



UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA – UPFB
CENTRO DE CIÊNCIAS MÉDICAS – CCM
DEPARTAMENTO DE CIRURGIA - DC

TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO

OCORRÊNCIA FAMILIAR
DA SÍNDROME DE VON HIPPEL-LINDAU

GUIDO VITAL ARRUDA DE ARAÚJO FILHO
ORIENTADOR: PROF. MARCELO GONÇALVES SOUSA

JOÃO PESSOA – PB

2016

OCORRÊNCIA FAMILIAR DA SÍNDROME DE VON HIPPEL-LINDAU

RESUMO

A síndrome de Von Hippel-Lindau (VHL) é uma doença hereditária autossômica dominante caracterizada pela formação de tumores benignos e malignos e cistos em vários órgãos. A identificação de indivíduos e familiares afetados por esse transtorno é imperativo para implementar medidas de rastreamento adequadas, de forma a detectar complicações precoces e reduzir a morbimortalidade associadas ao diagnóstico. O presente artigo é o relato de dois casos, mãe e filha, portadoras da doença de VHL. Caso 1: paciente do sexo feminino, 51 anos, como quadro de cefaleia, náusea e vômitos. Antecedente patológico de hemangioblastoma aos 20 anos de idade. Exames de imagem mostravam lesão expansiva em hemisfério cerebelar esquerdo, pâncreas multicístico e tumor em rim direito. Caso 2: Paciente do sexo feminino, 20 anos de idade com quadro de cefaleia, náuseas e ataxia, que em investigação diagnóstica evidenciou-se um hemangioblastoma em fossa cerebelar e pâncreas com inúmeras lesões císticas.

Termos: Von Hippel-Lindau; Hemangioblastoma; Tumor de rim.

ABSTRACT

Von Hippel-Lindau syndrome (VHL) is an autosomal dominant inherited disease characterized by the formation of benign and malignant tumors and cysts in various organs. The identification of individuals and relatives affected by this disorder is imperative to implement adequate screening measures in order to detect early complications and reduce the morbidity and mortality associated with the diagnosis. The present article is the report of two cases, mother and daughter, carriers of VHL disease. Case 1: female patient, 51 years old, as a headache, nausea and vomiting. A pathological history of hemangioblastoma at 20 years of age. Image exams showed expansive lesion in the left cerebellar hemisphere, multicystic pancreas, and right kidney tumor. Case 2: Female patient, 20 years old with headache, nausea and ataxia. Imaging showed a hemangioblastoma in the cerebellar fossa and pancreas with numerous cystic lesions.

Keywords: Von Hippel-Lindau; Hemangioblastoma; Kidney tumor.

INTRODUÇÃO

Von Hippel-Lindau (VHL), ou síndrome de Von Hippel-Lindau, é uma desordem genética rara caracterizada por cistos viscerais e tumores benignos em múltiplos sistemas e órgãos que têm potencial para subsequente transformação maligna^[1]. O gene von Hippel-Lindau (VHL) situa-se no braço curto (p) do cromossoma 3 (3p25.3) e codifica a produção de HIF (fator induzido por hipóxia) que atua na angiogênese e está bastante correlacionada com a formação de tumores ^[2;3].

As características clínicas da doença de VHL incluem o desenvolvimento de hemangioblastoma (HB) do sistema nervoso e da retina central (SNC), feocromocitomas , múltiplos cistos no pâncreas e nos rins, e um risco aumentado para a transformação maligna de cistos renais em carcinoma de células renais (CCR) ^[4].

A ampla faixa etária e a forma pleiotropica em que a doença de VHL apresenta, complicam o diagnóstico e tratamento em indivíduos afetados, bem como os seus familiares em risco.

O diagnóstico é dado pela avaliação do gene VHL ou pela historia clinica das lesões apresentadas pelo paciente e historia familiar. Os critérios para diagnostico clínico são: uma lesão típica em individuo com história familiar positiva; ou duas lesões características com ou sem antecedentes familiares ^[5].

RELATO DE CASO

Caso 1

Paciente feminina, 51 anos, caucasiana, diabética do tipo 2 insulino dependente com quadro de cefaleia holocraniana, náuseas e tonturas matinais há aproximadamente seis meses. Sintomas apresentando-se de forma progressiva e sem fatores de melhora ou piora. Pouco responsivo a tratamento com drogas sintomáticas. Possui antecedente patológico de hemangioblastoma (HB) em fossa posterior de hemisfério direito aos 20 anos de idade, submetida à exérese e derivação ventrículo peritoneal.

Nos antecedentes familiares da paciente, havia a historia de morte da genitora por um tumor renal, sem histopatológico confirmando. No decorrer da investigação diagnóstica, uma filha da paciente foi diagnosticada também com tumor em SNC.

Na investigação diagnóstica do quadro clínico atual, foi realizada tomografia de encéfalo e evidenciado lesões hipodensas no hemisfério cerebelar esquerdo, com efeito compressivo local e desvio contralateral do IV ventrículo e moderada dilatação do sistema ventricular supratentorial.

Com base nos antecedentes pessoais e familiares, levantou-se a hipótese diagnóstica de síndrome de Von Hippel Lindau. Foi solicitada uma ressonância magnética de encéfalo, avaliação oftalmológica e tomografia de abdômen.

A ressonância mostrou volumosa formação expansiva sólida-cística, sendo predominantemente cística, com nódulo sólido excêntrico junto ao seu contorno posterior. Localizada no hemisfério cerebelar esquerdo, medindo cerca de 5,7 x 4,9 x 3,0 cm (T x Ap x L). A lesão determinava efeito compressivo sobre o pedúnculo cerebelar médio, tronco cerebral e IV ventrículo, deslocando-os para a direita (figura 1). O componente cístico da

lesão apresentava sinal hipotenso em T1 e hipertenso em T2, já o componente sólido apresentava realce pelo meio de contraste paramagnético.

Outro achado da RM foi um aneurisma de artéria vertebral, de aspecto fusiforme, medindo 0,8 x 0,9 x 0,9cm, promovendo efeito compressivo sobre o aspecto anterolateral direito do bulbo.

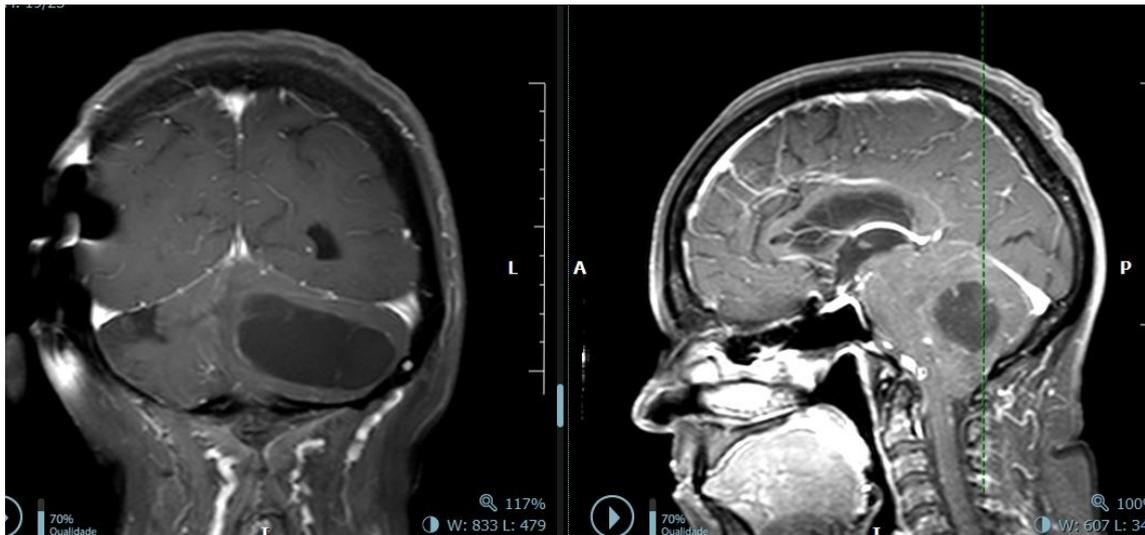


Figura 1: RNM de encéfalo mostrando lesão expansiva em hemisfério cerebelar direito.

A tomografia de abdômen revelava pâncreas aumentado de volume, com contorno lobulado, densidade heterogênea e massa infiltrante difusamente heterogênea, que realçava após administração de contraste. Presença de cistos intra e extra-parenquimatoso em rim esquerdo. Rim direito heterogêneo apresentando processo expansivo, medindo 7,5cm em seu maior diâmetro e capta contraste de forma heterogênea (figura 2). Adrenais bem configuradas dimensões e aspectos tomográficos normais.

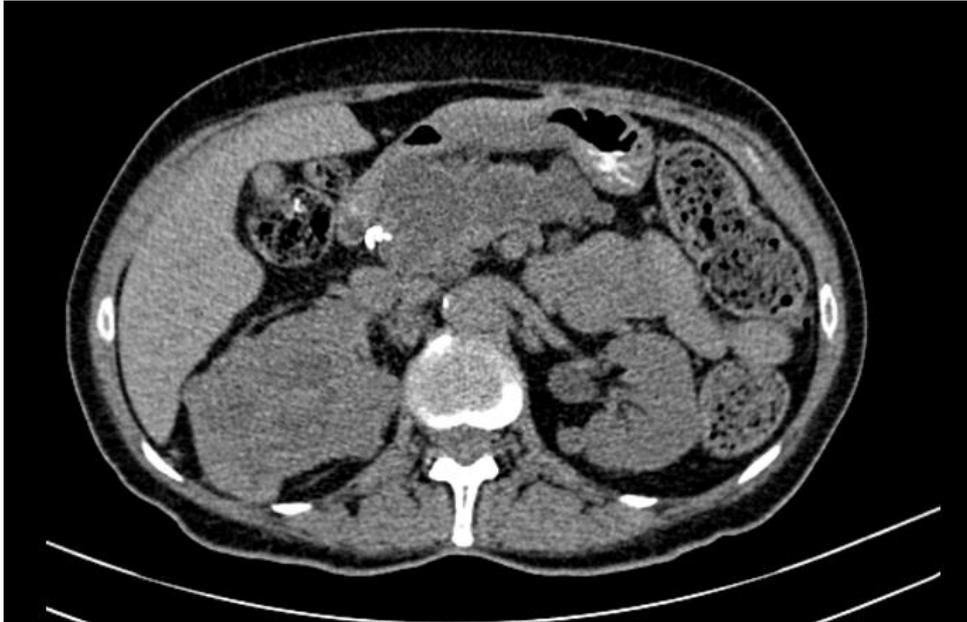


Figura 2: TC de abdômen mostrando pâncreas multicístico e lesão expansiva em rim direito.

A avaliação oftalmológica por sua vez descartou presença de lesões tumorais em retina, porém mostrava nervo óptico pálido e alteração vascular difusa sugestiva de atrofia óptica compressiva.

A paciente foi submetida a cirurgia e exérese de lesão em hemisfério cerebelar com boa recuperação. O anatomopatológico confirma o hemangioblastoma.

Dois meses após o primeiro procedimento cirúrgico, foi realizada abordagem urológica do tumor renal. Devido o tamanho da massa, foi indicada nefrectomia direita. A avaliação patológica determinou se tratar de um carcinoma de células renais grau de Furhman 3.

Após confirmação diagnóstica de VHL, foi feito aconselhamento genético com os familiares e orientação sobre exames necessários para rastreamento clínico nos outros dois filhos da paciente.

Caso 2

Paciente, sexo feminino, 20 anos de idade, sem comorbidades, inicia quando de cefaleia intensa do tipo enxaquecosa evoluindo em quatro meses com piora significativa do quadro e sintomas compressivos como náuseas, vômitos, tonturas e ataxia.

Devido evolução rápida do quadro e historia familiar positiva, realiza-se investigação radiológica que evidenciou lesão expansiva em fossa posterior no hemisfério direito, com desvio de estruturas centrais.

Submetida a ressecção cirúrgica, sem intercorrências e com boa recuperação. Anatomopatológico positivo para HB.

Devido o risco de associação de lesões, típica da doença, foi realizado TC de abdômen que mostrou inúmeras lesões císticas no pâncreas, adotando-se conduta expectante (figura 3).

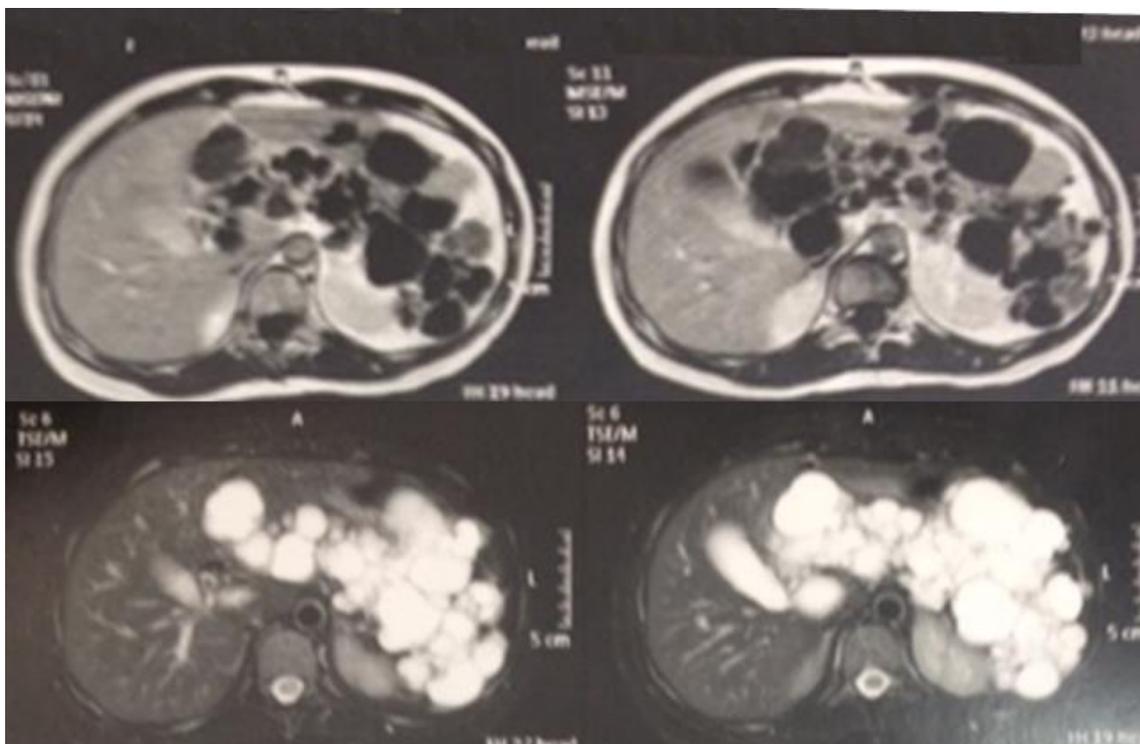


Figura 3. Tomografia de abdômen mostrando múltiplas lesões císticas em pâncreas de paciente portadora de VHL.

DISCUSSÃO

Uma vez que a síndrome VHL não é um distúrbio comum e está associada a um amplo espectro de sintomas, o diagnóstico precoce pode ser difícil. As principais lesões em ordem de ocorrência da doença de VHL são: hemangioblastomas de SNC, principalmente do cerebelo e medula espinhal; angiomas de retina e carcinoma de células renais (CCR), principalmente o carcinoma renal de células claras (CRCC). Ainda estão presentes lesões como cistos viscerais, particularmente do pâncreas e dos rins, e outros tumores renais, feocromocitoma, tumor do saco endolinfático do ouvido interno e cistoadenoma do epidídimo e do ligamento largo, e tumores da ilhota pancreática [6].

O gene VHL é um gene de supressão tumoral de duplo evento, ou seja, necessita da inativação das duas cópias para ocorrência da síndrome. A herança é autossômica dominante, mas seu comportamento intracelular é recessivo [7]. Existem mais de 350 mutações do gen VHL catalogadas no mundo, no Brasil, 30 mutações foram identificadas em 50 famílias estudadas [8]. Essas mutações podem ser deleções, inserções ou mutações em regiões de *splicing*. Os casos apresentados nesse artigo possuem três gerações com indivíduos afetados (figura 4).

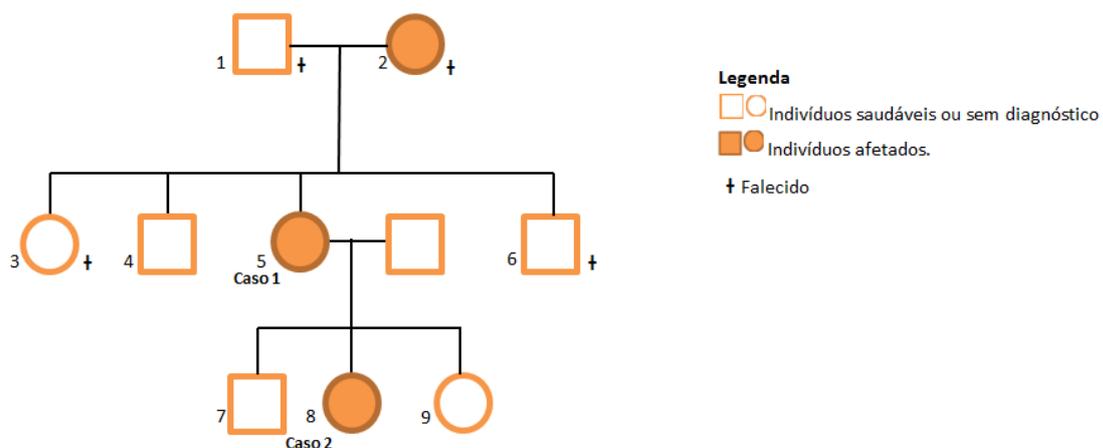


Figura 4: Heredograma das pacientes do presente relato

Por tratar-se de uma condição dominante de penetrância completa, a probabilidade de desenvolvimentos dessas lesões neoplásicas é estimada em maior que 70%, sendo a penetrância quase completa aos 65 anos mas podendo acometer o indivíduo desde a infância, embora seu pico seja entre a 2ª e 3ª décadas de vida^[9], ver tabela 1.

	Idade de diagnóstico	Pacientes afetados(%)
Hemangioblastoma	30	62,5%
Angioma de retina	24	30,7 %
CRCC	44	27,5%
Feocromocitoma	27	15,0%

Tabela 1: Idade média de diagnóstico e lesões mais comuns em pacientes portadores de VHL no Brasil^[9].

Os hemangioblastomas do SNC são principal causa de morbidade na doença de VHL. Acometem sobretudo o cerebelo (60% dos casos), a medula espinhal (13-44%) e o tronco cerebral (18%), já as lesões supra-tentoriais são raras. Aproximadamente 30% de todos os pacientes com HB cerebelar tem a doença de VHL, e cerca de 4% dos pacientes com HB aparentemente esporádicos têm mutações germinativas no gene VHL ^[10]. O manejo mais adequado do HB não é claro. Pacientes com hemangioblastoma inoperável, ou que podem estar associados a uma alta taxa de complicações operatórias, podem ser tratados com radioterapia fracionada convencional ou radiocirurgia estereotáxica ^[11].

O angioma da retina é histologicamente idêntico ao HB do SNC. Está presente em quase dois terços dos casos, e frequentemente é a primeira manifestação da síndrome. Comumente os angiomas são múltiplos e podem ser assintomáticos, mas o risco de perda visual é de 55% aos 50 anos, principalmente devido ao descolamento da retina, exsudação ou hemorragia ^[4].

A principal causa de mortalidade na doença de VHL envolve a degeneração maligna de cistos renais ^[12]. Cistos renais raramente possuem significância clínica, contudo, na doença

de VHL, eles têm uma taxa substancial de transformação maligna. Aproximadamente 40% dos pacientes com a doença de VHL desenvolvem esta complicação. Outras lesões renais tais como hemangiomas e adenomas benignos, podem ocorrer ^[13].

A idade média em que os pacientes com doença de VHL desenvolvem carcinoma de células renais é de 44 anos, cerca de 20 anos antes dos CCR esporádicos são diagnosticados na população em geral, reforçando a importância da obtenção de estudos de imagem renal de rotina ^[14].

A abordagem de tratamento poupadora de néfrons, como a retirada do tumor e / ou nefrectomia parcial, é recomendado para tentar preservar a função renal em pacientes com carcinoma de células renais. A intervenção cirúrgica é considerada uma vez que o tamanho do tumor atinge 3 cm. Já lesões maiores que 7 cm possuem indicação de nefrectomia total pelo risco de metástases ^[15].

Existe uma forte associação entre o feocromocitoma e a doença de VHL, sendo sua ocorrência uma característica importante na classificação clínica da síndrome. Geralmente se desenvolve em adultos jovens, e sua localização pode ser supra-renal ou extra-adrenal. Como os feocromocitomas podem apresentar baixa atividade, podem estar ausentes os sintomas clássicos (taquicardia, diaforese, hipotensão postural, taquipnéia, pele fria e úmida, dor de cabeça intensa, angina, palpitações, náuseas, vômitos ou dor epigástrica) ^[16].

O comprometimento pancreático é corriqueiro em pacientes com doença de VHL. A maioria (70%) das lesões pancreáticas são cistos simples e raramente causam sintomas ou evoluem para tumores malignos. Os tumores neuroendócrinos do pâncreas são menos comuns e têm potencial maligno, com o risco de metástase para o fígado ^[17].

Os cistoadenomas papilares de pâncreas estão presentes em cerca de 50% dos pacientes do sexo masculino com doença de VHL. Esses cistos benignos geralmente são assintomáticos e não requerem tratamento. Uma lesão benigna equivalente no sexo feminino é

um cistoadenoma papilar do ligamento largo do ovário [4;5]. Lesões expansivas no saco endolinfático, são tumores incomuns encontrados no ouvido interno. Estão associados a von Hippel-Lindau em 15,0% dos casos e apesar de não serem maligno, são localmente invasivos acarretando déficit auditivo, vertigens, desequilíbrio da marcha e paresia facial [18].

A classificação clínica da doença VHL se dá principalmente pela presença ou ausência de feocromocitoma. O tipo I é caracterizado como VHL em sua apresentação clássica, ocorrência de HB de SNC e/ou de retina sem feocromocitoma. O tipo II é marcado pela presença de feocromocitoma e está subclassificado em 2A, 2B e 2C [19].

O tipo 2A está pouco associado a Carcinoma de Células Renais (CCR) e apresenta risco alto para HB; o tipo 2B apresenta risco elevado para CCR e HB. Já a classe 2C apresenta feocromocitoma isolado. O tipo 2B é a forma mais grave da doença.

Nos casos apresentados, como não haviam associação com feocromocitoma, foram classificados clinicamente como VHL tipo I, contudo, a paciente do caso 1 já apresentou dois HB de SNC e foi submetida a uma nefrectomia total do rim direito devido CCR, seu prognóstico torna-se reservado, pelo risco de desenvolvimento de novas lesões expansivas.

A filha da paciente (caso 2), também classificada como tipo I, pode receber ou não outra classificação ao decorrer da vida, caso surjam novas lesões.

CONCLUSÃO

A doença VHL é uma síndrome rara, de com alta penetrância gênica, mas que o genótipo não apresenta com exatidão o fenótipo associado. O indivíduo portado pode, ao decorrer da vida, manifestar inúmeras lesões neoplásicas, no mesmo órgão ou em locais diferentes, sendo muitas vezes submetidos a vários procedimentos cirúrgicos e ao risco por eles impostos ^[20]. O diagnóstico precoce ajuda no rastreamento desses tumores e no planejamento das intervenções cirúrgicas. Assim como no aconselhamento genético e rastreamento de familiares portadores.

REFERÊNCIAS

1. Maher ER, Bentley E, Yates JR, et al. Mapping of von Hippel-Lindau disease to chromosome 3p confirmed by genetic linkage analysis. *J Neurol Sci.* 1990 Dec. 100(1-2):27-30
2. Champion KJ, Guinea M, Dammai V, Hsu T. Endothelial function of von Hippel-Lindau tumor suppressor gene: control of fibroblast growth factor receptor signaling. *Cancer Res.* 2008 Jun 15. 68(12):4649-57.
3. Roberts AM, Ohh M. Beyond the hypoxia-inducible factor-centric tumour suppressor model of von Hippel-Lindau. *Curr Opin Oncol.* 2008;20:83–9.
4. Frantzen C, Links TP, Giles RH. Von Hippel-Lindau Disease. Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, et al, eds. *GeneReviews.* Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 2015
5. Buehler, B, Defendi GL, Evans JP, Law SK, Rowsey JJ, Skrzynia C, Windle. von Hippel-Lindau Disease. April, 2015. Disponível em: <http://emedicine.medscape.com/article/1219430-overview#a2> Acessado em: outubro de 2016.

6. Maher ER, Kaelin WG. Von Hippel-Lindau disease. *Medicine* 1997; 76:381-91.
7. RICHARDS. Molecular pathology of von Hippel-Lindau disease and the VHL tumour suppressor gene. *Expert Reviews in Molecular Medicine*. p. 1-27, 19 mar. 2001.
8. GOMY, I. Identificação e caracterização de mutações germinativas no gene VHL em famílias com a doença de von Hippel-Lindau. Universidade de São Paulo, 2008.
9. Rocha JC, Silva RL, Mendonça BB, et al. High frequency of novel germline mutations in the VHL gene in the heterogeneous population of Brazil. *J Med Genet* 2003; 40(3):e31.
10. Hes FJ, McKee S, Taphoorn MJ, et al. Cryptic von Hippel-Lindau disease: germline mutations in patients with haemangioblastoma only. *J Med Genet* 2000;37(12):939-943.
11. Oldfield EH. Editorial: Management of hemangioblastomas in patients with von Hippel-Lindau disease: stereotactic radiosurgery compared to surgical excision. *J Neurosurg*. 2015;122:1466–8
12. Glenn GM, Choyke PL, Zbar BH, et al. Von Hippel-Lindau disease: clinical aspects and molecular genetics. In: Anderson EE. Editor. *Problems in urologic surgery: benign and malignant tumors of the kidney*. Philadelphia: Lippincott&Williams, 1990;312-337.
13. C. Lance Cowey, W. Kimryn Rathmell. VHL Gene Mutations in Renal Cell Carcinoma: Role as a Biomarker of Disease Outcome and Drug Efficacy. *Curr Oncol Rep*. 2009 Mar; 11(2): 94–101.
14. Nickerson ML, Jaeger E, Shi Y, et al. Improved identification of von Hippel-Lindau gene alterations in clear cell renal tumors. *Clin Cancer Res*. 2008;14(15):4726–4734.
15. B. Ljungberg, N. Cowan, D.C. Hanbury, M. Hora, M.A. Kuczyk, A.S. Merseburger, P.F.A. Mulders, J-J. Patard, I.C. Sinescu. Guía clínica sobre el carcinoma renal. *Eur Urol*. 2010 Sep;58(3):398-406.
16. NEUMANN et al. Germ-line mutations in non syndromic pheochromocytoma. *N Engl J Med*, v. 343, p. 1459-1466, 2002.

- 17.** Cynthia Ro, Wanxing Chai, Victoria E. Yu, and Run Yu. Pancreatic neuroendocrine tumors: biology, diagnosis, and treatment. *Chin J Cancer*. 2013 Jun; 32(6): 312–324.

- 18.** Eze N, Huber A, Schuknecht B. De novo development and progression of endolymphatic sac tumour in von hippel-lindau disease: an observational study and literature review. *J Neurol Surg B Skull Base*. 2013 Oct;74(5):259-65

- 19.** Peter Hill and Patrick Maxwell. Von Hippel-Lindau Disease: Insights and advances. *Advances in clinical neuroscience & rehabilitation* volume 3 number 2 may/june 2003: 15-16

- 20.** Pavesi G, Feletti A, Berlucchi S, et al. Neurosurgical treatment of von Hippel-Lindau-associated hemangioblastomas: benefits, risks and outcome. *J Neurosurg Sci*. 2008 Jun. 52(2):29-36