito hasta la fecha ningún caso de esta naturaleza.

La mayoría de los autores que se han ocupado de esta afección, comenzando por Lindau, han tratado de explicar su patogenia como consecuencia de un trastorno del desarrollo de la capa mesodérmica que se produciría alrededor del 3^o o 4^o mes de la vida fetal.

Dicho trastorno consistiría en un desplazamiento de la lámina vascular con su consiguiente inclusión en la línea posterior del neuroeje, lo que justificaría la preferencia de los hemangiomas y de los quistes por dicha zona.

Para explicar la formación de las lesiones viscerales se ha preferido sostener, en cambio, la teoría de las inclusiones embrionarias de células mesodérmicas con potencialidad evolutiva independiente, o sea la antigua teoría de los Amartomas.

A pesar de tratarse de un solo caso nosotros consideramos justificada la presentación de nuestro enfermo, tanto por su rareza, como por la abundante sintomatología que lo acompaña.

Insistimos además en llamar la atención sobre la sugestiva incidencia neoplásica familiar que presenta el mismo, ya que de sus 7 miembros (padres y cinco hijos), 5 fallecieron de cáncer a temprana edad (dos de cáncer de esófago, uno de cáncer de hígado, uno de cáncer de cerebro y uno de cáncer de riñón), lo que nos lleva a preguntarnos una vez más qué papel desempeñan en el desarrollo de las neoplasias los factores genéticos que determinan la herencia.

RESUMEN

Cumplimos con acto de justicia histórica que es tanto más grato por cuanto su principal actor fue el conocido oftalmólogo argentino Dr. Pedro Lagleyze, al insistir en reclamar para él, como ya lo hiciera en otra oportunidad su discípulo el Dr. Argañaraz (1), el mérito de haber efectuado la primera descripción oftalmológica de una Hemangiomatosis de la retina.

Documentamos el primer caso de Síndrome de Von Hippel-Lindau que según nuestra información se publica en el país, compuesto por una Hemangiomatosis bilateral de la retina, un Hemangioma del vérmis del cerebelo, una Poliquistosis renal derecha y un Epitelioma renal derecho comprobados quirúrgicamente, además de una Quistosis epididimaria bilateral diagnosticada clínicamente.

Efectuamos una revisión de la literatura nacional y extranjera sobre el tema.

BIBLIOGRAFIA

- 1) Argañaraz, R.: "Gliosis retinae difusa telangiectóide" (Enf. de Lagleyze-Von Hippel). Arch. Oftalmol. Hisp. Amer. 18:565, 1918.
- 2) Chapman, R. C., Kemp, V. E., Taliaferro, I.: "Pheochromocytoma Associated with Multiple Neurofibromatosis and Intracranial Hemangioma". Amer. J. Méd. 26:883 1959.
- 3) Christoferson, L. A., Gustafson, M. B., Petersen, A. G., Fargo, N. D.: "Von Hippel-Lindau's Disease". J.A.M.A. 178:280, 1961.
- 4) Collins, T. E.: "Some Unusual Forms of Intraocular Neoplasms". Trans. Ophth. Soc. U. K. 14:141, 1894.
- 5) Cushing, H., Bailey, P.: "Hemangiomas of Cerebellum and Retina" (Lindau's Disease). Arch. Ophth. 57:447, 1928.
- 6) Delbès, P.: "L'Angiomatose Kystique de la Retine" (Maladie de Von Hippel). Tesis de Doctorado. París. 1933.
- 7) Lagleyze, P.: "Explicación de la lámina I". Rev. Arg. Oftal. Pract. 1:2, 1883|84.
- 8) Levin, P. M.: "Multiple Hereditary Hemangioblastomas of the Nervous Systems". Arch. Neurol. Psychiat. 36:384, 1936.
- 9) Lindau, A.: "Studien über Kleinhirncysten. Bau, Pathogenese und Beziehungen Zur Angiomatosis retinae". Acta. path. u. microbiol. Scandinav. 1:128, 1926.

- 10) *Lindau, A.*: "Zur Frage der Angiomatosis Retinae und ihrer Hirncomplication". Acta Ophth. 4:193, 1927.
- 11) *Rowe, P. H.*: "Von Hippel-Lindau's Disease: Hereditary tendency in two Families". Quart. Bull. Northw. Clin. 6:117, 1945.
- 12) *Sargent, P., Greenfield, G.*: "Hemangiomatic Cyst of the Cerebellum". Brit. J. Surg. 17:84, 1929.
- 13) *Silver, M. L.*: "Hereditary Vascular Tumours of Nervous System". J.A.M.A. 156:1053, 1954.
- 14) *Von Hippel, S.*: "Ueber eine sehr seltene Erkrankung der Netzhaut: Klinische Beobachtungen". Arch. f. Ophth. 59:83, 1904.
- 15) *Wyburn-Mason, R.*: "Vascular Abnormalities and tumours of Spinal Cord and its Membranes, pág. 60-84, Hendy Kimpton. London, 1943.