

NEUROCIRUGIA CONTEMPORÁNEA

PUBLICACIÓN MENSUAL PARA FORMACIÓN CONTINUADA
EN NEUROCIRUGIA

VOLUMEN 3 · NÚMERO 5
MAYO 2009

Hemangioblastomas de cerebelo.

D. Castro Bouzas, J.M. Santín Amo, A. Arcos Algaba, A. García Allut, A. Prieto González, R. Serramito García y M. Gelabert-González
Servicio de Neurocirugía - Hospital Clínico Universitario de Santiago.
Universidad de Santiago de Compostela
danicastrobouzas@yahoo.es

Introducción

Los hemangioblastomas denominados también como hemangioblastomas capilares, son tumores benignos de histogénesis incierta clasificados como grado I de la OMS que representan alrededor del 1-2% de los tumores del sistema nervioso central (8). Su denominación corresponde a Cushing y Bailey quienes en 1928 introducen este término para referirse a una neoplasia de tipo vascular y naturaleza benigna localizada exclusivamente en el sistema nervioso central (5).

Habitualmente se presentan en adultos jóvenes y se localizan preferentemente en cerebelo, aunque pueden encontrarse también en el tronco del encéfalo, hemisferios cerebrales y medula espinal (8). Histológicamente están formados por una red de capilares y células estromales vacuolizadas. Entre el 10-40% de los casos se encuentran asociados a la enfermedad de von Hippel-Lindau (VHL).

Epidemiología:

Constituyen entre el 1-2% de todos los tumores primarios del SNC, situándose la mayoría en la fosa craneal posterior donde llegan a representar entre 6-12% de todos los tumores de esta localización (6, 8, 14).

Se trata de tumores característicos de adultos jóvenes siendo la edad media al diagnóstico entre 25-40 años (8, 14) siendo excepcionales tanto en el anciano como en la infancia (11, 23). Existe un predominio en el sexo masculino con una relación 2:1, excepto en los casos de VHL donde no existe preferencia por los varones (3, 7).

Topografía:

La localización más común es en la fosa posterior, tanto en los hemisferios como en el vermis cerebeloso, tronco cerebral y ocasionalmente pueden verse en el IV ventrículo (13). Otras localizaciones son la medula espinal (2-3% de tumores espinales); en ocasiones pueden ser intraventriculares (24), supratentoriales (1, 26), siendo la localización en el nervio óptico o en nervios periféricos excepcional (2).

Clínica:

Se trata de tumores de crecimiento muy lento que clínicamente se manifiestan por obstrucción en la circulación del LCR provocando hipertensión intracraneal. La cefalea es el síntoma más frecuente, asociada a vómitos, vértigo y alteraciones de la marcha. Si existe descenso de las amígdalas cerebelosas pueden presentar tortícolis. En la

exploración neurológica destacan la presencia de edema de papila acompañado de un síndrome cerebeloso y en menor medida afectación de pares craneales (8). Es poco habitual el debut con una hemorragia subaracnoidea o intraventricular, aunque en los de localización medular es un hallazgo relativamente frecuente (2). Se han descrito casos de crecimiento rápido del quiste durante el embarazo, relacionándose con la presencia de receptores de progesterona en el tumor. Los estrógenos que inducirían una proliferación endotelial y por lo tanto facilitan la progresión tumoral (22).

Es característico de los hemangioblastomas la presencia de poliglobulia que aparece entre 10-20% de los pacientes y que es debida a la secreción de eritropoyetina por las células estromales del tumor (25). Este fenómeno es más frecuente en los tumores sólidos, pero el contenido líquido de los quísticos habitualmente tiene eritropoyetina (25).

Diagnóstico:

En la tomografía computarizada (TC) se observan como una masa sólida hiperdensa con realce intenso y homogéneo con contraste (40%) o como lesiones quísticas de tamaño variable con un nódulo mural hipercaptante (60%) (30).

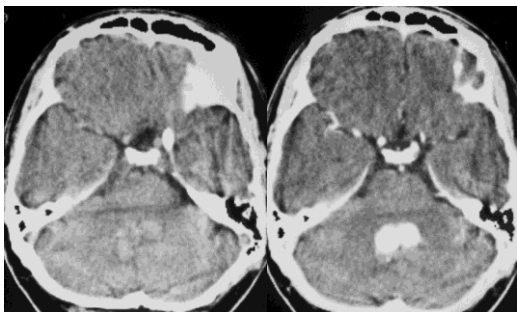


Figura 1: TC sin y con contraste de un hemangioblastoma sólido de vermis cerebeloso.

En resonancia magnética (RM), la porción sólida del tumor es hipointensa con el parénquima en T1 y ligeramente

hiperintensos en T2 y el contenido del quiste es hipointenso en T1 e hiperintenso en T2. El nódulo mural puede tener una apariencia variable pero capta contraste de forma intensa; no hay captación en la pared del quiste, al contrario de lo que ocurre con el astrocitoma quístico (pilocítico) de cerebelo, siendo este dato de importancia para hacer el diagnóstico diferencial (29). La mayoría presentan edema cerebeloso que se muestra como hiperintenso en T2 y con frecuencia se pueden observar señales de vacío intratumorales que corresponden a venas dilatadas (12, 17). En los quísticos puede observarse dentro del mismo un nivel correspondiente a sangrados (17). Con RM de perfusión se ha podido observar que el flujo en el área del hemangioblastoma se encuentra muy elevado en relación a tejido sano, dato que no se observa en otros tumores como los astrocitomas quísticos (pilocíticos) que presentan unas características de resonancia muy similares (3).

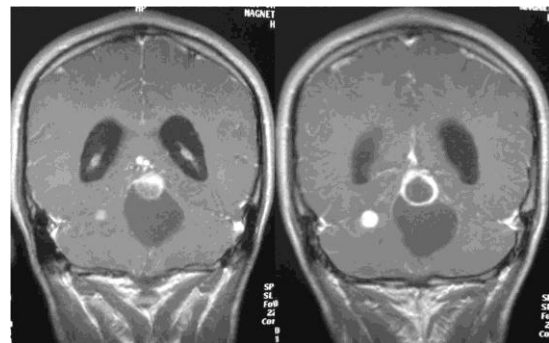


Figura 2: Hemangioblastomas sólido y quístico de cerebelo en un paciente con VHL.

La angiografía vertebral es importante aunque no imprescindible para el diagnóstico y planteamiento quirúrgico, habitualmente se observa una arteria nutricia procedente de las arterias cerebelosas, pósterio-inferior (PICA) o antero-inferior (AICA) que irrigan directamente el nódulo o la masa tumoral.

Aunque la mayor parte de los hemangioblastomas aparecen de forma esporádica, entre el 10-40% están asociados al

síndrome de Von Hippel-Lindau, dolencia autosómica dominante con penetrancia completa y expresión variable.

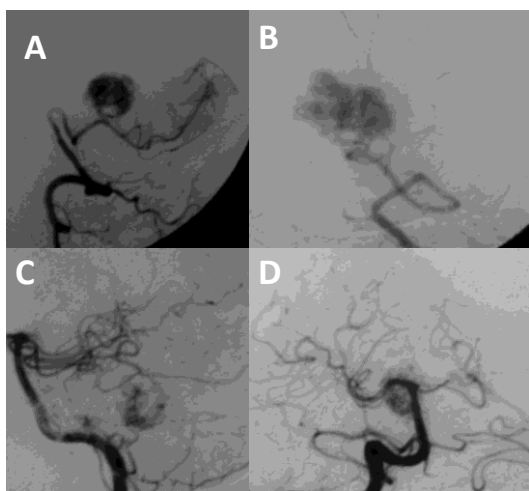


Figura 3: Angiografía vertebral (A-B): derecha y (C-D) izquierda: hemangioblastoma sólido de vermis de cerebelo vascularizado bilateralmente.

Los hemangioblastomas constituyen la manifestación inicial de este síndrome afectando al 64% de los pacientes con VHL (4), y en la mayoría de las series los hemangioblastomas fueron la causa más importante de mortalidad seguidos por el carcinoma renal (7). La enfermedad fue descrita por Eugene Von Hippel en 1895. Posteriormente Harbin Lindau en 1926 presentó un caso con lesiones en cerebelo, retina y médula espinal, con carcinoma y quistes renales y pancreáticos y feocromocitoma (18). Su incidencia es de aproximadamente 1 caso por 40.000 y el origen se encuentra en un defecto en el gen supresor de VHL en el cromosoma 3p-25-p26 (6).

La enfermedad de von Hippel-Lindau se clasifica en dos tipos:

Tipo 1: aquellos que no presentan feocromocitomas, que suponen alrededor del 80% de los casos.

Tipo 2: con presencia de feocromocitomas, aproximadamente un 20%

de los casos, y de peor pronóstico que los tipo 1. A su vez se subdividen en tipo 2A caracterizado por la ausencia de carcinomas de células claras y quistes pancreáticos y tipo 2B con presencia de carcinomas de células renales y quistes pancreáticos, que constituye el grupo con mayor mortalidad y peor pronóstico.

Patología:

Macroscópicamente son lesiones bien delimitadas compuestas por nódulos color cereza que pueden presentarse aislados o en la pared de un quiste. En ocasiones el tumor tiene un aspecto amarillento debido al alto contenido lipídico de las células tumorales. Por su aspecto macroscópico existen 4 tipos diferentes de hemangioblastomas (16).

Tipo 1: tumor quístico sin evidencia de nódulo mural tanto en la angiografía como en la cirugía, constituyen el 6% del total.

Tipo 2: está formado por un gran quiste con un nódulo mural de aproximadamente 1 cm. de diámetro y representan el 65% del total.

Tipo 3: tumor sólido, constituyen el 25% de todos los hemangioblastomas.

Tipo 4: es la forma microquística (4%) es un tumor sólido que contiene pequeños quistes en su interior. Sin embargo, hoy sabemos que estos tipos no son más que diferentes secuencias evolutivas. El estudio secuencial con RM de hemangioblastomas sólidos ha permitido observar la formación de edema peritumoral y, posteriormente, de la formación adyacente de un quiste de crecimiento progresivo, en un plazo medio de 36 meses (6). El desarrollo de quiste se ha observado en el 100% de hemangioblastomas sólidos cuando han sido seguidos durante un período prolongado de tiempo (6).

Histológicamente son tumores con un gran componente vascular con dos tipos celulares diferentes: células estromales y capilares; las células presentan un estroma vacuolizado y presentan una red capilar abundante. Las células del estroma, que representan el verdadero componente neoplásico, tienen núcleo de tamaño variable,

presentando en ocasiones atipias o hiperchromía y se caracterizan por tener numerosas vacuolas citoplasmáticas de contenido lipídico. Debido al alto componente vascular es frecuente observar hemorragias intratumorales. Presentan reactividad intensa para vimentina y enolasa neuronal específica (ENE) pero la presencia de ENE no indica un origen neuroepitelial (20). La expresión inmunohistoquímica de VEGF se ha relacionado de forma directa con la presencia de quiste asociado, los índices mitóticos y de proliferación son inferiores al 1%, al igual que el Ki67 (26).

La histogénesis de los hemangioblastomas es incierta y el origen de las células estromales es controvertido. Se sugirió un origen glial debido a la presencia de filamentos citoplasmáticos visibles en microscopía electrónica pero no confirmados con inmunohistoquímica. El origen pial puede excluirse por la falta de interdigitaciones características de las células meningoteliales. Observaciones recientes a microscopía electrónica de gránulos secretorios en las células estromales pudieran sugerir un origen neuroendocrino, confirmado en algunos estudios inmunohistoquímicos, y apoyado por su asociación ocasional con otros tumores de naturaleza endocrina (apudomas) (10) pero no aceptado universalmente (23).

Tratamiento:

El tratamiento es exclusivamente quirúrgico; habitualmente se observa una tumoración bien delimitada, nutrida a expensas de las arterias cerebelosa anteroinferior, posteroinferior o cerebelosa superior, y con un drenaje venoso precoz. En los tumores quísticos, el abordaje de la cavidad suele proporcionar una visión amplia del nódulo tumoral, sin embargo, en los hemangioblastomas sólidos el planteamiento quirúrgico se aproxima más al de una malformación arteriovenosa, siendo importante la localización inicial de los pedículos vasculares para su control precoz y minimizar en lo posible el riesgo de sangrado (26). Excepcionalmente fueron descritos

casos de aneurismas o malformaciones arteriovenosas localizados sobre la arteria nutricia del hemangioblastoma.



Figura 4: imagen operatoria de un hemangioblastoma de vermis superior

La embolización preoperatoria pudiera ser un recurso aceptable en procesos de gran volumen o localizados en áreas críticas, ya que se consigue una reducción notable en el aporte sanguíneo. La revascularización se produce rápidamente, así que la embolización debe realizarse uno o dos días antes de la cirugía (29). Se han descrito casos de hemorragia aguda y fallecimiento de los pacientes después de tratamiento endovascular (6). También se ha empleado la inyección intratumoral de etanol para producir una devascularización intraoperatoria para reducir el sangrado y facilitar la extirpación quirúrgica (18). Las complicaciones quirúrgicas más frecuentes son la fístula de LCR, y la presencia de mutismo cerebeloso (1, 10). El resultado del tratamiento quirúrgico se ha relacionado de forma directa con la situación clínica preoperatoria de los pacientes y con la técnica quirúrgica empleada (6).

Se han descrito casos tratados mediante radiocirugía estereotáctica consiguiéndose el control tumoral a los 5 años en el 80% de los casos, con una reducción volumétrica en un 50% de los mismos y una estabilización en el 30% restante (15, 26). Debe valorarse minuciosamente su empleo en pacientes con

VHL por su mayor susceptibilidad para desarrollar nuevos tumores y por la posibilidad de necesitar en el futuro de tratamientos múltiples con el consiguiente aumento de la toxicidad y entre las complicaciones derivadas se han descrito casos de radionecrosis del tronco (26).

Pronóstico:

La mortalidad operatoria oscila entre 8-15% y es mayor en los hemangioblastomas sólidos que en los quísticos. La supervivencia a los 5 años es del 90% , a los 10 años del 80% y a los 20 años del 40% (16).

A pesar de ser tumores histológicamente benignos, presentan una tasa de recidivas que varían entre el 5 y el 25% (10). Entre los factores de riesgo para recidivar se incluyen la edad temprana en el momento del diagnóstico (<30 años), los multicéntricos, los varones y aquellos pacientes con VHL (9).

BIBLIOGRAFÍA:

1. Acikalin MF, Oner U, Tel N, Pasaoglu O, Altinel F. Supratentorial hemangioblastoma: a case report and review of the literature. *Arch Pathol Lab Med* 2003; 127: 382-384.
2. Berlis A, Schumacher M, Spreer J, Neumann HP, van Velthoven V. Subarachnoid haemorrhage due to cervical spinal cord haemangioblastomas in a patient with von Hippel-Lindau disease. *Acta Neurochir (Wien)* 2003; 145: 1009-1013.
3. Bing F, Kremer S, Lamalle L, et al. Value of perfusion MRI in the study of pilocytic astrocytoma and hemangioblastoma: Preliminary findings. *J Neuroradiol* 2008; en prensa.
4. Conway JE, Chou D, Clatterbuck RE, Brem H, Long DM, Rigamonti D. Hemangioblastomas of the central nervous von Hippel-Lindau syndrome and sporadic disease. *Neurosurgery* 2001; 48: 55-62.

5. Cushing H, Bailey P. Tumors arising from blood vessels of the brain: Angiomatous malformations and hemangioblastomas. Springfield, III: Charles C Thomas Publisher; 1928.
6. de Campos JM. Hemangioblastomas de la fosa posterior. En: Grupo de neurooncología de la SENECA (eds). *Tumores de la fosa posterior*. Barcelona: Permanyer 2009; pp. 105-116.
7. Friedrich CA. Von Hippel-Lindau syndrome. A pleomorphic condition. *Cancer* 1999; 86: 2478-2482.
8. Gaspareto EL, Faoro LN, Filho JS, Torres LF. Hemangioblastomas. Achados clínicos, epidemiológicos e anatomopatológicos em 14 casos. *Arq Neuropsiquiatr* 2000; 58: 310-314.
9. Gelabert M, Allut AG, Pravos A, González J, Prieto A. Hemangioblastoma quístico de bulbo raquídeo. *Rev Neurol* 1999; 29: 1024-1026.
10. Gelabert M. Hemangioblastomas de cerebelo. *Neurología* 2007; 22: 853-859.
11. Gnanalingham KK, Apostolopoulos V, Chopra I, Mendoza N, Peterson D. Haemangioblastoma: a rare cause of a cerebellar mass in the elderly. *Br J Neurosurg* 2003; 17: 461-464.
12. Guhl L, Mironov A, Schroth G. Contribution of MRI in the diagnosis of haemangioblastomas. *J Neurol* 1987; 235:95-98.
13. Hayden MG, Gephart R, Kalanithi P, Chou D. Von Hippel-Lindau disease in pregnancy: A brief review. *J Clin Neurosc* 2009; 16: 611-613.
14. Helle TL, Conley FK, Britt RH. Effect of radiation therapy on hemangioblastomas: a case report and review of the literature. *Neurosurgery* 1980; 6: 82-86.
15. Kim JM, Cheong JH, Bak KH, Kim CH, Park DW, Oh YH. Congenital

- supratentorial hemangioblastoma as an unusual cause of simultaneous supra- and infratentorial intracranial hemorrhage: case report. *J Neurooncol* 2006; 77: 59-63.
16. Kusak ME, Martínez NE, Martínez R. La radiocirugía en el tratamiento de los tumores de la fosa posterior. En: Grupo de neurooncología de la SENECA (eds). *Tumores de la fosa posterior*. Barcelona: Permanyer 2009; pp. 233-242.
 17. Latif F, Tory K, Gnarr J, Yao M, Duh FM, Orcutt LM, et al. Identification of the von-Hippel-Lindau disease suppressor gene. *Science* 1993; 260: 1317-1320.
 18. Lee SR, Sanches J, Mark AS, Dillon WP, Norman D, Newton TH. Posterior fossa hemangioblastomas: MR imaging. *Radiology* 1989; 171: 463-468.
 19. Lindau A. Studien über Kleinhirncysten. Bau, Pathogenese und Beziehungen zur Angiomatosis retinae. *Acta Pathol Microbiol Scand* 1926; (Suppl1): 1-128.
 20. Lonser RR, Heiss JD, Oldfield EH. Tumor devascularization by intratumoral ethanol injection during surgery. Technical note. *J Neurosurg* 1998; 88: 923-924.
 21. Lopes MBS, vandenBerg SR, Scheithauer BW. Histopathology, immunohistochemistry, and ultrastructure of brain tumors. En: Kaye AH, Black PM. eds. *Operative Neurosurgery*. London: Churchill-Livingstone 2000; 151-188.
 22. McEvoy AW, Benjamín E, Powell MP. Haemangioblastoma of a cervical sensory nerve root in Von Hippel-Lindau syndrome. *Eur Spine J* 2000; 9: 434-436.
 23. Omulecka A, Lach B, Alwasiak J, Gregor A. Immunohistochemical and ultrastructural studies of stromal cells in hemangioblastomas. *Folia Neuropathol* 1995; 33: 41-50.
 24. Ortega-Aznar A, Romero-Vidal FJ, de la Torre J, Castellvi J, Nogues P. Neonatal tumors of the CNS: a report of 9 cases and a review. *Clin Neuropathol* 2001; 20: 181-189.
 25. Prieto R, Roda JM. Hemangioblastoma of the lateral ventricle: case report and review of the literature. *Neurocirugía* 2005; 16: 58-62.
 26. Rachinger J, Busley R, Prell J, Strauss C. Solid haemangioblastoma of the CNS: a review of 17 consecutive cases. *Neurosurg Rev* 2009; 32:37-47.
 27. Richard S, Campello C, Taillandier L, Parker F, Resche F. Haemangioblastoma of the central nervous von Hippel-Lindau disease. French VHL study group. *J Inter Med* 1998; 243: 547-553.
 28. Tachibana O, Yamashita T, Yamashita J. Immunohistochemical study of erythropoietin in cerebellar hemangioblastomas associated with secondary polycythemia. *Neurosurgery* 1991; 28: 24-26.
 29. Vaquero J, Zurita M, Oya S, Salas C. Vascular permeability factor expression in cerebellar hemangioblastomas: correlation with tumor-associated cyst. *J Neurooncol* 1999; 41:3-7.
 30. Vazquez-Añón V, Botella C, Beltran A, Solera M, Piquer J. Preoperative embolization of solid cervicomedullary junction hemangioblastomas: report of two cases. *Neuroradiology* 1997; 39: 86-89.

Preguntas

El término hemangioblastoma fue introducido por Cushing y Bailey.

¿verdadero o falso?

Los hemangioblastomas representan entre el 1-2% de todos los tumores del sistema nervioso central.

¿verdadero o falso?

Se trata de tumores característicos de adultos jóvenes siendo excepcionales tanto en el anciano como en la infancia

¿verdadero o falso?

El síndrome de Von Hippel-Lindau, es una dolencia autosómica dominante con penetrancia completa y expresión variable.

¿verdadero o falso?

La vascularización de los hemangioblastomas de cerebelo es por ramas procedentes de las arterias cerebelosas, postero-inferior (PICA) o antero-inferior (AICA).

¿verdadero o falso?

La PCR para amplificación de ADN viral se caracteriza por su alta sensibilidad y baja especificidad diagnóstica.

¿verdadero o falso?

Los hemangioblastoma presentan reactividad intensa para vimentina y enolasa neuronal específica (ENE)

¿verdadero o falso?

El hemangioblastoma *tipo 2*, está formado por un gran quiste con un nódulo mural de aproximadamente 1 cm. de diámetro y representan el 65% del total.

¿verdadero o falso?

En el síndrome de Von Hippel-Lindau es característico la presencia de carcinoma de tiroides.

¿verdadero o falso?

La radiocirugía estereotáctica está contraindicada en los hemangioblastomas de cerebelo.

¿verdadero o falso?

La mortalidad operatoria de los hemangioblastomas oscila entre 8-15% y es mayor en los hemangioblastomas sólidos que en los quísticos.

¿verdadero o falso?