



Fecha de recepción: mayo 21 de 2020

Fecha de aceptación: febrero 24 2022

## ARTÍCULO DE REVISIÓN

<https://dx.doi.org/10.14482/sun.38.3.616.99>

# Manifestaciones endocrinológicas en la enfermedad de Von Hippel-Lindau: revisión narrativa

*Endocrinological manifestations of Von Hippel-Lindau disease: narrative re*

ALEJANDRO ROMÁN GONZÁLEZ<sup>1</sup>, HUBER SAID PADILLA ZAMBRANO<sup>2</sup>,  
CARLOS BUILES BARRERA<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Internista-Endocrinólogo, Universidad de Antioquia (Colombia). Profesor Universidad de Antioquia, internista endocrinólogo Hospital Universitario San Vicente Fundación. Medellín (Colombia). [alejandro.roman@udea.edu.co](mailto:alejandro.roman@udea.edu.co). Orcid: <https://orcid.org/0000-0001-5942-1035>. CvLAC: [https://scienti.minciencias.gov.co/cvlac/visualizador/generarCurriculoCv.do?cod\\_rh=0000293296&lang=null](https://scienti.minciencias.gov.co/cvlac/visualizador/generarCurriculoCv.do?cod_rh=0000293296&lang=null)

<sup>2</sup> Estudiante de pregrado. Facultad de Medicina Universidad de Cartagena. Cartagena de Indias (Colombia). [huber\\_padilla20@hotmail.com](mailto:huber_padilla20@hotmail.com). Orcid: <https://orcid.org/0000-0003-4523-0646>. CvLAC: [https://scienti.minciencias.gov.co/cvlac/visualizador/generarCurriculoCv.do?cod\\_rh=0000099415](https://scienti.minciencias.gov.co/cvlac/visualizador/generarCurriculoCv.do?cod_rh=0000099415)

<sup>3</sup> Profesor Universidad de Antioquia(Colombia). Internista endocrinólogo Hospital Universitario San Vicente Fundación. Medellín (Colombia). Orcid: <https://orcid.org/0000-0001-6217-117X>. CvLAC: [https://scienti.minciencias.gov.co/cvlac/visualizador/generarCurriculoCv.do?cod\\_rh=0000659401&lang=null](https://scienti.minciencias.gov.co/cvlac/visualizador/generarCurriculoCv.do?cod_rh=0000659401&lang=null)

## RESUMEN

La enfermedad de Von Hippel-Lindau es un síndrome neoplásico, autosómico dominante, caracterizado por una mutación germinal del gen VHL que codifica para la proteína VHL en el cromosoma 3. Esta mutación predispone al desarrollo de tumores benignos y malignos que afectan diferentes órganos, a causa de una ausencia de la inhibición de la vía de la tumorigénesis mediada por el factor inducible por hipoxia. La prevalencia de esta enfermedad es de 2 a 3 por 100 000 personas y las neoplasias se localizan con mayor frecuencia en retina, sistema nervioso central, cabeza y cuello, páncreas, riñón, glándula suprarrenal y órgano reproductor. Se clasifica en 2 tipos dependiendo de la presencia o ausencia de feocromocitoma. El feocromocitoma y las neoplasias pancreáticas constituyen las manifestaciones endocrinas más frecuentes. El feocromocitoma se presenta entre el 10-30% de los casos. Puede cursar desde una entidad asintomática hasta una sintomatología variable que incluye la triada clásica de cefalea, palpitaciones y diaforesis. El diagnóstico se realiza mediante pruebas bioquímicas o sus metabolitos que confirman niveles elevados de catecolaminas, y estudios imagenológicos. Las lesiones pancreáticas son con frecuencia asintomáticas y se detectan de forma incidental en estudios de imagen realizados en los pacientes con VHL. Aunque las características clínicas y bioquímicas de estas neoplasias no son patognomónicas, pueden ser útiles para sugerir la enfermedad VHL como la etiología subyacente.

**Palabras clave:** tumor neuroendocrino, feocromocitoma, enfermedad de Von Hippel-Lindau.

## ABSTRACT

Von Hippel-Lindau disease is an autosomal dominant neoplastic syndrome characterized by a germline mutation of the VHL gene encoding the VHL protein on chromosome 3. This mutation predisposes to the development of benign and malignant tumors that affect different organs, due to an absence of inhibition of the hypoxia-inducible factor-mediated tumorigenesis pathway. The prevalence of this disease is 2 to 3 per 100,000 people, and neoplasms are most frequently located in the retina, central nervous system, head and neck, pancreas, kidney, adrenal gland, and the organ. It is classified into 2 types depending on the presence or absence of pheochromocytoma. Pheochromocytoma and pancreatic neoplasms are the most frequent endocrine manifestations. Pheochromocytoma occurs in 10-30% of cases. It can range from an asymptomatic entity to a variable symptomatology that includes the classic triad of headache, palpitations and diaphoresis. The diagnosis is made through biochemical tests that confirm high levels of catecholamines and imaging studies. Pancreatic lesions are frequently asymptomatic and are detected incidentally in imaging

studies performed in VHL patients. Although the clinical and biochemical characteristics of these malignancies are not pathognomonic, they may be useful in suggesting VHL disease as the underlying etiology.

**Keywords:** neuroendocrine tumor, pheochromocytoma, Von Hippel-Lindau Disease.

## INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Von Hippel-Lindau (VHL) es un síndrome neoplásico, autosómico dominante (1-7). Fue descrito por primera vez por Von Hippel en 1911 y posteriormente, en el año 1926, por Lindau (1,3-5,8). En 1964, Melmon y Rosen acuñaron el nombre de esta patología y sus criterios diagnósticos (3-5,9,10). Este síndrome se caracteriza por una mutación germinal del gen VHL en el cromosoma 3 (3p25-3p26), predisponiendo al desarrollo de neoplasias y quistes benignos y malignos muy vascularizados en diferentes órganos (1,2,4,6,7,11). El gen VHL, identificado en 1993 por Zbar et al. (12), es un gen supresor tumoral que codifica para la proteína VHL. Esta proteína tiene actividad E3 ubiquitina ligasa y generalmente inhibe la vía de la tumorigénesis mediada por el factor inducible por hipoxia (HIF en inglés) (13). La formación de neoplasias y vasos sanguíneos se debe a la inactivación de la proteína VHL, que da como resultado el fracaso de la degradación y ubiquitinización del HIF. La acumulación del HIF crea un estado de pseudohipoxia, el cual provoca la activación de genes relacionados con la eritropoyesis, angiogénesis y metabolismo celular, lo que induce al desarrollo de tumores altamente vasculares (1-4).

La enfermedad de VHL tiene una prevalencia de 2 a 3 por 100 000 personas (2) y una incidencia reportada que varía de 1 de cada 36 000 (3,4,14-17) a 1 en 45 000 nacidos vivos (6). El 80 % de los casos se hereda como una mutación de la línea germinal (1,4,7,18), y el 20 % a una mutación de novo, sin antecedentes familiares (1,3-5,16,18). Las primeras manifestaciones ocurren en la segunda década de la vida (6,7) y casi el 50 % de los pacientes son sintomáticos (6,7). La edad de presentación sintomática se encuentra entre 18 y 30 años (18,19), dependiendo de la neoplasia que desarrolla el paciente (20). Más del 90 % de los pacientes han desarrollado los síntomas antes de los 65 años (9,18,21,22). Los portadores del gen VHL (ver figura 1) totalmente asintomáticos son aproximadamente el 4 % (19).

Las localizaciones más frecuentes de los tumores son retina, sistema nervioso central (SNC), cabeza y cuello, páncreas, riñón, glándula suprarrenal y órgano reproductor (4-7,14-16). Los tumores

del sistema nervioso central constituyen una de las causas principales de muerte (4,6,7,14), junto con el carcinoma de células claras de riñón (CCR) (4,7,14). La expectativa de vida para la entidad está entre los 40 y 52 años (4,6). Esta revisión narrativa de la literatura describe las principales manifestaciones endocrinas en la enfermedad de VHL.

## CLASIFICACIÓN

La enfermedad de VHL se clasifica en 2 tipos teniendo en cuenta presencia o ausencia de feocromocitoma (2,23). El tipo 1 tiene mayor prevalencia de hemangioblastoma de retina, del SNC y CCR. En algunos pacientes pueden presentarse neoplasias o quistes pancreáticos, excepto los feocromocitomas (1,3,19,23,24). Algunos autores han propuesto un tipo 1B, en pacientes con bajo riesgo para feocromocitoma y CCR (18). En el tipo 2, el feocromocitoma es la principal característica. Este se subclasifica en tipo 2<sup>a</sup>, que se asocia con un bajo riesgo de CCR y alto riesgo para feocromocitoma; tipo 2B tiene mayor riesgo de CCR y alto riesgo para feocromocitoma; y el tipo 2C presenta solo alto riesgo para feocromocitoma (1,3,8,12,14,18,23) (ver tabla 1). Además, se ha descrito la policitemia de Chuvash, también conocida como eritrocitemia familiar tipo 2, entidad poco frecuente con policitemia como único hallazgo (3,8,12).

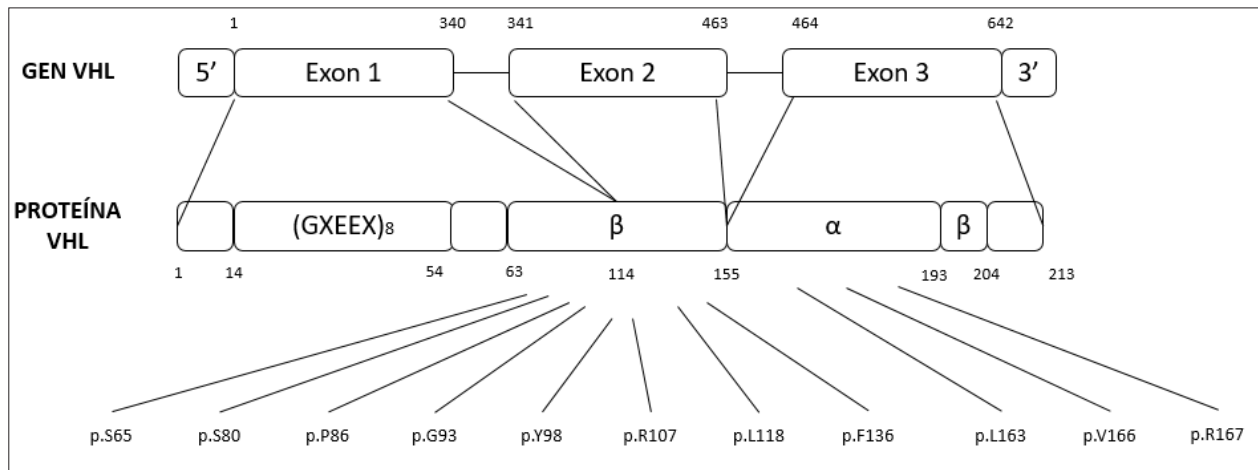
**Tabla 1. Clasificación de la enfermedad de Von Hippel-Lindau. (8,12,14)**

CLASIFICACIÓN DE LA ENFERMEDAD VHL*	
Fenotipo	Mutación típica
<b>VHL tipo 1 (sin feocromocitoma)</b>	
Hemangioblastoma de retina (25-60%) Hemangioblastoma del SNC (10-25%) Carcinoma de células renales de células claras (25-60%)	ΔVHL mutación truncada
<b>VHL tipo 2 (con feocromocitoma)</b>	
<b>TIPO 2 A</b>	
Feocromocitoma (58%) Hemangioblastoma retiniano (25-60%) Hemangioblastoma del SNC (10-25%) Neoplasias y quistes pancreáticos (35-70%)	TRY 98 HIS TRY 112 HIS

Continúa...

TIPO 2 B	
Feocromocitoma (50%)	
Hemangioblastoma retiniano (25-60%)	
Hemangioblastoma del SNC (10-25%)	ARG 167 GLN
Neoplasias y quistes pancreáticos (35-70%)	
Carcinoma de células renales de células claras (25-60%)	
TIPO 2 C	
Feocromocitoma (84%)	LEU 188 VAL

\*Los tumores del saco endolinfático y los cistadenomas del epidídimo y el ligamento ancho no se han asignado a tipos específicos de Von Hippel-Lindau.



**Figura 1.** Estructura del gen y la proteína de von Hippel-Lindau. Tomado de Dandanell M, Friis-Hansen L, Sunde L, Nielsen FC, Hansen TVO. Identification of 3 novel VHL germ-line mutations in Danish VHL patients. BMC Med Genet. 2012 Jul;13:54.

## DIAGNÓSTICO CLÍNICO

Los criterios clínicos son importantes en el diagnóstico de la enfermedad de VHL. En pacientes con la presencia de una sola entidad neoplásica, como hemangioblastoma (HB) SNC/retiniano, CCR, feocromocitoma o tumor pancreático, se debe descartar antecedente familiar de VHL (1,2,4,23).

Si no hay antecedentes familiares, deben presentarse dos o más neoplasias (3,9,14,23,25,26), pero, cuando están presentes se puede hacer el diagnóstico al encontrar una sola neoplasia relacionada con el síndrome (5,9,12,14,25) (ver tabla 2).

**Tabla 2. Criterios diagnósticos para enfermedad de VHL (6,14)**

<b>El diagnóstico de VHL se realiza si un individuo tiene la siguiente combinación de manifestaciones y factores genéticos/familiares:</b>
1. Al menos dos hemangioblastomas del SNC.
2. Al menos un hemangioblastoma del SNC y otra manifestación descrita anteriormente (excluyendo quistes renales y epididimarios).
3. Al menos una de las manifestaciones descritas anteriormente, y una mutación patógena en el gen VHL o un pariente de primer grado con VHL.

**Fuente:** elaboración propia.

La infrecuente presencia de quistes pancreáticos múltiples hace sospechar una mutación en VHL. Ahora bien, como los quistes renales y epididimarios son frecuentes en la población general, no se recomienda utilizar su presencia como evidencia para sospechar este síndrome (9,14). Se debe considerar un diagnóstico de enfermedad de VHL en todos los casos de HB retinianos, del SNC, feocromocitoma familiar o de inicio temprano y CCR (20).

La mayoría de los pacientes son diagnosticados después de la detección de tumores del SNC (4), sin embargo, el diagnóstico es un desafío en pacientes con aparición neoplásica de novo y sin antecedentes familiares (6). Las tasas de detección de mutaciones de VHL en pacientes con antecedentes familiares de VHL es de casi el 100% (6,25), pero algunos pacientes sin antecedentes familiares pueden provocar mosaicismos de la enfermedad, debido a que no todos los tejidos portan la mutación y pueden dar negativo (25). En la tabla 3 se describen las indicaciones para las pruebas genéticas (18). En la tabla 4 se presentan las diferentes manifestaciones de la enfermedad de VHL.

**Tabla 3. Indicaciones para pruebas genéticas (18)**

<b>Indicaciones para las pruebas genéticas</b>
1. Pacientes con sospecha de diagnóstico clínico de VHL.
2. Pacientes con parientes cercanos en una familia VHL establecida.
3. Pacientes con sospecha moderada de VHL que no satisfacen todos los criterios para un diagnóstico clínico.

**Fuente:** elaboración propia.

## MANIFESTACIONES ENDOCRINOLÓGICAS

**Tabla 4.** Manifestaciones endocrinológicas de la enfermedad de Von Hippel-Lindau (VHL). Modificado de: 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;38(3):849-66.

<b>Manifestaciones de la enfermedad vhl</b>
<b>Retina</b>
Hemangioblastoma de retina
<b>Sistema nervioso central</b>
Hemangioblastoma del cerebelo y medula espinal
<b>Cabeza y cuello</b>
Tumores del saco endolinfático
<b>Páncreas</b>
Quistes pancreáticos Cistadenomas serosos Tumores neuroendocrinos pancreáticos
<b>Renales</b>
Quiste renal Carcinoma de células renales de células claras
<b>Glándula suprarrenal</b>
Feocromocitoma
Órganos reproductores
Quistes epididimales Cistoadenoma papilar del epidídimo Cistoadenoma de ligamento ancho

## MANIFESTACIONES EN LA GLÁNDULA SUPRARRENAL

Los feocromocitomas son característicos en la enfermedad de VHL tipo 2 (12, 14,19,21,24). Son tumores neuroendocrinos usualmente benignos de la médula suprarrenal productores de catecolaminas, derivados de células cromafines que surgen de la médula suprarrenal, mientras que los paragangliomas de los paraganglios (21,24,27-29) se han asociado con HB y CCR (20).

Esta neoplasia se presenta entre el 10-30% de los pacientes con VHL (7,12,14,18). En un meta-análisis se encontró una frecuencia en VHL de 19.4 % (95 % CI=15.9–23.6 %). Sin embargo, esto depende del tipo de VHL. Se encontró que 60 % de los pacientes con VHL tipo 2 tenían feocromocitoma, y se podía distribuir su frecuencia según el subtipo así: 58 % tipo 2A, 50 % tipo 2B y 84% en el tipo 2C (30). Los paragangliomas se presentan en aproximadamente el 12 % (19,31). Surgen con mayor frecuencia en la médula suprarrenal y aproximadamente el 16 % son bilaterales y multifocales (6,7,14,25). Tiene una incidencia de 2 a 9.1 por 1 000 000 de adultos (32). Se presenta en personas más jóvenes comparado con los feocromocitomas aparentemente esporádicos (33). La edad de presentación usual es en menores de 30 años (1,5,14). En el metaanálisis previamente mencionado se encontró que en el 59.5% de los pacientes con VHL y feocromocitoma estos tumores eran bilaterales en el 59.5% y 58.3% de los casos ocurrían en hombres. El riesgo de malignidad es bajo, se ha observado en 1-5% en feocromocitoma asociado con VHL (6,7,18,24). El único indicador de malignidad es el desarrollo de metástasis (8).

Las manifestaciones clínicas del feocromocitoma tienen un amplio espectro, desde una entidad asintomática hasta una sintomatología inespecífica que simulan muchas entidades clínicas (particularmente enfermedades asociadas con una mayor actividad simpática) (25,34,35). Esta variabilidad en la clínica del paciente se debe a que la secreción de catecolaminas puede ser intermitente (6,36). Las manifestaciones clínicas son variables e incluyen la tríada clásica de cefalea, palpitaciones y diaforesis. Se han asociado con menor frecuencia otros síntomas inespecíficos, como náuseas, vómitos, palidez, ansiedad y ataque de pánico, taquicardia, (9,18,19,25,37) y estreñimiento (27,38). En la mayoría de los pacientes, la hipertensión es el primer síntoma (9). Esta neoplasia puede debutar con crisis hipertensivas en niños menores de 10 años (6). La hipertensión arterial puede predisponer al paciente a la aparición de miocardiopatía hipertensiva y el desprendimiento de retina (8). Otras complicaciones pueden ser infarto agudo de miocardio, arritmias, accidente cerebrovascular, miocardiopatía de Takotsubo (39), miocarditis adrenérgicas, insuficiencia cardíaca y crisis hipertensivas (8,18,21,40). Sin embargo, en la enfermedad de VHL los feocromocitomas pueden ser asintomáticos hasta en el 35 % de los casos, tener menos síntomas y cursar sin hipertensión (33,41). Si se compara con la neoplasia endocrina múltiple tipo 2, en la que la presencia de síntomas e HTA llega al 60 %, en VHL solo llega hasta el 30-35% de los casos (33).

El diagnóstico de feocromocitoma se realiza mediante la confirmación bioquímica del exceso de catecolaminas y la localización anatómica por imagenología (6,7,14,19,25). Se recomiendan prue-



bas bioquímicas y se realizan antes de proceder a las pruebas de imagen (31). El diagnóstico bioquímico se realiza mediante la medición de metanefrinas totales y diferenciadas libres en plasma o en orina de 24 horas (7-9,14,18,19,34,42), con excepción de las neoplasias con tamaño menor de 1 cm que no liberan catecolaminas y los que únicamente son productores de dopamina (31,42). En VHL es frecuente que la presencia de feocromocitomas no tengan evidencia de sobreproducción de catecolaminas (41,43), y cuando la tienen expresan diferencialmente normetanefrina (33).

El diagnóstico radiológico se realiza principalmente mediante TAC o IRM. En RM, el feocromocitoma es hiperintenso en T2, similar a la del LCR (8,19,24,44). La hiperintensidad en T2 y T2 con saturación grasa se conoce como “el signo de la bombilla” (45). Se prefiere el uso de RM debido a que no requiere bloqueo adrenérgico antes de la inyección de gadolinio (6,7), y en particular porque estos pacientes requieren seguimiento imagenológico continuo y se exponen a menor radiación. La gammagrafía con metaiodobencilguanidina (MIBG) es útil para localizar el tumor (7,14,19,24,46) e identificar metástasis ocultas (18). Sin embargo, tiene menos utilidad en enfermedad de VHL y difícilmente hay disponibilidad para su realización. En la enfermedad de VHL se prefiere el uso de tomografía por emisión de positrones (PET) marcada con 18F-fluoro-2-desoxi-d-glucosa (18F-FDG) o idealmente con 18F-3,4-dihidroxifenilalanina (DOPA). Están indicados en lesiones incidentales con alta sospecha de feocromocitoma con resultados no concluyentes en las pruebas bioquímicas, para evaluar multifocalidad e identificar los sitios de metástasis. El PET-18F-FDOPA se recomienda para identificar paragangliomas de la base del cráneo y del cuello y para los feocromocitomas no metastásicos. (31,42,47,48). El PET con 18F-FDOPA tiene una especificidad de 95-100 % para feocromocitoma, debido a que no capta el tejido suprarrenal sano y el PET-FDG permite una mejor detección de feocromocitomas múltiples (48).

En pacientes menores de 10 años se sugiere seguimiento con RM una vez al año, especialmente en aquellos con antecedentes familiares de VHL tipo 2 (12,20). Debido a la alta recurrencia y desarrollo tumoral de diversas entidades neoplásicas, se sugiere realizar un seguimiento bioquímico e imagenológico (18,49).

La intervención quirúrgica mínimamente invasiva laparoscópica con abordaje retroperitoneal es el tratamiento de elección para la resección del feocromocitoma (6,8,14,47,50,51). En pacientes con enfermedad de VHL y feocromocitomas, la intervención temprana con cirugía suprarrenal con preservación cortical permite disminuir la recurrencia e independencia de los corticoides a

largo plazo (14). Previa a la intervención quirúrgica es importante localizar neoplasias adicionales (9,14,50) y realizar un adecuado manejo preoperatorio mediante una combinación de bloqueo alfa y posteriormente beta adrenérgico para prevenir y disminuir las complicaciones graves de la hipersecreción de catecolaminas, como crisis hipertensivas y arritmias intraoperatorias (8,25,47,52). Posterior a la intervención, los pacientes con bloqueo adrenérgico son monitoreados por riesgo de desarrollar hipotensión e hipoglucemia (6).

Finalmente, el feocromocitoma metastásico es infrecuente en el VHL pero el 5% de los pacientes pueden fallecer por el exceso de catecolaminas (33).

## MANIFESTACIONES PANCREÁTICAS

Aproximadamente el 35-93 % de los pacientes con enfermedad de VHL presentan lesiones pancreáticas (3,7,14,25). Las principales lesiones que se presentan son los quistes múltiples benignos, cistoadenomas serosos y tumores neuroendocrinos pancreáticos (TNP) (1,3,7,16) e incluso tumores metastásicos (3), siendo más frecuentes las lesiones quísticas (3,5,16,18).

Los quistes pancreáticos y los cistadenomas serosos tienen una prevalencia del 17-56 % (14). Los quistes suelen ser múltiples y asintomáticos; en el 12 % de los pacientes suele ser la única manifestación (6,7,18) y raramente deterioran la función pancreática (5,12). Los TNP se presentan entre el 15-56 % (6,7,14), el 53 % son múltiples (3), son más comunes en la cabeza y el proceso unciforme del páncreas. (18). La mayoría miden menos de 3 cm y su crecimiento es lento (16). Cuando los TNP tienen un tamaño mayor de 5 cm pueden corresponder a tumores malignos y se presentan a menudo como metástasis comparados con tumores de 2-3cm (3,4). La edad promedio de presentación de TNP es de 35 años (1,14,16,18) y para los quistes pancreáticos es de 37 años (14).

Las lesiones pancreáticas con frecuencia son asintomáticas y son detectadas de forma incidental en estudios imagenológicos de rutina que se realizan en pacientes con diagnóstico confirmado de enfermedad de VHL (3,7,16) y rara vez constituyen el tumor primario de presentación (4). Los quistes en su mayoría son asintomáticos, no funcionales (14,18,25) y se encuentran con frecuencia en el cuerpo del páncreas (9). Los cistoadenomas también suelen ser asintomáticos (8), pero algunos pacientes manifiestan dolor abdominal (9,18). Los quistes y cistoadenomas pueden provocar deficiencia exocrina o endocrina al reemplazar el tejido pancreático (6,7). Cuando son

lesiones quísticas extensas que remplazan la mayoría del tejido pancreático, pueden provocar insuficiencia pancreática y diabetes mellitus (3,18). Los quistes pueden ser sintomáticos cuando generan compresión del intestino o conducto biliar (6,7,9). Los TNP a menudo son no funcionales y asintomáticos, pero pueden ser metastásicos en el 8 % de los casos (6,7), lo cual conduce a una supervivencia promedio de 1-3 años (6). Sin embargo, los TNP sintomáticos pueden provocar dolor abdominal, ictericia, pancreatitis o sangrado gastrointestinal (18,24).

La TC y RM abdominal son usadas para diagnosticar las lesiones pancreáticas. La TC abdominal se usa con frecuencia para vigilar las lesiones simples y complejas teniendo en cuenta los síntomas, crecimiento y componente sólido de la lesión (6). Los quistes pancreáticos son hipodensos y los cistoadenomas serosos muestran una lesión multiquística con aspecto característico en racimo de uvas en TC. Estas lesiones quísticas benignas suelen tener múltiples quistes (>6 quistes de 2 cm) (18). En RM, este grupo de quistes son hipointensos en T1 e hiperintensos en T2 (18,53). Cuando hay múltiples quistes pancreáticos simples y que están estrechamente unidos, puede ser difícil diferenciarlos del cistoadenoma seroso (18). Los cistoadenomas serosos aparecen como masas encapsuladas circunscritas, hipointensas en T1 e hiperintensos en T2, con septos radiales (53).

Los TNP usualmente son hipodensos o isodensos en TC simple con una captación intensa en la fase arterial y en RM son hipointensos en T1 e hiperintensos en T2 (18). La tomografía por emisión de positrones (PET) con Galio 68 se ha considerado en aquellos tumores no visibles en TC (6,7,18) y en lesiones metastásicas (6). Además, se ha sugerido el uso de ecografía endoscópica y gammagrafía con receptores de somatostatina como estudios adicionales (1, 4, 7,14) cuando existe dificultad en el diagnóstico (4,18). Se recomienda el monitoreo con RM y pruebas bioquímicas anuales para TNP <1cm (3).

No se sugiere tratamiento en quistes asintomáticos, y la descompresión quirúrgica laparoscópica se recomienda en quistes o lesiones pancreáticas que causan síntomas obstructivos (3,4,6,53). En TNP con alta probabilidad de metástasis se sugiere la enucleación o resecciones pancreáticas selectivas (6). La intervención quirúrgica puede ser apropiada para los TNP cuando el tamaño es >3cm o >2cm para lesiones en la cabeza del páncreas, mutación VHL del exón 3 (18,20,25,53) y el tiempo de duplicación del tumor ( $\leq 500$  días) (24,53). La técnica quirúrgica de elección para los TNP es la pancreatectomía distal o de Whipple (1).

## CONCLUSIONES

La enfermedad Von Hippel-Lindau es un síndrome genético caracterizado por el desarrollo de neoplasias benignas y malignas en diferentes órganos. Los feocromocitomas y tumores pancreáticos son las manifestaciones endocrinas más importantes en la enfermedad de Von Hippel-Lindau y pueden asociarse con una morbilidad y mortalidad significativa. Esta entidad requiere un trabajo multidisciplinario para lograr una detección temprana que permita el manejo oportuno y mayor supervivencia en los pacientes con VHL. En Colombia se requieren estudios adicionales de esta enfermedad para establecer su incidencia, prevalencia y tasa de complicaciones dada la ausencia de publicaciones en el tema.

## REFERENCIAS

1. Pradhan R, George N, Mandal K, Agarwal A, Gupta SK. Endocrine Manifestations of Von Hippel-Lindau Disease Roma. *Indian J Endocrinol Metab.* 2019;23:159-64.
2. Hes FJ, Höppener JWM, Lips CJM. Pheochromocytoma in Von Hippel-Lindau Disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003 Mar;88(3):969-74.
3. Safo AOF, Pambuccian SE. Pancreatic manifestations of von Hippel-Lindau disease. *Arch Pathol Lab Med.* 2010;134(7):1080-3.
4. Charlesworth M, Verbeke CS, Falk GA, Walsh M, Smith AM, Morris-Stiff G. Pancreatic Lesions in von Hippel-Lindau Disease? A Systematic Review and Meta-synthesis of the Literature. *J Gastrointest Surg.* 2012 Jul;16(7):1422-8.
5. Maher ER, Neumann HPH, Richard S. von Hippel-Lindau disease: A clinical and scientific review. *Eur J Hum Genet.* 2011 Jun;19(6):617-23.
6. Chittiboina P, Lonser RR. Von Hippel-Lindau disease. In: *Handbook of Clinical Neurology.* 2015. p. 139-56.
7. 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 Aug;4(3):20.
8. Ben-Skowronek I, Kozaczuk S. Von Hippel-Lindau Syndrome. *Horm Res Paediatr.* 2015;84(3):145-52.
9. Couch V, Lindor NM, Karnes PS, Michels V V. von Hippel-Lindau Disease. *Mayo Clin Proc.* 2000 Mar;75(3):265-72.

10. Karimi S, Arabi A, Shahraki T, Safi S. Von Hippel-Lindau Disease and the Eye. *J Ophthalmic Vis Res.* 2020 Feb;15(1):78-94.
11. Schmid S, Gillessen S, Binet I, Brändle M, Engeler D, Greiner J et al. Management of von Hippel-Lindau Disease: An Interdisciplinary Review. *Oncol Res Treat.* 2014;37(12):761-71.
12. Shuin T, Yamasaki I, Tamura K, Okuda H, Furihata M, Ashida S. Von Hippel-Lindau Disease: Molecular Pathological Basis, Clinical Criteria, Genetic Testing, Clinical Features of Tumors and Treatment. *Jpn J Clin Oncol.* 2006 Jun;36(6):337-43.
13. Palui R, Kamalanathan S, Sahoo J, Dorairajan L, Badhe B, Gochhait D. Adrenal adenoma in von Hippel-Lindau syndrome: A case report with review of literature. *J Cancer Res Ther.* 2019;15(8):163.
14. Lonser RR, Glenn GM, Walther M, Chew EY, Libutti SK, Linehan WM et al. von Hippel-Lindau disease. *Lancet.* 2003 Jun;361(9374):2059-67.
15. Ruppert MD, Gavin M, Mitchell KT, Peiris AN. Ocular Manifestations of von Hippel-Lindau Disease. *Cureus.* 2019 Aug;11(8).
16. Woodward ER, Maher ER. Von Hippel-Lindau disease and endocrine tumour susceptibility. *Endocr Relat Cancer.* 2006 Jun;13(2):415-25.
17. Wang J, Cao W, Wang Z, Zhu H. Novel gene mutation in von Hippel-Lindau disease - a report of two cases. *BMC Med Genet.* 2019 Dec;20(1):194.
18. 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;38(3):849-66.
19. Richard S, David P, Marsot-Dupuch K, Giraud S, Bérout C, Resche F. Central nervous system hemangioblastomas, endolymphatic sac tumors, and von Hippel-Lindau disease. *Neurosurg Rev.* 2000 Apr;23(1):1-22.
20. Clifford SC, Maher ER. von Hippel-Lindau disease: Clinical and molecular perspectives. In: *Advances in Cancer Research.* 2001. p. 85-105.
21. Singh AD, Shields CL, Shields JA. von Hippel-Lindau Disease. *Surv Ophthalmol* [Internet]. 2001 Sep;46(2):117-42.
22. Giri S, Sundaram S, Darak H, Kumar S, Bhatia S. Von Hippel-Lindau Disease Presenting as Obstructive Jaundice. *ACG Case Reports J.* 2020 Feb;7(2):e00324.

23. Cassol C, Mete O. Endocrine Manifestations of von Hippel-Lindau Disease. *Arch Pathol Lab Med*. 2015 Feb;139(2):263-8.
24. Barontini M, Dahia PLM. VHL Disease. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2010 Jun;24(3):401-13.
25. Butman; JA, Linehan; WM, Lonser RR. Neurologic manifestations of von Hippel-Lindau disease. Grand Rounds at the Clinical Center of the National Institutes of Health. *JAMA*. 2008;300(11):1334-42.
26. Dwyer DC, Tu RK. Genetics of Von Hippel-Lindau Disease. *Am J Neuroradiol*. 2017 Mar;38(3):469 LP - 470.
27. Jasim S, Jimenez C. Metastatic pheochromocytoma and paraganglioma: Management of endocrine manifestations, surgery and ablative procedures, and systemic therapies. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2019 Oct;101354.
28. Gunawardane PTK, Grossman A. Pheochromocytoma and Paraganglioma. In: *Surg Oncol Clin N Am. Elsevier Inc*; 2016. p. 239-59.
29. Turchini J, Cheung VKY, Tischler AS, De Krijger RR, Gill AJ. Pathology and genetics of pheochromocytoma and paraganglioma. *Histopathology*. 2018 Jan;72(1):97-105.
30. Castro-Teles J, Sousa-Pinto B, Rebelo S, Pignatelli D. Pheochromocytomas and paragangliomas in von Hippel-Lindau disease: not a needle in a haystack. *Endocr Connect*. 2021;10(11):R293-304.
31. Jain A, Baracco R, Kapur G. Pheochromocytoma and paraganglioma-an update on diagnosis, evaluation, and management. *Pediatr Nephrol*. 2019 Jan;
32. Farrugia F-A, Charalampopoulos A. Pheochromocytoma. *Endocr Regul*. 2019 Jul;53(3):191-212.
33. Opocher G, Conton P, Schiavi F, Macino B, Mantero F. Pheochromocytoma in von Hippel-Lindau disease and neurofibromatosis type 1. *Fam Cancer*. 2005;4(1):13-6.
34. Davison AS, Jones DM, Ruthven S, Helliwell T, Shore SL. Clinical evaluation and treatment of pheochromocytoma. *Ann Clin Biochem Int J Lab Med*. 2018 Jan;55(1):34-48.
35. Ito Y, Fuimoto Y, Obara T. The role of epinephrine, norepinephrine, and dopamine in blood pressure disturbances in patients with pheochromocytoma. *World J Surg*. 1992 Jul;16(4):759-63.
36. Kiernan CM, Solórzano CC. Pheochromocytoma and Paraganglioma. *Surg Oncol Clin N Am*. 2016 Jan;25(1):119-38.

37. Guerrero MA, Schreinemakers JMJ, Vriens MR, Suh I, Hwang J, Shen WT et al. Clinical spectrum of pheochromocytoma. *J Am Coll Surg*. 2009 Dec;209(6):727-32.
38. Thosani S, Ayala-Ramirez M, Román-González A, Zhou S, Thosani N, Bisanz A et al. Constipation: an overlooked, unmanaged symptom of patients with pheochromocytoma and sympathetic paraganglioma. *Eur J Endocrinol*. 2015 Sep;173(3):377-87.
39. Kayode O, Underwood P, Dissanayake R, Scott-Coombes D, Nagasayi S. Pheochromocytoma presenting as Takotsubo cardiomyopathy. *Clin Med*. 2020 Mar;20(2):212-4.
40. Manger WM, Gifford RW. Pheochromocytoma. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2002;4(1):62-72.
41. Walther M m., Reiter R, Keiser H r., Choyke P l., Venzon D, Hurley K et al. Clinical and genetic characterization of pheochromocytoma in von Hippel-Lindau families: comparison with sporadic pheochromocytoma gives insight into natural history of pheochromocytoma. *J Urol*. 1999 Sep;162(3 Part 1):659-64.
42. Farrugia F, Martikos G, Tzanetis P, Charalampopoulos A, Misiakos E, Zavras N et al. Pheochromocytoma, diagnosis and treatment: Review of the literature. *Endocr Regul*. 2017 Jul;51(3):168-81.
43. Baghai M, Thompson GB, Young WF, Grant CS, Michels V V, Van Heerden JA. Pheochromocytomas and paragangliomas in von Hippel-Lindau disease: a role for laparoscopic and cortical-sparing surgery. *Arch Surg*. 2002 Jun;137(6):682-9.
44. Sbardella E, Grossman AB. Pheochromocytoma: An approach to diagnosis. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2020 Mar;34(2):101346.
45. Patel D. Surgical approach to patients with pheochromocytoma. *Gland Surg*. 2020 Feb;9(1):32-42.
46. Antonio K, Valdez MMN, Mercado-Asis L, Taïeb D, Pacak K. Pheochromocytoma/paraganglioma: recent updates in genetics, biochemistry, immunohistochemistry, metabolomics, imaging and therapeutic options. *Gland Surg*. 2020 Feb;9(1):105-23.
47. Lenders JWM, Eisenhofer G. Update on Modern Management of Pheochromocytoma and Paraganglioma. *Endocrinol Metab*. 2017;32(2):152.
48. Tsirlin A, Oo Y, Sharma R, Kansara A, Gliwa A, Banerji MA. Pheochromocytoma: A review. *Maturitas*. 2014 Mar;77(3):229-38.
49. Alrezk R, Suarez A, Tena I, Pacak K. Update of Pheochromocytoma Syndromes: Genetics, Biochemical Evaluation, and Imaging. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2018 Nov; 9.

50. Fishbein L. Pheochromocytoma and Paraganglioma. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2016 Feb;30(1):135-50.
51. Lenders JWM, Duh QY, Eisenhofer G, Gimenez-Roqueplo AP, Grebe SKG, Murad MH et al. Pheochromocytoma and paraganglioma: An endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(6):1915-42.
52. Fishbein L, Orlowski R, Cohen D. Pheochromocytoma/Paraganglioma: Review of Perioperative Management of Blood Pressure and Update on Genetic Mutations Associated With Pheochromocytoma. *J Clin Hypertens.* 2013 Jun;15(6):428-34.
53. Ayloo S, Molinari M. Pancreatic manifestations in von Hippel-Lindau disease: A case report. *Int J Surg Case Rep.* 2016; 21:70-2.