

Análisis de la supervivencia en pacientes con hemangioblastoma esporádico frente al vinculado a Von Hippel-Lindau.

Experiencia de dos centros de referencia

Analysis of survival in patients with sporadic hemangioblastoma versus that linked to von Hippel-Lindau. Experience of two reference centers

Antonio Torrecilla-Martínez¹, Julio Osuna-Soto², Alicia Sanz-Zorrilla^{2,3}, Inmaculada Sánchez-Ramírez², Sergio Haro-Yuste², María J. Gálvez-Medina², Rafael Sánchez-Sánchez², Rosa Ortega-Salas^{2,3} y Fernando Leiva-Cepas^{1,2,3*}

¹Departamento de Ciencias Morfológicas y Sociosanitarias, Facultad de Medicina y Enfermería, Universidad de Córdoba; ²Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Universitario Reina Sofía; ³Instituto Maimónides de Investigaciones Biomédicas de Córdoba (IMIBIC), Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba, España

Resumen

Objetivo: El objetivo principal del presente estudio es determinar las supervivencias global (SG) y libre de enfermedad (SLE) de pacientes diagnosticados de hemangioblastoma con síndrome de Von Hippel-Lindau (VHL) en comparación con el esporádico. **Métodos:** Estudio observacional y analítico en una cohorte histórica retrospectiva, seguida prospectivamente. Criterios de inclusión: pacientes intervenidos ($n = 39$) de hemangioblastoma en dos hospitales (2000 y 2023). Se utilizaron el estimador de Kaplan-Meier para resumir datos y la prueba log-rank para el análisis comparativo. **Resultados:** La SG a 5 años fue del 94.2%. No se encontraron diferencias entre los pacientes con VHL y los casos esporádicos ($p = 0.683$). La SLE a los 2 años fue del 59% en los VHL y del 96% en los casos esporádicos ($p < 0.0001$). Del mismo modo, la SVE a 5 años en los pacientes con componente quístico predominante fue del 73%, frente al 95% en los que predominaba el componente sólido ($p = 0.029$). **Conclusiones:** La SLE de los hemangioblastomas en pacientes con VHL es significativamente menor que en los casos esporádicos, sin que haya diferencias en la SG. La SLE en los hemangioblastomas quísticos es significativamente menor que en los sólidos.

Palabras clave: Hemangioblastoma. Von Hippel-Lindau. Casos esporádicos. Supervivencia. Recidiva.

Abstract

Objective: To establish the overall survival (OS) and disease-free survival (DFS) profiles regarding the patients diagnosed with hemangioblastoma in the context of a von Hippel-Lindau (VHL) disease and those of sporadic presentation. **Methods:** An observational and analytical study was conducted using a retrospective historical cohort, followed prospectively. The inclusion criteria consisted of patients operated of hemangioblastoma in two reference hospitals, between 2000 and 2023. A total of 39 patients were included. The Kaplan-Meier estimator was used to summarize data, and the log-rank test was used in comparative analysis. **Results:** The OS at 5 years was around 94%. No differences were found between VHL patients compared to sporadic tumours ($p = 0.683$). DFS at 2 years was 59% in VHL patients and 96% in sporadic, with statistically significant

*Correspondencia:

Fernando Leiva-Cepa
E-mail: h62lecef@uco.es

Fecha de recepción: 04-12-2023

Fecha de aceptación: 10-12-2023

DOI: 10.24875/CIRU.23000614

Cir Cir. 2026;94(5):571-580

Contents available at PubMed

www.cirugiaycirujanos.com

0009-7411/© 2023 Academia Mexicana de Cirugía. Publicado por Permayer. Este es un artículo *open access* bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

differences ($p < 0.0001$). In addition to this, DFS at 5 years in patients with a predominant cystic component was 73% and 95% in those with a solid component ($p = 0.029$). **Conclusions:** The DFS of hemangioblastomas in patients with VHL is significantly lower than in sporadic hemangioblastomas, but no difference in OS can be claimed. DFS in cystic-predominant hemangioblastomas is significantly lower than in solid-predominant hemangioblastomas.

Keywords: Hemangioblastoma. Von Hippel-Lindau. Sporadic cases. Survival. Recurrence.

Introducción

El hemangioblastoma es una neoplasia poco frecuente del sistema nervioso central (SNC), que representa menos del 2% de todos los tumores en esta localización, constituyendo solo el 7.5% de todos los tumores de fosa posterior y el 5% de localizaciones espinales, que son los lugares anatómicos con mayor frecuencia de aparición de esta afección¹. Casi el 95% de los hemangioblastomas se localizan en el cerebro, en especial en los hemisferios², pudiendo involucrar el tronco del encéfalo y excepcionalmente el ángulo cerebelopontino. Los casos supratentoriales ocurren en muy raras ocasiones (1%)³. A nivel espinal son esencialmente intradurales y es más común encontrarlos en las zonas cervical y lumbar¹.

Histológicamente, el hemangioblastoma es un tumor vascular compuesto por células estromales neoplásicas claras o vacuoladas (alto contenido lipídico)⁴. En la última clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) de los tumores del SNC, se incluye en los tumores mesenquimales no meningoeliales que afectan al SNC y está clasificado como grado I⁵. Es típico observar hiper cromatismo nuclear y atipia celular, que contrasta con la ausencia de actividad mitótica. A menudo los mastocitos son abundantes y útiles para el diagnóstico. Inmunohistoquímicamente, el tumor muestra una fuerte expresión en las células estromales de inhibina y D2-40, y falta de inmunorreactividad para proteína gliofibrilar ácida (GFAP), antígeno epitelial de membrana (EMA) y Paired Box Gene-8 (PAX-8)^{6,7}.

Clásicamente se han descrito cuatro tipos radiológicos y macroscópicos de hemangioblastoma. El tipo principal (etiquetado como tipo 2) es macroquístico, asienta sobre todo en el cerebelo, puede tener hasta 7 cm de diámetro, está lleno de un líquido xantocromático y presenta un nódulo mural denso de unos 0.5-2.5 cm de diámetro. Los quistes simples (tipo 1) son hemangioblastomas raros, con un tumor demasiado pequeño para ser visible sin el uso del microscopio quirúrgico. Los tumores sólidos (tipo 3) y los

tumores sólidos con pequeños quistes internos (tipo 4) predominan en las localizaciones espinales⁷.

Son varias las teorías que explican un proceso de evolución progresiva del tumor, en el cual a partir de un tumor sólido se evoluciona al quiste con nódulo mural. Los pacientes suelen estar asintomáticos en un inicio, y cuando desarrollan síntomas neurológicos es debido al efecto masa, la mayoría por el crecimiento de un gran quiste^{4,8}. De hecho, en los de tipo 2, el componente quístico es típicamente causante del grado de efecto masa⁹. Una mayor comprensión de esta progresión puede ayudar en las decisiones clínicas con respecto al seguimiento de estos pacientes, los intervalos y el momento de la intervención quirúrgica.

La mayoría de los hemangioblastomas son esporádicos, apareciendo de forma única en estos casos, pero cuando aparecen de forma múltiple o recurrente se asocian a enfermedad de Von Hippel-Lindau (VHL)¹⁰. Los tumores esporádicos se desarrollan en la quinta y la sexta décadas de la vida, mientras que los tumores asociados a VHL se detectan antes, en la tercera y la cuarta décadas. Un tercio de los pacientes con hemangioblastoma cerebral tienen asociada la enfermedad de VHL; de hecho, el hemangioblastoma del SNC es la manifestación más frecuente de la enfermedad de VHL y hasta dos tercios de los pacientes con VHL pueden desarrollar hemangioblastomas, por lo que se requieren programas de detección y vigilancia para esta población^{8,9}. Sin embargo, pese a ser benigno y de lento crecimiento, el hemangioblastoma del SNC puede causar complicaciones potencialmente mortales y sigue siendo una causa importante de morbilidad y mortalidad en los pacientes con VHL.

El cribado de pacientes con VHL a menudo detecta tumores sólidos y pequeños, que son asintomáticos¹¹. La resección quirúrgica en esta etapa se asocia con un riesgo innecesario de problemas neurológicos derivados de la intervención. Sin embargo, la progresión de tumor sólido a quiste con nódulo mural habitualmente requiere cirugía para la descompresión del efecto masa que se genera con el aumento de tamaño

del quiste tumoral^{12,13}. La mayoría de los pacientes con hemangioblastoma del SNC desafortunadamente requieren extirpación quirúrgica, en ocasiones de emergencia¹⁴; puede estar indicada la embolización preoperatoria, en localizaciones espinales extensas que permitan la reducción del tamaño y de las complicaciones hemorrágicas¹⁵. No obstante, los resultados preliminares evidencian que este método reduce la parte sólida de los tumores, pero no previene la formación de quistes, por lo que pueden ser necesarias la extirpación quirúrgica o las evacuaciones repetidas del quiste en un segundo tiempo quirúrgico¹⁶. El hecho de que los hemangioblastomas siguen un patrón específico de progresión sugiere que la anticipación a esta progresión es importante para la recomendación de los intervalos en el seguimiento o el momento oportuno de la resección quirúrgica¹⁷⁻¹⁹.

El pronóstico ha mejorado por el desarrollo de la microcirugía atraumática y los cuidados intensivos neuroquirúrgicos; sin embargo, la posibilidad de desarrollo de otros tumores sigue siendo un problema importante^{7,20,21}.

El objetivo principal de este trabajo es determinar la supervivencia global (SG) y la supervivencia libre de enfermedad (SLE) en pacientes con hemangioblastoma en el contexto de VHL y en aquellos de presentación esporádica. Además, se analizan las características clínicas, anatomopatológicas y epidemiológicas de los pacientes diagnosticados de hemangioblastoma en los últimos 20 años en los centros del estudio, y se identifican otras variables independientes que pueden influir en el pronóstico de estos pacientes, modificando significativamente los perfiles de supervivencia.

Métodos

Se trata de un estudio observacional y analítico de una cohorte histórica retrospectiva seguida prospectivamente. Esta cohorte la componen 39 pacientes intervenidos de hemangioblastoma en dos hospitales de referencia entre los años 2000 y 2022; por tanto, el tiempo de seguimiento es de 22 años (264 meses).

Para conformar las variables del estudio se revisaron retrospectivamente los informes clínicos, radiológicos, quirúrgicos y patológicos de estos pacientes. Se obtuvo la aprobación del Comité de Ética para la Investigación Médica del centro correspondiente.

Las variables cualitativas consideradas para los análisis fueron el sexo (hombre/mujer), la asociación sindrómica (esporádico/VHL), la aparición de recidiva

durante el estudio (sí/no), el *estatus* vital (vivo/muerto) y el tipo de tumor primario (quístico/quístico con nódulo mural/sólido/sólido con formaciones quísticas). Las variables cuantitativas fueron la edad en el momento del diagnóstico (años), la edad de fallecimiento (años), el tamaño tumoral (diámetro máximo del tumor primario en centímetros), la SG (años) y la SLE (años). El criterio de la categorización de los pacientes en el grupo de VHL fue exclusivamente tras el diagnóstico confirmatorio mediante la identificación de mutaciones en la línea germinal del gen VHL, confirmado y emitido por los servicios de genética de los centros implicados; en ningún caso se incluyeron por mera sospecha clínica. Para la comparación de proporciones de las variables cualitativas dicotómicas se usaron tablas de contingencia y la prueba estadística de χ^2 , o en su defecto el test exacto de Fisher. Para la comparación de medias de las variables cuantitativas se utilizó las pruebas t de Student o ANOVA; cuando no fue posible, se utilizaron pruebas no paramétricas. El contraste de hipótesis fue bilateral en todos los casos. Se consideró estadísticamente significativo un valor de $p < 0.05$. Todas las variables en estudio se compararon entre los pacientes con diagnóstico de hemangioblastoma esporádico y asociado a VHL. En el análisis de SG y del periodo libre de enfermedad se utilizaron estimaciones de Kaplan-Meier para resumir y representar los datos, y la prueba de *log-rank* para el análisis comparativo. Para realizar todos los cálculos y estimaciones estadísticas del estudio se empleó el programa IBM SPSS Statistics 25.

Resultados

Conformaron el estudio 39 pacientes, con diagnóstico de hemangioblastoma esporádico, no asociado a VHL, en poco más del 75% (Fig. 1). En cuanto a la inmunohistoquímica del tumor (Tabla 1), se observa una constante y fuerte positividad de las células estromales para D2-40, en conjunción con falta de inmunorreactividad para otros marcadores (GFAP, EMA, PAX-8). La enolasa y la inhibina resultaron positivas en más del 80% de los casos. El CD31 mostró inmunorreactividad del endotelio en el componente vascular en todos los casos, pero no así en el componente estromal (Figs. 2 y 3). Al comparar la proporción de pacientes con positividad para inhibina y enolasa en función de tener o no VHL, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas ($p = 0.393$ para inhibina y $p = 0.480$ para enolasa).

Tabla 1. Estudio descriptivo de las variables cualitativas inmunohistoquímicas

	Inhibina	D2-40	Enolasa	EMA	CD10	GFAP	PAX-8
Positivo	31 (79.5%)	39 (100%)	32 (82.1%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Negativo	8 (17.9%)	0 (0%)	7 (17.9%)	39 (100%)	39 (100%)	39 (100%)	39 (100%)

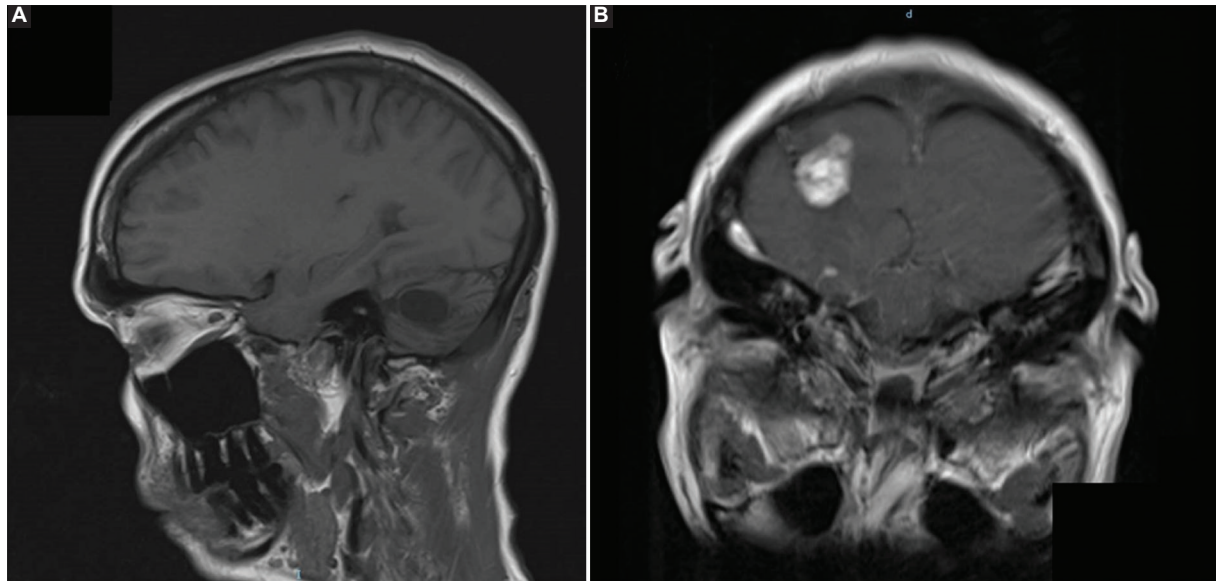


Figura 1. A: resonancia magnética con imagen potenciada en T1 que muestra un hemangioblastoma cerebeloso derecho de 2 cm, de componente quístico. **B:** resonancia magnética con imagen potenciada en T1 que muestra un hemangioblastoma cerebeloso izquierdo de 1.6 cm, de componente quístico-hemorrágico.

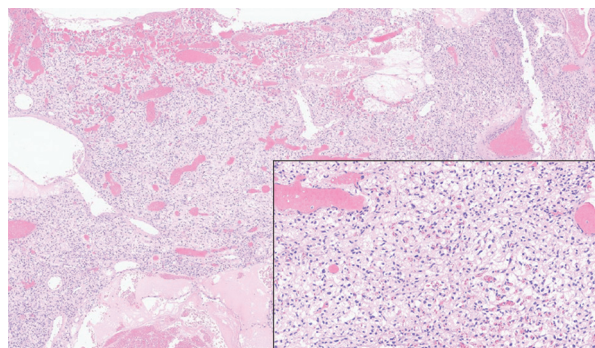


Figura 2. Hemangioblastoma cerebeloso con células estromales con citoplasma pálido a eosinófilo, acompañadas de prominente vascularización. (Hematoxilina-eosina 40x; recuadro, 200x).

La distribución por sexos no fue homogénea, predominando los hombres sobre las mujeres (razón de 3 a 1, aproximadamente). La media de edad en el momento del diagnóstico se sitúa al comienzo de la sexta década (50.97 años). La media del tamaño tumoral al realizar el diagnóstico fue de 2.28 cm de

diámetro máximo. En casi el 80% de los pacientes el tumor se localizó en el cerebelo, siendo de localización exclusiva en la médula en tan solo 6 (15.4%) y menor aún la localización múltiple en el diagnóstico, en tan solo 2 (5.1%).

Como puede observarse en las tablas 2 y 3, las variables mantienen en general una distribución homogénea al compararlas en función del diagnóstico de VHL. Sin embargo, sí destaca que la edad en el momento del diagnóstico fue mayor en los casos esporádicos, aunque sin diferencias estadísticamente significativas. En relación con esto, puede apreciarse que los tumores en pacientes con VHL presentan antecedentes de otros tumores malignos en mayor proporción que los casos esporádicos, siendo esta diferencia significativa. Del mismo modo, la distribución en los diferentes tipos de morfología radiológica también mostró diferencias estadísticamente significativas al agruparlos en aquellos que presentan predominio del componente quístico frente a aquellos en los que predomina el componente sólido, con una

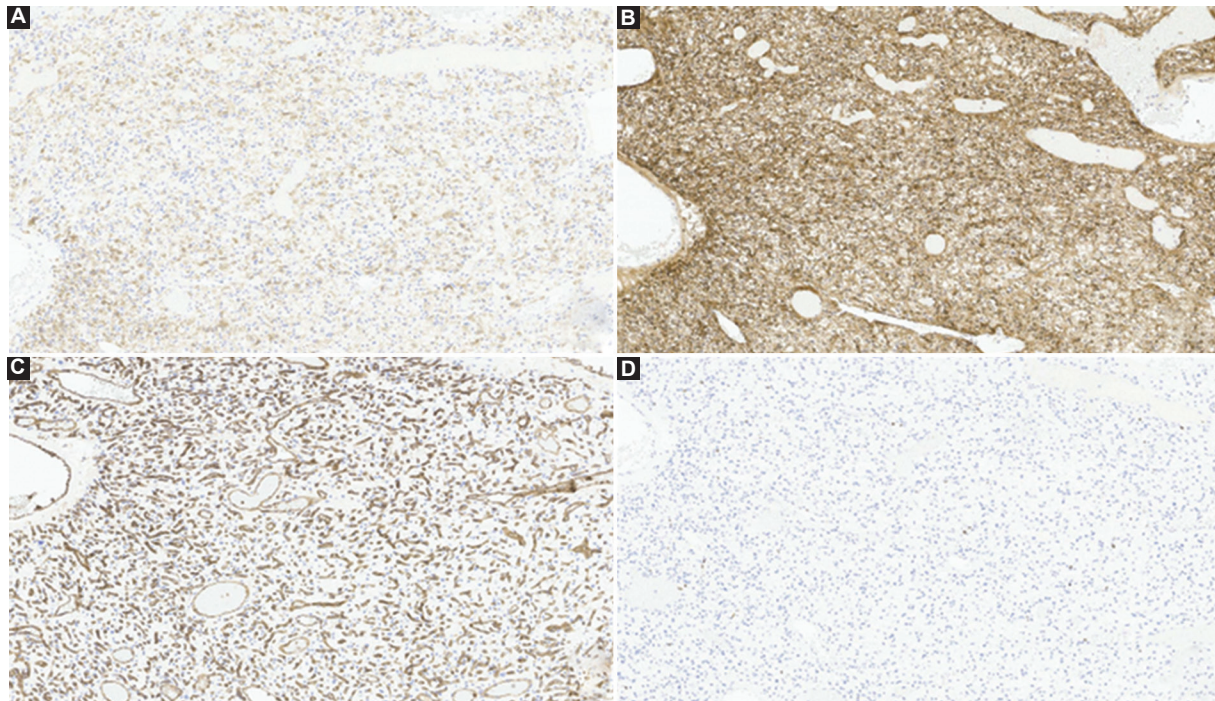


Figura 3. Hemangioblastoma cerebeloso, perfil de expresión inmunohistoquímica. **A:** inhibina 100x. Positividad nuclear en las células estromales. **B:** D2-40 100x. Positividad de membrana intensa y difusa en el componente estromal. **C:** CD31 100x. Negatividad en las células estromales, con marcaje positivo en el endotelio vascular. **D:** Ki67 100x. Índice proliferativo muy bajo, menor del 1%.

Tabla 2. Estudio descriptivo de las variables cuantitativas expresadas según la media y el análisis estadístico en función de la asociación con enfermedad de Von Hippel-Lindau

	Total (n = 39)	Esporádico, n = 30 (76.9%)	VHL, n = 9 (23.1%)	p
Edad diagnóstico (años)	50.97 ($\pm$ 15.30)	53.27 ($\pm$ 13.41)	43.33 ($\pm$ 19.36)	p = 0.088
Tamaño (cm)	2.28 ($\pm$ 1.22)	2.44 ($\pm$ 1.28)	1.76 ($\pm$ 0.86)	p = 0.133
Edad muerte (años)	70.75 ($\pm$ 16.10)	69.17 ($\pm$ 15.96)	75.50 ($\pm$ 21.92)	p = 0.666

VHL: Von Hippel-Lindau. Entre paréntesis, desviación típica.

mayor proporción de hemangioblastomas de componente sólido en los casos esporádicos. Por último, las recidivas fueron mayores en los pacientes con VHL que en los que presentaban un hemangioblastoma esporádico, siendo la diferencia significativa en el momento del estudio. No obstante, al ser una variable dependiente del tiempo se requiere un análisis de supervivencia para su correcta interpretación, que se mostrará más adelante.

Con respecto a los estudios de supervivencia, la media estimada de SG fue de 22.63 años (intervalo de confianza del 95% [IC 95%]: 18.89-26.37), con una mediana de supervivencia a los 25 años del diagnóstico mayor del 50% y una supervivencia a los 5 años del 94.2%, aproximadamente. La función de densidad, que refleja el momento en que se produce la

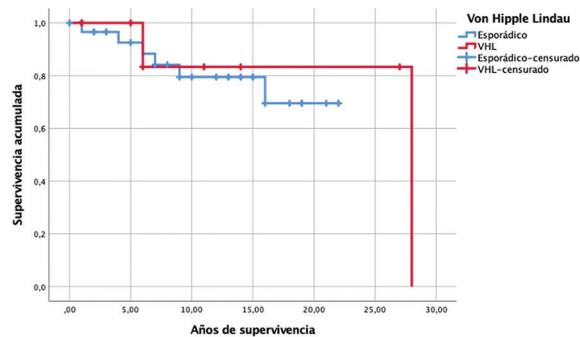
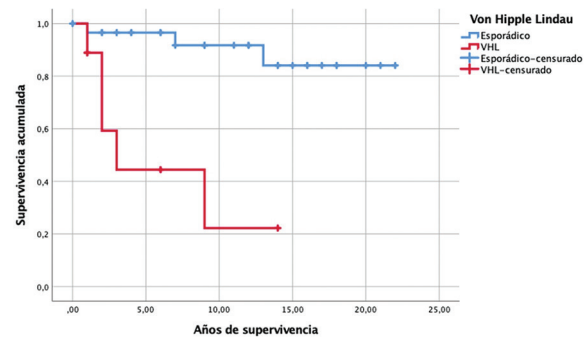
mayor densidad del evento en cuestión, muestra que la mayor densidad de fallecimiento es a los 5 años. Los pacientes diagnosticados de hemangioblastoma esporádico tuvieron una media de SG estimada 6 años menor que los de aquellos asociados a VHL; como puede apreciarse en la figura 4, ambas curvas de supervivencia poseen una distribución similar, sin diferencias significativas en la comparación mediante la prueba de *log-rank* (p = 0.683).

Por otra parte, la SLE en función de tener o no VHL es distinta: en el hemangioblastoma esporádico, la media fue de 19.86 años (IC 95%: 17.61-22.12), mientras que en el hemangioblastoma con VHL la media fue de 6.26 años (IC 95%: 2.45-10.07). En este caso, puede observarse que las curvas de supervivencia difieren en su distribución, resultando estas diferencias

Tabla 3. Estudio descriptivo de las variables cualitativas y análisis estadístico en función de la asociación con enfermedad de Von Hippel-Lindau

	Total (n = 39)	Esporádico, n = 30 (76.9%)	VHL, n = 9 (23.1%)	p
Sexo				p = 0.576
Hombre	27 (69.2%)	21 (70.0%)	6 (66.7%)	
Mujer	12 (30.8%)	9 (30.0%)	3 (33.3%)	
Recidiva				p = 0.009*
Sí	8 (20.5%)	3 (10.0%)	5 (55.5%)	
No	31 (79.5%)	27 (90.0%)	4 (44.4%)	
Aspecto radiológico				p = 0.057
Quiste	10 (25.6%)	6 (20.0%)	4 (44.4%)	
Quiste con nódulo mural	5 (12.8%)	3 (10.0%)	2 (22.2%)	
Sólido	20 (51.3%)	17 (56.7%)	3 (33.3%)	
Sólido con formación quística	4 (10.3%)	4 (13.3%)	0 (0.0%)	
Status				*
Vivo	31 (79.5%)	24 (80.0%)	7 (77.8%)	
Muerto	8 (20.5%)	6 (20.0%)	2 (22.2%)	
Localización				p = 0.260
Cerebelo	31 (79.5%)	25 (83.3%)	6 (66.7%)	
Médula	6 (15.4%)	5 (16.7%)	1 (11.1%)	
Cerebelo y médula	2 (5.1%)	0 (0.0%)	2 (22.2%)	

*Variables dependientes del tiempo, se analizarán mediante estudios de supervivencia.

**Figura 4.** Estimación de la supervivencia global en función del diagnóstico de enfermedad de Von Hippel-Lindau (VHL).**Figura 5.** Estimación de la supervivencia libre de enfermedad en función del diagnóstico de enfermedad de Von Hippel-Lindau (VHL).

estadísticamente significativas según la prueba de *log-rank* ($p < 0.0001$) (Fig. 5). De los pacientes con hemangioblastoma asociado a VHL solo uno superó los 2 años de seguimiento sin que apareciera recidiva, ocurriendo esta a los 9 años. Por el contrario, en el grupo de pacientes con hemangioblastomas esporádicos solo hubo uno que presentó una recidiva precoz al año, siendo el resto recidivas más tardías, superando los 2 años de seguimiento. Esto conlleva que la SLE a los 2 años sea del 59% en los pacientes con VHL, mientras que en los esporádicos asciende al 96%, aproximadamente.

Por último, al realizar el análisis de SLE teniendo en cuenta el aspecto radiológico fusionado en

quístico y sólido, se observó que en los hemangioblastomas con componente quístico mayoritario en las pruebas de imagen la SLE era significativamente menor que en los tumores con predominio de componente sólido ($p = 0.029$). Así, cuatro pacientes con componente quístico recidivaron antes de los 5 años, mientras que en los de componente sólido solo se registró un caso. Esto supone que la SLE a 5 años es del 73% en los pacientes con quiste predominante, mientras que en los sólidos asciende al 95%, aproximadamente (Fig. 6).

Con respecto a las otras variables estudiadas, ninguna parece influir de manera significativa en la SG ni en la SLE (Tabla 4).

Tabla 4. Análisis de supervivencia de las variables

	Años SG, media (IC 95%)	p*	Años SLE, media (IC 95%)	p*
Global	22.63 (18.89-26.37)	-	17.55 (14.86-20.24)	-
Sexo		p = 0.667		p = 0.808
Mujer	21.93 (16.88-26.98)		17.85 (14.64-21.07)	
Hombre	23.07 (18.16-27.98)		14.42 (10.92-17.91)	
Tamaño		p = 0.358		p = 0.062
< 2.28 cm	24.10 (19.51-28.70)		14.58 (10.82-18.33)	
> 2.28 cm	16.86 (12.69-21.03)		20.69 (18.20-23.18)	
Morfología		A vs. B: p = 0.677		A vs. B: p = 0.406
A: quiste	24.40 (19.57-29.23)	A vs. C: p = 0.496	12.83 (8.83-16.83)	A vs. C: p = 0.203
B: quiste con nódulo mural	23.60 (12.69-34.51)	A vs. D: p = 0.327	10.10 (3.92-16.28)	A vs. D: p = 0.372
C: sólido	17.84 (14.44-21.23)	B vs. C: p = 0.785	19.80 (16.94-22.66)	B vs. C: p = 0.016
D: sólido con formación quística interna	13.00 (0.53-25.47)	B vs. D: p = 0.350	†	B vs. D: p = 0.206
		C vs. D: p = 0.452		C vs. D: p = 0.622
Localización		p = 0.559		p = 0.145
A: cerebelo	17.89 (15.05-20.74)		18.56 (15.84-21.29)	
B: médula	24.83 (16.82-32.85)		11.43 (6.59-16.27)	
VHL		p = 0.683		p < 0.0001
Sí	24.33 (15.05-33.61)		6.26 (2.45-10.07)	
No	18.05 (15.29-20.80)		19.86 (17.61-22.12)	
Fusión aspecto radiológico		p = 0.984		p = 0.029
A: componente quístico	14.65 (11.26-18.04)		12.04 (8.37-15.71)	
B: componente sólido	17.37 (13.98-20.75)		20.03 (17.44-22.61)	

*Comparación mediante prueba *log-rank*.

†No se ha calculado las estadísticas porque todos los casos se han censurado.

IC 95%: intervalo de confianza al 95%; SG: supervivencia global; SLE: supervivencia libre de enfermedad; VHL: Von Hippel-Lindau.

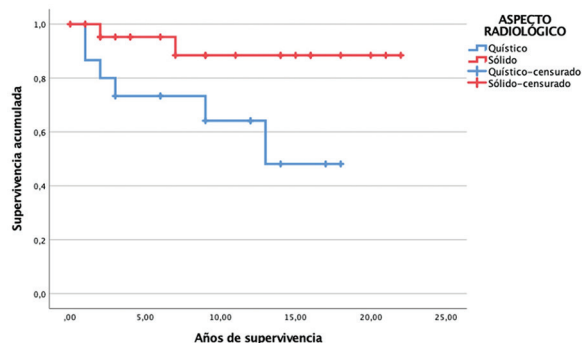


Figura 6. Estimación de la supervivencia libre de enfermedad en función del aspecto radiológico.

Discusión

El hemangioblastoma del SNC es una neoplasia de carácter benigno que supone un 10% de los tumores de fosa posterior y un 2% de los tumores primarios de médula espinal¹². Desde un punto de vista socio-demográfico, nuestra cohorte presenta una media de edad en el momento del diagnóstico ligeramente

superior a la observada por otros grupos, y con una prevalencia mayor en hombres que en mujeres, tal como está descrito¹.

No obstante, macroscópicamente y teniendo en cuenta los datos radiológicos, la media de tamaño fue mucho menor que en otras series publicadas⁷. En nuestra serie de 39 pacientes, la mayoría de los tumores están bien circunscritos, son predominantemente sólidos y en ocasiones presentan zonas de crecimiento más lobular. En el estudio histológico, el tumor estaba compuesto por células fusiformes y poligonales de citoplasma claro y eosinófilo, a veces de aspecto vacuolado, que al igual que en otros tumores asociados a VHL se acompaña de abundante vascularización. El perfil inmunohistoquímico de las células tumorales no muestra un patrón específico que sugiera una línea de diferenciación clara del tumor, aunque típicamente expresaron positividad para D2-40 (100%) y algo más variable para inhibina y enolasa neuroespecífica, al igual que en otras series publicadas⁷. La negatividad para EMA, GFAP, PAX-8 y CD-10 fue constante, mostrando el patrón también descrito en otros estudios^{3,22}, lo cual

es clave para hacer un correcto diagnóstico diferencial frente a otros tumores del SNC o metástasis de tumores que pueden aparecer en el contexto de VHL, como es el carcinoma renal de células claras²³.

Aproximadamente un 25% de los hemangioblastomas del SNC están asociados a VHL y cerca del 80% de los pacientes con VHL desarrollan hemangioblastomas en el SNC^{8,21}. Los pacientes con VHL presentan una mayor probabilidad de tener múltiples localizaciones del tumor, así como una presentación a una edad más temprana que los hemangioblastomas esporádicos. En nuestro caso, esa diferencia de edad fue de unos 10 años en el momento del diagnóstico inicial, a diferencia de otras series en las que la diferencia es menor^{8,12}; no obstante, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en este sentido. Aunque sea una afección característica de VHL, la mayoría de los casos de hemangioblastoma fueron esporádicos, tal como se refleja en la literatura. Así mismo, nuestros datos concuerdan con una recurrencia mayor y otorgan potencia estadística a la afirmación de que el hemangioblastoma en el contexto de VHL confiere un peor pronóstico, ya que en el grupo de hemangioblastomas esporádicos ningún paciente presentó recidiva antes de los 2 años, a diferencia de aquellos con VHL, en los que solo uno presentó recidiva tardía a los 9 años.

Diversos grupos han estudiado el efecto de presentar hemangioblastoma en el contexto de VHL y lo han relacionado con una menor SG, siendo el tumor la principal causa de morbilidad en estos pacientes^{4,24}. Sin embargo, esto no ha podido ser demostrado en nuestro estudio; si bien la SG en los pacientes con VHL fue mayor que en aquellos con hemangioblastoma esporádico, esto podría explicarse por un seguimiento más estrecho en los pacientes diagnosticados con VHL que en aquellos con hemangioblastoma esporádico. No obstante, los datos son escasos y se necesitan más estudios al respecto.

A pesar de que los hemangioblastomas son conocidos por su lento crecimiento y comportamiento benigno, estaría recomendado un seguimiento periódico tanto en pacientes sin VHL como en aquellos que sí lo presentan. Esto se debe a que la aparición de síntomas, así como la indicación quirúrgica, vienen determinados por la progresión radiológica del hemangioblastoma, progresión que ayudaría a entender el mecanismo de formación de quistes en estos tumores, tanto en pacientes con VHL como en los casos esporádicos. Los estudios publicados muestran que los hemangioblastomas

comienzan siendo pequeños nódulos sólidos que posteriormente evolucionan a grandes quistes, produciendo efecto masa y con ello la sintomatología neurológica^{17,25}. En nuestra serie hubo un mayor número de pacientes con componente sólido, lo cual podría corresponderse con un diagnóstico en un estadio inicial de progresión. En los pacientes con VHL se apreció una mayor proporción de pacientes con componente quístico²⁶, pero no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en este aspecto. Esto se respalda en que los estudios publicados muestran que tanto los pacientes con VHL como los pacientes que presentan de forma esporádica estos tumores parecen mostrar un mismo mecanismo evolutivo en la formación de quistes²⁷. En este sentido, en un estudio se encontró que la mayoría de los hemangioblastomas esporádicos, al igual que los asociados a VHL, comparten alteraciones moleculares en el gen VHL del cromosoma 3 (principalmente su inactivación), lo que puede justificar un abordaje y un tratamiento similares de estos pacientes²⁸. A pesar de que las formaciones quísticas en estos tumores están asociadas al desarrollo de sintomatología²⁹, no se apreciaron diferencias en la SG de estos pacientes teniendo en cuenta el aspecto radiológico del tumor. Sin embargo, al analizar la SLE se observó que los pacientes con componente quístico mayoritario recidivaban de forma más precoz que aquellos con componente sólido. Estas diferencias se encontraron tras reagrupar los subtipos radiológicos en solo dos categorías, predominantemente quístico o predominantemente sólido, por lo que deben interpretarse con cautela.

Entre las limitaciones de nuestro estudio cabe señalar que el tamaño muestral no fue muy grande, lo que implica poca potencia de las pruebas estadísticas para demostrar diferencias significativas (aumento de error tipo II). Por otra parte, el hecho de realizar una revisión retrospectiva implica una tendencia natural al sesgo. Estos hechos nos impiden establecer determinadas conclusiones firmes y extrapolables con respecto a los factores pronósticos y de supervivencia, por lo que los resultados deben ser tomados siempre con precaución y como una aproximación, debiendo comprobarse con otras publicaciones con metodología más dirigida. Además, debido a que las lesiones cerebrales se extirpan sin márgenes de resección claros por la técnica quirúrgica, también existe un sesgo que permite comparar entre los que se logra una resección completa y los que no.

Conclusiones

El principal factor estudiado que modificó significativamente el pronóstico en la SLE fue la asociación con VHL, que debe considerarse como el factor pronóstico más determinante y hay que tenerlo en cuenta en el abordaje y el seguimiento de estos pacientes. Además, dado que se apreció una menor SLE en tumores predominantemente quísticos, la progresión radiológica se presupone como un predictor importante del curso de la enfermedad. Por ello, consideramos que, a pesar del carácter benigno y el buen pronóstico de estos tumores, son necesarios más estudios para unificar criterios en su manejo diagnóstico y terapéutico, y en el seguimiento de estos pacientes, siendo fundamental el diagnóstico histopatológico preciso para una correcta planificación terapéutica.

Financiamiento

Los autores declaran no haber recibido financiamiento para este estudio.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Agradecimientos

Los autores agradecen al Prof. Dr. D.J. Peña-Amaro, catedrático de Histología de la Universidad de Córdoba, que nos ha permitido dirigir este trabajo con total libertad. Y a doña Concepción Cabello Laguna, celadora del Servicio de Anatomía Patológica, por la búsqueda de los casos en nuestro servicio.

Consideraciones éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran haber seguido las normas éticas del comité de experimentación pertinente, de acuerdo con la Asociación Médica Mundial y la Declaración de Helsinki. Los procedimientos contaron con la aprobación del Comité de Ética institucional.

Confidencialidad, consentimiento informado y aprobación ética. Los autores han seguido los protocolos de su centro sanitario/institución para acceder a los datos de las historias clínicas. Se ha obtenido el consentimiento informado de los pacientes y se

cuenta con la aprobación del Comité de Ética de la provincia de Córdoba 30 de mayo de 2023, acta nº 349. Se han seguido las recomendaciones de las guías SAGER.

Declaración sobre el uso de inteligencia artificial. Los autores declaran que no se utilizó ningún tipo de inteligencia artificial generativa para la redacción ni la creación de contenido de este manuscrito.

Referencias

- Hussein MR. Central nervous system capillary haemangioblastoma: the pathologist's viewpoint. *Int J Exp Pathol.* 2007;88:311-24.
- Aronow ME, Wiley HE, Gaudric A. Von Hippel-Lindau disease: update on pathogenesis and systemic aspects. *Ret.* 2019;39:2243-53.
- Sánchez-Ortega JF, Claramonte M, Martín M, Calatayud-Pérez J. Sporadic supratentorial hemangioblastoma with meningeal affection: a case report and literature review. *Surg Neurol Int.* 2021;12:394.
- Yoda RA, Cimino PJ. Neuropathologic features of central nervous system hemangioblastoma. *J Pathol Transl Med.* 2022;56:115-25.
- WHO Classification of Tumours Editorial Board. Central nervous system tumours. 5th ed. Vol. 6. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2023.
- Eichberg DG, Buttrick S, White K, Gultekin SH, Komotar RJ. PAX8 expression variability in cerebellar hemangioblastoma: case series and review of the literature. *Appl Immunohistochem Mol Morphol.* 2019;27:477-81.
- Doyle LA, Fletcher CD. Peripheral hemangioblastoma: clinicopathologic characterization in a series of 22 cases. *Am J Surg Pathol.* 2014;38:119-27.
- Richard S, Campello C, Taillandier L, Parker F, Resche F. Haemangioblastoma of the central nervous system in von Hippel-Lindau disease. *J Intern Med.* 1998;243:547-53.
- Kim H, Joo JD, Kim YH, Kim CY. Development of a small solid cerebellar haemangioblastoma into a large pseudocyst with a mural nodule in a patient without VHL: the importance of regular follow-up. *BMJ Case Rep.* 2014;2014:bcr2014207149.
- Lonser RR, Vortmeyer AO, Butman JA, Glasker S, Finn MA, Ammerman JM, et al. Edema is a precursor to central nervous system peritumoral cyst formation. *Ann Neurol.* 2005;58:392-9.
- 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;4:20-9.
- Conway JE, Chou D, Clatterbuck RE, Brem H, Long DM, Rigamonti D. Hemangioblastomas of the central nervous system in von Hippel-Lindau syndrome and sporadic disease. *Neurosurg.* 2001;48:55-63.
- Rahman A, Hoque SU, Bhandari PB, Alam S. Contiguous haemangioblastomas of the brain and spine in a patient of Von Hippel-Lindau disease. *BMJ Case Rep.* 2013;2013:bcr2012007989.
- Yin X, Li C, Li L, Duan H. Safety and efficacy of surgical treatment for brainstem hemangioblastoma: a meta-analysis. *Neurosurg Rev.* 2021;44:799-806.
- Shin GW, Jeong HW, Seo JH, Kim ST, Choo HJ, Lee SJ. Preoperative embolization of cerebellar hemangioblastoma with onyx: report of three cases. *Neurointerv.* 2014;9:45-9.
- Qiu J, Cai D, Yang F, Zhou J, Gong Y, Cai L, et al. Stereotactic radiosurgery for central nervous system hemangioblastoma in von Hippel-Lindau disease: a systematic review and meta-analysis. *Clin Neurol Neurosurg.* 2020;195:105912.
- Wanebo JE, Lonser RR, Glenn GM, Oldfield EH. The natural history of hemangioblastoma of the central nervous system in patients with von Hippel-Lindau disease. *J Neurosurg.* 2003;98:82-94.
- Ammerman JM, Lonser RR, Dambrosia J, Butman JA, Oldfield EH. Long-term natural history of hemangioblastomas in patients with von Hippel-Lindau disease: implications for treatment. *J Neurosurg.* 2006;105:248-55.
- Small JE, Noujaim DL, Ginat DT, Kelly HR, Schaefer PW, editores. *Neuroradiology: spectrum and evolution of disease.* Philadelphia: Elsevier; 2019.
- Wang H, Zhang L, Wang H, Nan Y, Ma Q. Spinal hemangioblastoma: surgical procedures, outcomes and review of the literature. *Acta Neurol Belg.* 2021;121:973-81.
- Boughey AM, Fletcher NA, Harding AE. Central nervous system haemangioblastoma: a clinical and genetic study of 52 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1990;53:644-8.

22. Carney EM, Banerjee P, Ellis CL, Albadine R, Sharma R, Chaux AM, et al. PAX2(-)/PAX8(-)/inhibin A(+) immunoprofile in hemangioblastoma: a helpful combination in the differential diagnosis with metastatic clear cell renal cell carcinoma to the central nervous system. *Am J Surg Pathol*. 2011;35:262-67.
23. Tong GX, Yu WM, Beaubier NT, Weeden EM, Hamele-Bena D, Mansukhani MM, et al. Expression of PAX8 in normal and neoplastic renal tissues: an immunohistochemical study. *Mod Pathol*. 2009;22:1218-27.
24. Binderup ML, Jensen AM, Budtz-Jorgensen E, Bisgaard ML. Survival and causes of death in patients with von Hippel-Lindau disease. *J Med Genet*. 2017;54:11-8.
25. Slater A, Moore NR, Huson SM. The natural history of cerebellar hemangioblastomas in von Hippel-Lindau disease. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2003;24:1570-4.
26. Gläsker S, Vortmeyer AO, Lonser RR, Lubensky IA, Okamoto H, Xia JB, et al. Proteomic analysis of hemangioblastoma cyst fluid. *Cancer Biol Ther*. 2006;5:549-53.
27. Padhi S, Sarangi R, Challa S, Bussary P, Panigrahi MK, Purohit AK. A 10-year retrospective study of hemangioblastomas of the central nervous system with reference to von Hippel-Lindau (VHL) disease. *J Clin Neurosci*. 2011;18:939-44.
28. Shankar GM, Taylor-Weiner A, Lelic N, Jones RT, Kim JC, Francis JM, et al. Sporadic hemangioblastomas are characterized by cryptic VHL inactivation. *Acta Neuropathol Commun*. 2014;2:167.
29. Huang Y, Chan L, Bai HX, Li X, Zhang Z, Wang Y, et al. Assessment of care pattern and outcome in hemangioblastoma. *Sci Rep*. 2018;8:11144.