

Triple afectación pancreática en una paciente con Von Hippel-Lindau



Triple pancreatic lesion in a patient with Von Hippel-Lindau disease

La enfermedad de Von Hippel-Lindau (EVHL) es un síndrome hereditario poco frecuente que predispone genéticamente a los individuos afectados a la formación de tumores en múltiples sistemas de órganos^{1,2}.

Mujer de 43 años intervenida de un feocromocitoma suprarrenal derecho en 1995. En seguimiento periódico por múltiples quistes simples en la cola del páncreas. En 2007 se aprecia una lesión sólida de 5 cm de diámetro a nivel de la cabeza del páncreas que obstruye el conducto de Wirsung y quistes en la cola pancreática (fig. 1A). Analítica sin alteraciones significativas. Se le realiza una duodeno-pancreatectomía cefálica observando la masa citada en la cabeza pancreática y múltiples quistes en el parénquima pancreático de cuerpo y cola. El postoperatorio cursó sin complicaciones. El estudio histológico fue informado como tumor neuroendocrino de páncreas (TNEP) con positividad a queratinas (AE1/AE3), vimentina, sinaptofisina y enolasa neuronal específica, con índice de proliferación del 18% (MIB-1) y 11 mitosis por 10 campos de gran aumento, además se identificó un cistoadenoma seroso (CAS) y quistes simples de páncreas en el parénquima no tumoral (figs. 2A y B). Ante

la sospecha de EVHL se realiza estudio genético que objetiva delección del exón del gen VHL que confirma la enfermedad. La RM craneal descarta alteraciones a nivel de la región hipotálamo-hipofisaria. La paciente tras 10 años de seguimiento presenta un carcinoma renal de células claras pT1a que se extirpa realizando nefrectomía derecha. Los quistes en cuerpo y cola pancreática no han presentado cambios significativos (fig. 1B) y la paciente no presenta insuficiencia pancreática exocrina o endocrina.

La EVHL es un raro síndrome con herencia autosómica dominante producido por mutaciones en la línea germinal del gen supresor tumoral VHL, localizado en el brazo corto del cromosoma 3 (3p25). Estas mutaciones conducen al desarrollo de tumores benignos o malignos y quistes en diversos órganos, principalmente hemangioblastomas en el sistema nervioso central (SNC) y la retina, carcinomas renales y feocromocitomas^{3,4}. Además, se han asociado otras neoplasias entre las que se incluyen tumores del oído interno, del epidídimo, lesiones quísticas ováricas y diversos tumores pancreáticos³⁻⁵. La causa de muerte más frecuente de los pacientes con EVHL son las complicaciones asociadas a los tumores del SNC y el cáncer renal, que implican una expectativa de vida inferior a los 50 años⁴.

Melmon y Rosen definieron los criterios diagnósticos de EVHL: presencia de un hemangioblastoma en el SNC y otra lesión de EVHL o lesión de EVHL y el antecedente familiar de EVHL. Actualmente las pruebas genéticas se consideran como el estándar para el diagnóstico¹.

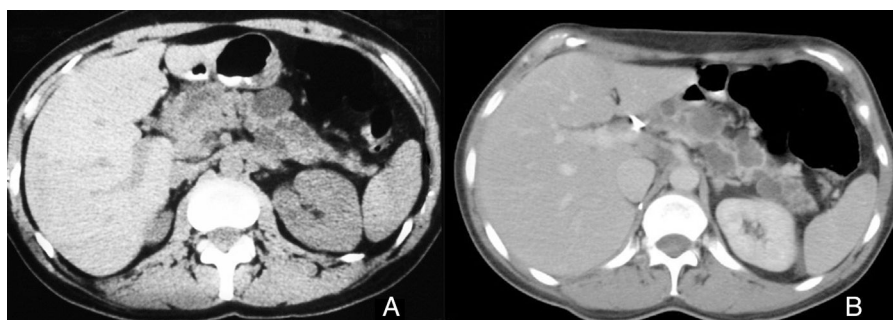


Figura 1 TAC abdominal. A) lesión sólida de 5 cm de diámetro a nivel de la cabeza del páncreas que obstruye el conducto de Wirsung y quistes en la cola pancreática. B) Quistes en cola pancreática.

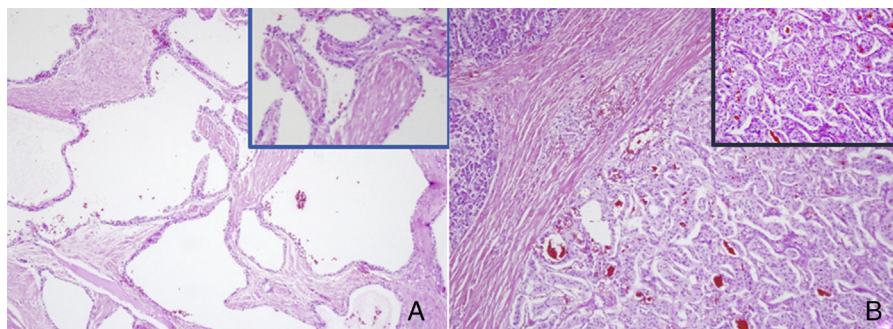


Figura 2 Estudio histopatológico. A) Cistoadenoma seroso: múltiples estructuras quísticas, recubiertas por epitelio cubico o cilíndrico, con citoplasma claro y núcleo redondeado sin atipia. B) Tumor neuroendocrino: proliferación organoide de células monomorfas, con citoplasma levemente eosinófilo y núcleo ovoideo, regular, con cromatina fina y baja actividad mitótica.

El riesgo de feocromocitoma se usa para clasificar la EVHL en 2 tipos, este va a depender del tipo de mutación: 1 (riesgo bajo de feocromocitoma pero alto para el resto de los tumores), y 2 (riesgo alto para feocromocitoma) que se subdivide en: 2A: riesgo bajo para tumor renal; 2B: riesgo alto para tumor renal y 2C: solo presentan feocromocitoma^{3,4,6}. Las manifestaciones pancreáticas pueden estar presentes en el tipo 1 (sin feocromocitoma) y en el tipo 2B (con feocromocitoma)⁷, subtipo que corresponde a nuestro caso por las manifestaciones clínicas. La mayoría de los diagnósticos de EVHL surgen al observar hemangioblastomas en pruebas de imagen realizadas por síntomas neurológicos.

Se estima que entre el 35 y el 70% de los pacientes con EVHL presentan lesiones pancreáticas, a menudo asintomáticas y detectadas incidentalmente^{1,3,7,8}. Generalmente son lesiones quísticas (17-56%): quistes simples o cistoadenomas serosos⁹ y rara vez una neoplasia endocrina pancreática (10-17%)^{7,9}. Menos frecuentemente (11,5%) se presentan la combinación de estas lesiones como ocurrió en nuestro caso^{2,3,7}.

Las lesiones quísticas del páncreas en la EVHL descritas en la literatura son benignas^{3,10}, pero pueden reemplazar el páncreas y causar insuficiencia pancreática¹. Se ha postulado que la sobreproducción del factor de crecimiento endotelial vascular en estos pacientes, puede explicar su alta prevalencia⁶. Generalmente son quistes múltiples, distribuidos por todo el páncreas, asintomáticos y no funcionales⁸. Los pacientes precisan de una revisión anual rutinaria mediante tomografía axial computarizada o resonancia magnética para ver su evolución. La indicación quirúrgica solo existe si son sintomáticas y en caso de complicaciones como infección o compresión de órganos o vasos adyacentes^{3,5}. Los cistoadenomas serosos en pacientes con EVHL aparecen típicamente en la tercera década de vida, mientras que en la población general en mujeres en la sexta década¹⁰.

Los TNEP en la EVHL, son tumores no funcionantes y de crecimiento lento, y a diferencia de las lesiones quísticas pueden ser malignos y presentar metástasis⁶. No existen criterios clínicos claros de malignidad, pero se ha postulado el tamaño superior a 2 cm y una tasa de duplicación de menos de 500 días^{4,8,10}. El porcentaje de metástasis causadas por los TNEP en EVHL oscila entre el 13 y el 36%^{3,10}, siendo el hígado el sitio más común de metástasis⁸.

El seguimiento en la EVHL depende del momento y la forma del diagnóstico. En pacientes adultos se realiza TAC abdominal anualmente para el seguimiento y detección de lesiones pancreáticas, así como hepáticas, adrenales y renales².

El seguimiento de nuestro paciente se realizó con TAC anuales por la presencia de quistes pancreáticos, en este momento se debió sospechar de EVHL y realizar el estudio genético, sin embargo, nuestro diagnóstico fue posterior a la cirugía de una nueva lesión pancreática en cabeza de páncreas con indicación quirúrgica, cuyo estudio histopatológico resultó TNEP y CAS, presentando así las 3 lesiones pancreáticas descritas en la EVHL, confirmando posteriormente con el estudio genético.

Las lesiones quísticas pancreáticas solo requieren seguimiento y la cirugía se plantea solo en caso de com-

plicaciones, en cambio en los TNEP, la cirugía se plantea por riesgo de metástasis en función del tamaño.

Autorías

Aylhin López Marcano: diseño del estudio, adquisición y recogida de datos, análisis e interpretación de los resultados y redacción del artículo.

José M. Ramía: diseño del estudio, análisis e interpretación de los resultados, redacción del artículo y revisión crítica y aprobación de la versión final.

Roberto de la Plaza: análisis e interpretación de los resultados y revisión crítica y aprobación de la versión final.

Farah Al-Shwely, Alba Manuel Vázquez y Cristina García Amador: adquisición y recogida de datos y análisis e interpretación de los resultados.

Antonio Candia: adquisición y recogida de datos y análisis e interpretación de estudio histopatológico.

Bibliografía

1. Zhi XT, Bo QY, Zhao F, Sun D, Li T. Von Hippel-Lindau disease involving pancreas and biliary system: A rare case report. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96:e5808.
2. Iwamuro M, Kawamoto H, Shiraha H, Nose S, Yamamoto K. Pancreatic involvement in 11 cases of Von Hippel-Lindau disease. *Hepatogastroenterology*. 2012;59:589-91.
3. Delman KA, Shapiro SE, Jonasch EW, Lee JE, Curley S, Evans DB, et al. Abdominal visceral lesions in Von Hippel Lindau disease: Incidence and clinical behavior of pancreatic and adrenal lesions at a single center. *World J Surg*. 2006;30:665-9.
4. Elli L, Buscarini E, Portugalli V, Reduzzi L, Reduzzi C, Brambilla G, et al. Pancreatic involvement in Von Hippel Lindau disease: Report of two cases and review of the literature. *Am J Gastroenterol*. 2006;101:2655-8.
5. Park TY, Lee SK, Park JS, Oh D, Song TJ, Park DH, et al. Clinical features of pancreatic involvement in von Hippel-Lindau disease: A retrospective study of 55 cases in a single center. *Scand J Gastroenterol*. 2015;50:360-7.
6. Charlesworth M, Verbeke CS, Falk G, 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;16:1422-8.
7. Hammel PR, Vilgrain V, Terris B, Penfornis A, Sauvanet A, Correas JM, et al. Pancreatic involvement in von Hippel-Lindau disease. The Groupe Francophone d'Etude de la Maladie de von Hippel-Lindau. *Gastroenterology*. 2000;119:1087-95.
8. Shanbhogue KP, Hoch M, Fatterpaker G, Chandarana H. Von Hippel-Lindau disease: Review of genetics and imaging. *Radiol Clin North Am*. 2016;54:409-22.
9. Matsubayashi H, Uesaka K, Kanemoto H, Sugiura T, Mizuno T, Keiko Sasaki K, et al. Multiple endocrine neoplasms and serous cysts of the pancreas in a patient with Von Hippel-Lindau disease. *J Gastrointest Canc*. 2010;41:197-202.
10. Libutti SK, Choyke PL, Alenxander HR, Glenn G, Bartlett DL, Zbar B, et al. Clinical and genetic analysis of patients with pancreatic neuroendocrine tumors associated with von Hippel-Lindau disease. *Surgery*. 2000;128:1022-7.

Aylhin Joana López Marcano*, José Manuel Ramia Ángel, Roberto de la Plaza Llamas, Farah Al-Swely, Alba Manuel Vázquez, Cristina García Amador y Antonio Candia

Unidad de Cirugía Hepatobiliopancreática, Servicio de Cirugía General y del Aparato Digestivo, Hospital Universitario de Guadalajara, Guadalajara, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: aylhin10@gmail.com (A.J. López Marcano).

<https://doi.org/10.1016/j.gastrohep.2017.07.010>
0210-5705/

© 2017 Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Gastritis cystica profunda mimicking a GIST – A diagnostic challenge



Gastritis cystica profunda simulando GIST – un caso de desafío diagnóstico

Gastritis cystica profunda (GCP) is a rare hyperplastic lesion with unclear pathogenesis histologically characterized by the presence of gastric glands in the submucosa and even muscularis propria of the stomach with normal overlying mucosa.^{1,2} There are two histological patterns of gastritis cystica poliposa: gastritis cystica superficialis, in which cystic glands are limited to the mucosal layer; and GCP in which the cystic lesion locates within the submucosa and muscularis propria.³ Clinical manifestations of GCP are variable and can include gastrointestinal bleeding, epigastric pain and weight loss.¹ An unspecified mucosal insult or injury is widely accepted as etiological mechanism but the pathophysiology is unknown.^{1–4} We present a case of acute gastrointestinal bleeding caused by gastritis cystica profunda mimicking a gastrointestinal stromal tumor in a patient without previous gastric surgery.

A 67 year-old man was admitted for melena during 4 days associated with syncope. He had a previous history of atrial fibrillation and was medicated with warfarin. At admission, he was hemodynamically stable and had no abdominal pain. Laboratory tests revealed normocytic anemia with hemoglobin 8.8 g/dl (previous value: 13.5 g/dl) and an INR of 2.3. Upper gastrointestinal endoscopy (UGIE) revealed a 40 mm polypoid lesion in the gastric body with normal mucosa surface and a central 15 mm ulcerated bleeding as which was very suggestive of a gastrointestinal stromal tumor (GIST) (Fig. 1). There were no esophageal or duodenal visible bleeding lesions. Biopsies performed during UGIE revealed aspects of chronic active gastritis and *Helicobacter pylori* was identified. Upper endosco-

pic ultrasonography (EUS) showed 40 mm submucosal a hypoechoic and heterogeneous mass with cystic areas and no perilesional adenopathies. The EUS findings could also correspond to a GIST. EUS guided fine-needle aspiration (FNA) using 19 gauge needle was preformed but the sample was insufficient for evaluation. A full body computed tomography was performed and revealed a 4 × 6 cm gastric intraluminal lesion without signs of invasion or metastatic disease. The diagnosis of a gastric GIST was assumed and the patient was proposed to surgical resection of the lesion. Macroscopically, a polypoid lesion with a nodular surface and a central ulcer was observed, with multiple cysts and solid areas on cross-section (Fig. 2). Histologically (Fig. 2), the gastric mucosa showed focal lesions of chronic atrophic gastritis with activity, hemorrhage and ulceration, the submucosa and muscular propria displayed an abundant cystically dilated pyloric-type and foveolar-type glandular proliferation, without mitoses or atypia; surrounding the glands there was a thin layer of lamina propria and fibromuscular hyperplasia. The diagnosis of Gastritis cystica profunda was made. Surgical margins were free of lesion.

In the majority of reported cases, GCP occurs in patients with a history of gastric surgery, in particular Billroth II procedure.^{2,3} It is unclear if it is secondary to chronic inflammation as consequence of duodenal reflux, foreign body reaction or ischemic injury as a result of the surgery.^{1,2,5,6} Nevertheless, the interruption of the muscularis mucosae appears to allow migration of epithelial cells into the submucosal layer and subsequent cystic dilation.^{2,7} In the unoperated stomach, the cause may be congenital in origin in patients with no prior gastric ulceration or trauma history.³ It is more common in men and most frequently develops in the gastric body,³ as seen in this case. Our patient had a history of chronic atrophic gastritis with *H. pylori* infection which in this case can be considered as a possible etiological factor. The presentation symptoms are not specific and, endoscopically it is impossible



Figure 1 Upper gastrointestinal endoscopy showing a 40 mm polypoid lesion in the gastric body with normal mucosa surface and a central 15 mm ulcerated bleeding suggestive of a gastrointestinal stromal tumor.