

Doença de von Hippel-Lindau

Prof. Dr Madson Almeida

A doença de Von Hippel-Lindau (VHL) é uma síndrome de neoplasia múltipla com herança autossômica dominante e caracterizada por tumores altamente vascularizados dos olhos, cérebro e medula (hemangioblastomas), cistos e tumores malignos renais (carcinoma renal de células claras), feocromocitomas e paragangliomas, cistos e tumores neuroendócrinos pancreáticos, tumores do saco endolinfático, além de cistos de epidídimo e ligamento largo. A doença de VHL possui uma penetrância > 90% aos 65 anos e é causada por mutações inativadoras do gene supressor tumoral *VHL*, responsável por regular genes induzidos por hipóxia através da ubiquitinação e posterior degradação das subunidades α dos fatores de transcrição induzidos por hipóxia (HIF1 α , HIF2 α e HIF3 α).

Tabela 1. Frequência e idade dos tumores associados a doença de VHL.

Tumor	Idade média ao diagnóstico (variação em anos)	%
Hemangioblastomas		
Retina	25 (1-68)	25-60
Cerebelo	33 (9-78)	44-72
Medula	33 (11-66)	13-50
Tumores do Saco Endolinfático	22 (12-50)	10-15
Carcinoma renal de células claras ou cistos	39 (13-70)	25-75
Feocromocitomas	27 (5-58)	10-25
Tumores neuroendócrinos ou cistos pancreáticos	36 (5-70)	35-75

O diagnóstico de VHL é definido em um indivíduo com história familiar na presença de um tumor característico da síndrome, como hemangioblastoma de retina ou SNC, carcinoma renal de células claras, feocromocitoma/paraganglioma ou tumor do saco endolinfático. Na ausência de história familiar, o diagnóstico requer a presença de hemangioblastomas múltiplos ou hemangioblastoma associado a um tumor visceral, excluindo cistos renais e de epidídimo. O rastreamento genético deve ser feito em todos os indivíduos com um alto risco para o diagnóstico da doença de VHL, definido pelos critérios abaixo:

- 1 - Achado isolado em qualquer idade de hemangioblastoma de retina ou SNC ou feocromocitoma ou tumor do saco endolinfático;
- 2 - Carcinoma renal de células claras abaixo dos 50 anos;
- 3 - Presença de mais de um dos seguintes tumores: cistos pancreáticos, tumor neuroendócrino, cistoadenoma de epidídimo e carcinoma renal de células claras (acima dos 50 anos).

De acordo com a mutação do gene *VHL*, a doença de VHL pode ser classificada em: I) Tipo 1, causada por mutações truncadas ou deleções que conferem um baixo risco para feocromocitoma, alto risco para hemangioblastomas e um risco moderado para carcinoma renal de células claras; II) Tipo 2 é causada por mutações *missense* e conferem um alto risco para feocromocitoma: 2A, alto risco para feocromocitoma e baixo risco para carcinoma renal de células claras; 2B, alto risco para feocromocitoma e para carcinoma renal de células claras; 2C, feocromocitoma isolado. Apesar desta classificação, existe uma variação fenotípica considerável, muitas vezes dentro da mesma família. Desta forma, o rastreamento para o diagnóstico precoce dos tumores associados a doença de VHL deve ser realizado de forma rigorosa em todos os pacientes.

Tabela 2. Rastreamento para os tumores associados a doença de VHL.

Idade, anos	Rastreamento	Frequência
0-4 anos	Fundo de olho	Anual
	Avaliação clínica (PA e exame neurológico)	Anual
5-15 anos	Todos acima e:	
	Metanefrinas plasmáticas (preferencialmente) ou urinárias de 24h	Anual
	USG abdômen após os 8 anos	Anual
	RM abdômen somente se alterações bioquímicas	
	Avaliação audiológica (se zumbido ou otites de repetição, realizar RM de ouvido)	2-3 anos (anual se zumbido)
≥ 16 anos	Todos acima e:	
	RM abdômen	Anual
	RM de cérebro e toda a coluna (cervical, torácica e lombar)	Anual

RM, ressonância magnética; PA, pressão arterial

Observação: o rastreamento de mutações no gene *VHL* é realizado no Laboratório de Investigações Médicas – LIM/42.

Referência:

1. Nielsen et al. *Von Hippel-Lindau Disease: Genetics and Role of Genetic Counseling in a Multiple Neoplasia Syndrome. J Clin Oncol* 34: 2172-2181, 2016.

Tabela 1- Exames e periodicidade com que devem ser realizados:

TC: Tomografia computadorizada

RM: Ressonancia magnética

US: Ultrasom

Tabela 1- Exames e periodicidade com que devem ser realizados em pacientes de alto risco de VHL (recomendações do National Institutes of Health (NIH):

Exames	Idade do início do rastreamento	Periodicidade
Exame de fundo de olho	Infância	Anualmente
Metanefrinas e catecolaminas	2 anos	Anualmente ou quando houver elevação da PA
US de abdômen	8 -17 anos	Anualmente
US de testículos	8 anos	Anualmente
TC de abdômen com e sem contraste	18 anos ou quando houver imagens suspeitas ao US de abdômen	A cada 2 anos
RM de abdômen	Quando houver dúvidas na imagem da tomografia	-
TC de cabeça e pescoço	18 anos	A cada 2 anos
TC de tórax	18 anos	A cada 2 anos
TC ou ressonância magnética dos canais auditivos internos	Quando houver perda auditiva, vertigem, distúrbios do equilíbrio ou zumbido	-
RM de crânio e de medula espinhal	11 anos	Anualmente

TC: Tomografia computadorizada

RM: Ressonancia magnética

US: Ultrassom