



Revista Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo

www.elsevier.pt/rpedm



Revisão

Doença de von Hippel-Lindau: da etiopatogenia ao tratamento

Sofia Gouveia^a, Cristina Ribeiro^a, Sandra Paiva^a, Manuela Carvalheiro^{a,b}

^aServiço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo, Hospitais da Universidade de Coimbra, entidade pública empresarial, Coimbra, Portugal

^bFaculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Coimbra, Portugal

INFORMAÇÃO DO ARTIGO

História do artigo:

Recebido a 2 de dezembro de 2011

Aceite a 30 de maio de 2012

Palavras-chave:

Doença de von Hippel-Lindau
Hemangioblastoma do sistema nervoso central

Hemangioblastoma da retina

Carcinoma de células renais

Feocromocitoma

Tumor endócrino do pâncreas

RESUMO

A doença de von Hippel-Lindau (DVHL) é uma síndrome caracterizada pela presença de quistos e neoplasias múltiplas, transmissível de forma autossômica dominante. A mutação está localizada ao gene VHL, um gene supressor tumoral. A forma de apresentação clínica é muito heterogênea. A hipótese de DVHL deve ser colocada se um indivíduo com antecedentes familiares de DVHL apresentar uma lesão característica da doença (hemangioblastoma do SNC ou da retina, carcinoma de células renais, feocromocitoma, quistos ou tumor endócrino pancreáticos, cistadenoma do epidídimo ou tumor do saco endolinfático) ou em alternativa, e na ausência de história familiar de DVHL, perante dois hemangioblastomas do SNC e/ou retina ou um hemangioblastoma do SNC ou da retina associado a carcinoma de células renais, feocromocitoma, quistos ou tumor endócrino pancreáticos ou cistadenoma do epidídimo. A morbimortalidade está associada primordialmente às lesões neurológicas condicionadas pelos hemangioblastomas do SNC e à metastização do carcinoma de células renais. É recomendável que se adote um protocolo de seguimento personalizado ao indivíduo com o diagnóstico de DVHL, com o objetivo de detetar e tratar adequadamente as manifestações da doença, melhorando o prognóstico do doente.

©2011 Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos os direitos reservados.

Von Hippel-Lindau disease: From pathogenesis to treatment

ABSTRACT

Von Hippel-Lindau disease (VHLD) is an autosomal dominant syndrome characterised by the presence of multiple cysts and tumours. The mutation involves VHL gene, a tumour suppressor gene. The clinical presentation may be quite variable. VHLD should be suspected when a patient with family history of VHLD presents a typical lesion, such as central nervous system or retinal hemangioblastoma, renal cell carcinoma, pheochromocytoma, pancreatic cysts or endocrine tumour, epididymal cystadenoma or endolymphatic sac tumour. Alternatively, to establish the diagnosis in a patient without familiar background for the referred disease, two or more hemangioblastomas of central nervous system and/or retina or a single hemangioblastoma of central nervous system or retina associated with another lesion, namely renal cell carcinoma, pheochromocytoma, pancreatic cysts or endocrine tumour or epididymal cystadenoma are required. Morbidity and mortality are mainly related to neurological damage determined by central nervous system hemangioblastomas and also to renal cell carcinoma metastasis. It is advisable to create a follow-up protocol and to adjust it to each single patient, aiming at an early detection and an adequate treatment of clinical manifestations, towards an improved prognosis.

©2011 Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Keywords:

Von Hippel-Lindau disease

Central nervous system hemangioblastoma

Retinal hemangioblastoma

Renal cell carcinoma

Pheochromocytoma

Pancreatic endocrine tumour

*Autor para correspondência.

Correio electrónico: sofiamgouveia@gmail.com (S. Gouveia).

Introdução

A doença de von Hippel-Lindau (DVHL) é uma síndrome de neoplasias hereditárias múltiplas. Afeta 1 em cada 30 000 a 50 000 indivíduos, sem predomínio por nenhum grupo étnico ou sexo¹⁻³.

Estes doentes apresentam predisposição para o desenvolvimento de quistos e de neoplasias benignas e malignas hipervascularizadas síncronas ou metácrônicas, incluindo-se nas manifestações clínicas mais comuns os hemangioblastomas do sistema nervoso central (SNC) e da retina, quistos e carcinomas de células renais (CCR), feocromocitomas, quistos e tumores endócrinos do pâncreas (TEP), tumores do saco endolinfático, cistadenomas do epidídimo ou do ligamento largo do útero¹⁻⁹.

As manifestações iniciais desta síndrome surgem geralmente entre os 18 e os 30 anos de idade, mas o início e a forma de apresentação da DVHL são muito variáveis; verifica-se pleiotropismo mesmo entre os elementos da mesma família, que partilham uma mutação específica².

A DVHL é a principal causa de CCR e feocromocitomas hereditários^{5,9,10}.

Etiopatogenia

A DVHL é uma doença monogénica que apresenta um padrão de transmissão autossómico dominante, com uma penetrância superior a 90% aos 65 anos de idade^{1,2,4,11,12}.

O gene VHL é um antioncogene ou gene supressor tumoral cuja função é inibir a proliferação e diferenciação celular. Todas as células somáticas do indivíduo com DVHL apresentam uma mutação de origem germinal (heterozigotia constitucional). Em 20% dos casos esta mutação ocorre «de novo», ou seja, a mutação germinal esporádica está ausente nas células somáticas dos progenitores. Pode ainda tratar-se de um caso de mosaïcismo, cujo grau determinará a proporção de tecidos afetados e a gravidade da apresentação clínica. Posteriormente verifica-se a inativação do segundo alelo do gene VHL, com consequente perda da heterozigotia em algumas células que originarão tumores (mutação somática). O gene VHL enquadra-se portanto na teoria de dois eventos genéticos de Knudson, comportando-se de forma recessiva a nível celular. No estudo de um indivíduo com DVHL os linfócitos do sangue colhido para estudo genético serão heterozigotos (excetuando os casos de mosaïcismo em que algumas células podem apresentar dois genes VHL normais) e as células tumorais das peças operatórias manifestam perda de heterozigotia relativamente ao gene VHL^{2,5,6,11,13,14}.

Desta forma, e atendendo à necessidade de um único evento para que a suscetibilidade neoplásica se concretize, os portadores de mutações germinais de genes associados a síndromes de tumores hereditários apresentam múltiplos tumores primários bilaterais e multifocais numa fase mais precoce da sua vida¹.

Por oposição, os doentes que apresentam um tumor esporádico associado ao gene VHL sofreram duas inativações somáticas, visto que todas as células apresentam originalmente dois alelos do gene VHL normais. Para que se verifiquem os dois eventos na mesma célula é necessário um período de tempo mais prolongado, pelo que os tumores são geralmente únicos e ocorrem em idades mais avançadas. Relativamente aos tumores que podem fazer parte da apresentação clínica da DVHL, constatou-se que cerca de 75 a 80% dos CCR esporádicos e 40 a 50% dos hemangioblastomas esporádicos apresentam inativação somática (por mutação ou hipermetilação) dos dois alelos do gene VHL. Em alguns estudos a exposição ao tricloroetileno prévia ao aparecimento de CCR parece promover transições da base citosina para timina (e de guanina para adenina na cadeia oposta), preferencialmente a nível do nucleótido 454 do

gene VHL. Contudo, a associação entre o tricloroetileno e estas mutações ainda não é consensual^{2,4,6}.

O gene VHL está localizado ao braço curto do cromossoma 3 (3p25-26). A região codificadora é constituída por três exões (exão 1:codão 1-113; exão 2:codão 114-154 exão 3:codão 155-213), num total de 639 nucleótidos. Pode ser transcrito alternativamente a partir de dois codões de iniciação (codão 1 e 54), codificando uma proteína completa de 30 kDa com 213 aminoácidos (pVHL30) e outra de 19 kDa com 160 aminoácidos (pVHL19). As duas proteínas VHL (pVHL19 e pVHL30) comportam-se de forma similar do ponto de vista funcional. No entanto, o *splicing* alternativo do mRNA transcrito, com eliminação do exão 2 origina a isoforma II de mRNA, que não codifica uma proteína funcional^{1,2,4,5-7}.

O domínio α da pVHL liga-se à elongina C, que por sua vez interage com a elongina B e a culina 2, formando um complexo tetramérico (VCBC) que se associa à proteína Rbx-1. A função deste complexo é destruir determinadas proteínas, nomeadamente as que regulam a transcrição nuclear de fatores de crescimento (fatores de transcrição induzíveis pela hipóxia 1 e 2) e a que induz a hiperprodução de JunB, responsável pela inibição da apoptose das células da crista neural (proteína cinase C atípica). A pVHL parece também contribuir para a estabilidade do mRNA, regulação do ciclo celular, apoptose, diferenciação celular, formação de colagénio IV e da fibronectina que constitui a matriz extracelular^{1,2,4-7}.

As subunidades α dos fatores de transcrição induzíveis pela hipóxia (FTIH 1 e 2), em situação de normóxia ligam-se ao complexo que inclui a pVHL e são ubiquitinadas, sendo posteriormente destruídas a nível do proteossoma. Para que o domínio β da pVHL se ligue à subunidade α dos FTIH é necessário que os dois resíduos de prolina desta estejam hidroxilados, o que requer oxigénio, 2-oxoglutarato, ferro e prolil-hidroxilases^{2,4-7,11,15}.

Verifica-se que em situações de hipóxia ou pVHL anómala (como se verifica na DVHL), a subunidade α do FTIH não é degradada, atravessa a membrana nuclear e liga-se à subunidade β do respetivo FTIH. Forma-se então um complexo que promove a ativação e transcrição de genes relacionados com a angiogénese, mitose, crescimento e metabolismo, como sejam o fator de crescimento endotelial vascular (VEGF), o fator de crescimento derivado das plaquetas (PDGF- β), o fator transformador de crescimento (TGF- α e β), o recetor de quimiocinas CXCR4 tipo 4 (CXCR4), a eritropoietina (EPO) e o transportador da glicose GLUT-1. Ao estimularem a angiogénese, o VEGF e o PDGF- β promovem o aparecimento de tumores altamente vascularizados. Por outro lado, o VEGF promove um aumento da permeabilidade vascular tumoral, condicionando a formação de edema peritumoral e quistos característicos desta patologia. O TGF- α promove a mitose de células renais tumorais e o CXCR4 é o recetor de quimiocinas implicado na metastização do CCR^{1,2,4,6,7,11}.

A pVHL está também implicada noutros processos de tumorigénese FTIH-independentes, o que justifica a disparidade da frequência de feocromocitomas entre o tipo 1 e o tipo 2 da DVHL. De facto, os feocromocitomas não parecem ser condicionados diretamente pelos FTIH, visto que geralmente estas neoplasias estão ausentes na DVHL tipo 1 (associada a pVHL mutante incapaz de degradar FTIH e de bloquear transcrição de fatores de crescimento) e presentes na tipo 2C (pVHL mutante capaz de degradar FTIH)^{5,15}.

No decorrer de um processo de embriogénese normal, o esgotamento do fator de crescimento neuronal leva a que as células precursoras neuronais simpáticas sofram apoptose mediada pela via *cjun/Egr1/3* (*egg laying defective nine family*)⁵.

A proteína Jun B, cuja expressão é inibida pela pVHL normal, neutraliza a *cjun*. Perante pVHL mutantes (incluindo a DVHL tipo 1 de baixo risco para feocromocitoma), a proteína cinase C atípica acumula-se e os níveis de Jun B mantêm-se persistentemente elevados, inibindo a apoptose das células embrionárias da crista neural (mediada pela *cjun*). As mutações somáticas da pVHL não se

associam a feocromocitomas esporádicos (por oposição à associação com o CCR e hemangioblastoma) visto que as células embrionárias do sistema nervoso simpático já sofreram apoptose^{5,7}.

A pVHL mutante associada à DVHL tipo 1 aumenta a expressão de EglN3 (e por conseguinte promove a apoptose de células neuronais e reduz o risco de feocromocitoma), por oposição às mutações da DVHL tipo 2 que reduzem a expressão desta proteína, perpetuando as células embrionárias. O risco de feocromocitoma parece portanto depender primordialmente do grau de expressão da EglN3^{5,15}.

Correlação genótipo-fenótipo

A DVHL apresenta considerável variabilidade fenotípica. Mutações que afetam o mesmo codão podem condicionar fenótipos distintos, o que parece implicar a influência de outros fatores, nomeadamente o tipo de aminoácido substituído, presença de genes modificadores ou fatores ambientais⁶.

A DVHL pode ser clinicamente classificada como tipo 1 ou tipo 2, consoante a ausência ou presença de feocromocitoma. A tipo 2 é a menos frequente, correspondendo a 7 a 20% dos casos de DVHL^{2,6,7,15,17}.

A maioria das mutações responsáveis pelo tipo 1 da DVHL (baixo risco para o desenvolvimento de feocromocitoma) é *nonsense* (mutação sem sentido), deleção ou *frameshift* (mutação de matriz de leitura), codificando uma proteína truncada. Numa minoria de casos de DVHL tipo 1 a mutação é *missense* mas a modificação do resíduo hidrofóbico afetado, pertencente ao cerne proteico, é suficiente para causar a disrupção da estrutura da proteína pVHL e perda de função. Na DVHL tipo 2, associada a elevado risco de manifestar feocromocitoma, a maioria das mutações são *missense* (de sentido erróneo), com substituição de um aminoácido da superfície da pVHL, originando uma proteína parcialmente funcional de tamanho normal^{1,2,4,5,15,18}.

O tipo 2 da DVHL pode subdividir-se em três categorias².

O tipo 2A caracteriza-se por alto risco para feocromocitoma e baixo risco para CCR e tumor endócrino do pâncreas. Pode associar-se a uma mutação localizada ao codão 98 (Tyr98His; mutação *Black-Forest* descrita em famílias do sudoeste da Alemanha) que afeta o domínio β da pVHL, impossibilitando a ligação ao FTIH mas sem interferir com o domínio α e a sua interação com a elongina C. A substituição num determinado codão de um aminoácido pela histidina associa-se a baixo risco de CCR e ao tipo 2A da DVHL, como também é o caso da mutação Tyr112His^{2,5,6,15,17}.

O tipo 2B associado a elevado risco de desenvolvimento de feocromocitoma, CCR e tumores endócrinos do pâncreas, parece correlacionar-se com mutações cujo efeito seja a inibição da ligação entre a pVHL e a elongina C, nomeadamente a nível do codão 167 (Arg167Trp;Arg167Gln)^{2,6,17}.

No tipo 2C, designado por feocromocitoma familiar isolado, a mutação mais comum ocorre a nível do codão 188 (Leu188Val) e codifica uma pVHL capaz de induzir a degradação do FTIH mas associada a um defeito da matriz extracelular. As mutações Ser68Trp e Val84Leu também se associam a DVHL 2C^{2,6,10}.

A policitemia congénita é uma doença hereditária autossómica recessiva endémica (da ilha de Ischia- Itália e da República da Chuvashia- Rússia) cuja mutação mais comum ocorre a nível do codão 200 de ambos os alelos do gene VHL (mutação *missense* Arg200Trp). Caracteriza-se por policitemia atribuível à elevação dos níveis de EPO, aumento da concentração de VEGF, hemangiomas vertebrais, varizes, A.V.C. e trombose periférica. Não se associa a aumento de risco para a patologia tumoral normalmente integrada na DVHL, nomeadamente hemangioblastomas do SNC, CCR e feocromocitoma^{4,6}.

O tipo e a localização da mutação podem conferir diferentes riscos para os tumores normalmente associados à DVHL. O risco de feocromocitoma é muito superior em doentes com mutações

missense comparativamente com mutações *nonsense*, *frameshift* ou deleções. Indivíduos com mutações *missense* localizadas ao codão 167 (Arg167Trp e Arg167Gln) apresentam alto risco para o desenvolvimento de feocromocitoma, da ordem dos 53 e 82% aos 20 e 50 anos de idade, respetivamente (vs 20 e 25% em mutações *missense* não localizadas ao codão167). O tipo de mutação não parece influenciar a gravidade da doença ou a taxa de mortalidade¹⁹.

Entidades clínicas

Hemangioblastoma do sistema nervoso central

Estes tumores, frequentemente bilaterais, ocorrem em 60 a 80% dos doentes, sendo a idade média de manifestação por volta dos 39 anos. Constituem a manifestação inicial em 40% dos casos. As localizações mais comuns são o cerebelo, espinhal medula e tronco cerebral. Raramente podem ocorrer a nível supratentorial, intrasselar, do nervo ótico ou das raízes nervosas lombossagradas. São geralmente tumores múltiplos hipervascularizados, com inerente risco hemorrágico. Requerendo por vezes sucessivas cirurgias (com complicações pós-operatórias importantes, nomeadamente paraplegia e distúrbios sensoriais) ou, por oposição, revelando-se inoperáveis, contribuem significativamente para a morbi-mortalidade inerente à DVHL^{1-4,6,7,11,14}.

A apresentação clínica varia em função da localização do tumor e das complicações eventualmente associadas ao efeito de massa condicionado pelo tumor *per se* e pelo quisto peritumoral associado. Os doentes podem manifestar cefaleias, tonturas, vertigens, ataxia, dismetria, nistagmo, ptose, vômitos, disfagia, HTA paroxística, parestesias, hipo ou hipertonia, paraplegia, dor ou hiperestesia. Em 20% dos hemangioblastomas cerebelosos ocorre associadamente policitemia secundária à produção de EPO pelo tumor^{1,2,3,7,11,14,20}.

O diagnóstico é estabelecido com recurso a ressonância magnética (RM) do neuroeixo (crânio-encefálica e medular). O quisto peritumoral observável (presente em 90% dos hemangioblastomas espinhais sintomáticos, 70% dos hemangioblastomas cerebelosos e do tronco cerebral sintomáticos e 5 a 10% dos hemangioblastomas assintomáticos) ocupa um volume considerável (cerca de 4 a 12 vezes o volume do hemangioblastoma do cerebelo ou do tronco cerebral associado, respetivamente)^{7,11}.

O tratamento cirúrgico está indicado em lesões sintomáticas. A cirurgia de excisão de hemangioblastoma sintomático pode ser precedida de embolização arterial pré-operatória para evitar a hemorragia previsivelmente associada a um tumor hiper-vascularizado. Em doentes com hemangioblastoma de dimensões inferiores a 3 centímetros sem quistos peritumorais associados, com lesões múltiplas ou inacessíveis, pode optar-se pela ablação por radiocirurgia estereotáxica. No entanto, esta modalidade terapêutica implica maior risco de recorrência. Adicionalmente, parece contribuir para um aumento da permeabilidade vascular transitória e subsequente desenvolvimento de edema e quisto peritumoral^{2,3,7,11}.

Histologicamente estes tumores benignos são constituídos por células do estroma, supridas por uma densa rede vascular. As células tumorais apresentam um núcleo hiper cromático, atipia e raras mitoses, sendo o citoplasma preenchido por vacúolos lipídicos. Assemelham-se microscopicamente ao CCR do tipo células claras, o que pode dificultar a distinção entre tumor primário do SNC ou metástase de CCR. O quisto peritumoral contém fluido de aspeto límpido a xantocromático ou hemático^{1,2,4,6,11,14,20}.

Hemangioblastoma da retina

Os hemangioblastomas da retina, frequentemente múltiplos e bilaterais, surgem em cerca de 50% dos doentes e são frequentemente

a manifestação inicial da doença. A idade média de diagnóstico é de 25 anos, mas em cerca de 5% dos casos podem surgir antes dos 10 anos de idade^{1-5,11,14,21,22}.

Os hemangioblastomas da retina podem diferenciar-se em dois tipos: os justa-papilares e os periféricos²².

Os hemangioblastomas da retina periféricos apresentam-se, do ponto de vista oftalmoscópico, como lesões nodulares, elevadas, de tonalidade vermelho-alaranjada, com uma artéria nutritiva e uma veia de drenagem, ambas dilatadas. As lesões podem apresentar calcificações. Cerca de 39% estão localizados ao quadrante temporal superior e 27% ao quadrante temporal inferior da retina periférica^{1,2,20-22}.

Os hemangioblastomas justa-papilares, que correspondem a 8 a 15% dos hemangioblastomas da retina da DVHL, são geralmente unilaterais e localizam-se à porção temporal do nervo ótico^{4,21,22}.

Os indivíduos com DVHL podem também desenvolver hamartomas vasculares retinianos, que surgem como pequenas lesões vasculares planas, sem vasos aferentes ou eferentes tortuosos²¹.

Os hemangioblastomas da retina, que histologicamente se assemelham aos hemangioblastomas do SNC, podem induzir descolamento da retina, hemorragia do vítreo, edema da mácula, uveíte, glaucoma secundário e cataratas, que culminam eventualmente com a perda de visão indolor. Pela proximidade com a mácula lútea, os hemangioblastomas justa-papilares, mesmo de pequena dimensão, podem condicionar perda de visão grave pela exsudação e descolamento da retina associados^{1-3,11,14,20-22}.

O diagnóstico é fundamentado com recurso a oftalmoscopia e angiografia com fluoresceína. Os hemangioblastomas justa-papilares apresentam bordos irregulares e mal delimitados, sem vasos aferentes ou eferentes tortuosos, apenas com alguns capilares ligeiramente dilatados. Por esse motivo, são por vezes difíceis de detetar pela oftalmoscopia. Neste contexto, só a angiografia com fluoresceína permite diferenciá-los do papiledema ou de hemangiomas, melanomas ou membranas coróideas que apresentam uma localização semelhante. Igualmente nas lesões periféricas de pequenas dimensões os vasos não são ainda visíveis. Pelas razões enumeradas, a angiografia deve ser realizada sempre que a fundoscopia se revelar normal^{2,14,21}.

A ecografia pode ser útil em volumosos hemangioblastomas, no sentido de avaliar a melhor abordagem terapêutica, ou em situações em que a interposição de opacidades (catarratas, hemorragia do vítreo) impossibilita a realização de oftalmoscopia ou angiografia com fluoresceína²¹.

O tratamento precoce de lesões assintomáticas permite evitar a perda de visão. A exceção é o hemangioblastoma justa-papilar, em que se advoga uma atitude expectante na ausência de progressão do tumor (que consiste em oftalmoscopia a cada 3 a 6 meses), tendo em consideração o facto de o tratamento poder lesar o nervo ótico^{4,21,22}.

Relativamente à terapêutica recomendada para hemangioblastomas periféricos, pode optar-se pela fotocoagulação com laser ou, em lesões com mais de 3 milímetros, pela crioterapia ou braquiterapia. Perante hemangioblastomas justa-papilares sintomáticos, é possível aplicar a fotocoagulação com laser, irradiação com feixe externo de fótons ou prótons ou vitrectomia com recurso a laser ou criocoagulação. A enucleação do olho é por vezes a única solução em situações de olho não funcional doloroso ou tumores muito volumosos^{1,2,7,21}.

Tumores do saco endolinfático

São adenocarcinomas papilares de baixo grau que condicionam erosão do osso temporal por contiguidade. Não estão descritos casos de metastização, apesar de serem localmente invasivos, podendo atingir a fossa craniana posterior, particularmente o ângulo ponto-cerebeloso (progressão posterior), a fossa craniana média e seio cavernoso (progressão anterior), a mastoide, o ouvido médio

e externo (progressão lateral) e o fóramen jugular (progressão inferior)^{1-3,23}.

Atinge cerca de 11% dos doentes e são por vezes bilaterais, o que pode ser considerado patognomónico da DVHL. Condicionam queixas de acufenos, vertigens, diminuição da acuidade auditiva, aura e paralisia do V, VII, IX, X e XI pares cranianos. A invasão local pode ainda motivar queixas de ataxia, cefaleias, náuseas, vômitos e nistagmo^{2-5,23}.

A perda de audição, que é geralmente irreversível e independente do tamanho do tumor, pode manifestar-se de forma abrupta ou progressiva. Os mecanismos responsáveis pela hipoacusia no tumor do saco endolinfático incluem a invasão tumoral da cápsula ótica, a hemorragia intralabiríntica e a hidrôpsia endolinfática¹¹.

O diagnóstico é sustentado por imagem sugestiva em TC (tomografia axial computadorizada) ou RM².

O tratamento precoce, que visa evitar a evolução para hipoacusia irreversível, consiste na exérese cirúrgica total, precedida de embolização pré-operatória. A ressecção subtotal acompanhada ou não de radioterapia está associada a elevada recorrência tumoral. Os implantes cocleares são a solução em doentes que no momento de diagnóstico já apresentam hipoacusia^{1,2,23}.

Histologicamente o tumor pode apresentar dois padrões de arquitetura celular: papilar e glandular. No padrão glandular quístico as células cubóides claras dispõem-se numa camada única, formando um folículo preenchido por material coloide PAS positivo, assemelhando-se à morfologia do tecido tiroideu. No padrão papilar sólido as células claras, semelhantes às do CCR, dispõem-se em áreas extensas. Para ambos os padrões, que geralmente coexistem, o tecido estromal é hipervascular e as células tumorais apresentam rara atividade mitótica e ligeiro pleiomorfismo. O tumor tem geralmente alguns fragmentos ósseos e granulomas de colesterol atribuíveis à obstrução e diminuição da ventilação de células petrosas^{1,11,23}.

É necessário estabelecer o diagnóstico diferencial com metástases do carcinoma folicular da tiroide e CCR, bem como com adenomas do ouvido médio²³.

Quistos renais e carcinoma de células renais

As lesões renais na DVHL englobam quistos, CCR e, menos frequentemente, adenomas e angiomas renais^{1,20}.

Os quistos podem ser simples, hiperplásicos ou conter CCR. Na DVHL todas as lesões renais (incluindo quistos simples) são potencialmente malignas, pelo que é exigível vigilância imagiológica. Não há correlação entre o número ou tamanho dos quistos e o potencial de malignidade associado, mas o crescimento e a transformação de uma lesão quística em predominantemente sólida sugerem progressão tumoral. Os CCR, que surgem de novo ou a partir da transformação maligna de precursores quísticos, apresentam-se como massas sólidas hipervasculares ou massas quísticas complexas com septos espessos e nódulos murais. Os quistos complexos e as lesões sólidas apresentam efeito de realce em T1 após administração de contraste, por oposição aos quistos simples que se mantêm hipointensos^{3,4,6,9,11}.

A ecografia abdominal não é um exame imagiológico adequado para avaliar a progressão temporal das lesões, por não permitir caracterizar com rigor as lesões quísticas complexas, para além de ser operador-dependente e de os planos ecográficos obtidos não serem definidos por um protocolo previamente estandardizado. Estas limitações conjugam-se entre si, dificultando a comparação de séries de imagens temporalmente espaçadas cujos parâmetros de resolução espacial não são sobreponíveis⁹.

Na avaliação do potencial de malignidade é necessário considerar o crescimento, a modificação da morfologia intraquística (aparecimento de septos ou componentes sólidos intramurais) e o realce pós-contraste dos componentes sólidos da lesão ao longo do tempo. A RM abdominal apresenta as vantagens de ser mais

sensível na avaliação de lesões pancreáticas quísticas e de tumores endócrinos do pâncreas, na distinção entre feocromocitoma e adenoma da suprarrenal, na deteção de septos e espessamento da parede de lesões renais bem como na identificação de pseudo-realce de quistos simples hiperintensos. Adicionalmente, a RM não implica exposição do examinando a radiação, proficiência não desprezável atendendo a que ao longo da sua vida o doente será reavaliado frequentemente do ponto de vista imagiológico. Nas desvantagens incluem-se a maior probabilidade de distorção das imagens por artefactos, o risco de fibrose sistémica nefrogénica pela utilização de gadolínio em doentes com insuficiência renal, o custo e a eventual limitação no acesso a este exame⁹.

Para cada doente, o seguimento de lesões renais deve ser realizado recorrendo sempre ao mesmo tipo de exame imagiológico e cumprindo o mesmo protocolo de aquisição de imagens, de modo a que as sequências sejam comparáveis e as diferenças atribuíveis à progressão da doença⁹.

Cerca de 4% dos CCR são hereditários, sendo a etiologia mais comum a DVHL. Outras síndromes a considerar são a esclerose tuberosa, o CCR papilar hereditário, a síndrome de Birt-Hogg-Dubé, a síndrome de Lynch tipo 2, carcinoma medular do rim, carcinoma papilar da tireoide familiar e síndrome de hiperparatiroidismo-tumor mandibular⁹.

A doença renal poliquística do adulto (DRPQA), que também cursa com quistos hepáticos e mais raramente pancreáticos, esplênicos e pulmonares, é a principal entidade com que é necessário fazer diagnóstico diferencial, visto atingir uma faixa etária e ter uma apresentação imagiológica similar à do CCR em contexto de DVHL. Contudo, na DRPQA os doentes apresentam maior incidência de HTA e insuficiência renal^{11,14,17,24}.

Na DVHL o CCR é invariavelmente do subtipo histológico de células claras e é a manifestação inicial em menos de 20% dos casos. Diagnosticado geralmente entre os 35 e os 40 anos de idade (vs 55 a 60 anos em CCR esporádicos), atinge cerca de 25 a 45% dos doentes (risco de 70% aos 60 anos) e é frequentemente bilateral e multicêntrico. Contudo, o CCR na DVHL associa-se a menor taxa de crescimento tumoral e a melhor taxa de sobrevida aos 10 anos comparativamente com o CCR esporádico^{1,3,4,6,9,14,25}.

Geralmente assintomáticos, os doentes podem em casos mais avançados apresentar hematuria, dor ou massa localizada ao flanco¹¹.

O CCR metastiza para o fígado, pulmão, osso, pâncreas, SNC e para o epidídimo (dificultando o diagnóstico diferencial com tumores endócrinos pancreáticos, hemangioblastomas do SNC e cistadenomas do epidídimo característicos da DVHL). Só foram relatadas metástases em CCR com mais de 4,5 cm de diâmetro. Atendendo ao seu potencial de metastização, o CCR é a principal causa de morte associada a DVHL^{1,2,7,14,26}.

O objetivo do tratamento de doentes com CCR é eliminar as lesões antes que ocorra metastização, preservando maximamente dentro do possível o parênquima renal e evitando a necessidade de terapêutica de substituição⁹.

Se todos os tumores tiverem menos de 3 cm de diâmetro (o crescimento anual é da ordem dos 0,5 cm), recomenda-se vigilância imagiológica com TC ou RM semestral a anual. Quando um dos quistos complexos ou tumores sólidos tiver mais de 3 cm de diâmetro está indicada a cirurgia conservadora com preservação de nefrónios, que consiste na enucleação de todas as lesões passíveis de serem removidas (incluindo quistos aparentemente simples) ou nefrectomia parcial. Desta forma, e tendo em consideração que os eventuais focos neoplásicos microscópicos não eliminados apresentam crescimento lento, minimizam-se o número de cirurgias a que o doente terá de se sujeitar. Em tumores mais avançados e difusos opta-se pela binefrectomia seguida da instituição de diálise. Recomenda-se vigilância por TC semestral durante os dois primeiros anos e posteriormente anual, ponderando-se possibilidade de transplante renal se não forem detetadas metástases durante o

período inicial de dois anos. A terapêutica de substituição renal (diálise e/ou transplante) aparenta deteriorar o prognóstico, com uma taxa de sobrevida aos 5 anos de 65%. A taxa de sobrevida aos 5 anos em doentes semelhantes (caucasianos, não diabéticos e com idades compreendidas entre os 30 e os 40 anos) mas sem DVHL que foram submetidos a diálise ou a transplante é de 71 e 86%, respetivamente. A imunossupressão inerente ao transplante não influencia negativamente a progressão e o prognóstico desta síndrome^{2-4,7,9,14,25}.

Feocromocitoma

Cerca de 25% dos feocromocitomas são hereditários, atribuíveis a entidades como a DVHL (11%), a neoplasia endócrina múltipla tipo 1 (raramente) ou tipo 2 (5%), neurofibromatose tipo 1 e síndromes de feocromocitoma/paragangliomas familiares, com mutação do gene da subunidade B (5%), C (raramente) e D (4%) da succinato desidrogenase^{5,10}.

A frequência desta patologia é muito variável, consoante o tipo de mutação implicada. Pode ser a manifestação inicial e única da DVHL (tipo 2 C)^{2,10}.

Na DVHL o tumor é frequentemente bilateral, localizado à suprarrenal (10% extra-suprarrenais) e raramente maligno (3 a 5% dos casos, mais frequentemente paragangliomas simpáticos). À semelhança do que se verifica com os outros tumores hereditários integrados na DVHL, o feocromocitoma surge mais precocemente do que seria expectável num tumor esporádico (20 vs 43,9 anos de idade). Estão relatados alguns casos de feocromocitoma em crianças, em contexto de DVHL^{1,2,5,10,11,27,28}.

Comparativamente com outras causas de feocromocitoma hereditário, na DVHL os doentes são mais frequentemente assintomáticos. De facto, em cerca de 30% dos casos podem ser assintomáticos e inclusive apresentar níveis de catecolaminas normais. Os doentes sintomáticos referem cefaleias, palpitações, hipersudorese, palidez, náuseas e crises de hipertensão arterial^{2,3,5,11,14}.

As crises hipertensivas podem ser espontâneas ou desencadeadas pela indução anestésica, cirurgia, palpação abdominal, dor, stress físico ou emocional, movimentos corporais de flexão ou rotação, micção ou cateterismo vesical (no caso de paragangliomas vesicais)¹⁰.

O diagnóstico baseia-se no doseamento das catecolaminas plasmáticas e urinárias, metanefrinas plasmáticas fracionadas, metanefrinas urinárias totais ou fracionadas e cromogranina, bem como na imagem característica obtida por TC ou RM^{1,2,10}.

A normetanefrina, a metanefrina e a metoxitiramina são metabolitos da noradrenalina, adrenalina e dopamina, respetivamente. Os feocromocitomas da DVHL produzem quase exclusivamente noradrenalina, atendendo a que a enzima feniletanolamina-N-metiltransferase, responsável pela conversão de noradrenalina em adrenalina, praticamente não se expressa nestes doentes. O doseamento das metanefrinas totais pode portanto estar contido no intervalo de referência, sendo preferível a determinação das metanefrinas plasmáticas fracionadas^{5,10}.

As metanefrinas plasmáticas e urinárias fracionadas são igualmente sensíveis (sensibilidade de 99% para feocromocitomas esporádicos e 97% para feocromocitomas hereditários). São secundadas pelas metanefrinas urinárias (sensibilidade de 97% para feocromocitomas hereditários). O exame laboratorial mais específico é o doseamento das metanefrinas urinárias totais para feocromocitomas esporádicos e metanefrinas plasmáticas fracionadas para feocromocitomas hereditários. Logo, perante a suspeita de um feocromocitoma integrado na DVHL, as metanefrinas plasmáticas fracionadas devem ser incluídas na avaliação inicial¹⁰.

Quando o doente apresenta resultados laboratoriais *borderline*, pode ser necessário confirmar o diagnóstico através do teste farmacológico de supressão com clonidina: num doente com

feocromocitoma os níveis de catecolaminas ou metanefrinas plasmáticas (preferencialmente normetanefrina) não decrescem após a administração do fármaco¹⁰.

Após se ter estabelecido o diagnóstico bioquímico de feocromocitoma, é necessário localizar a lesão. Esse objetivo é normalmente atingido após a integração dos resultados dos exames imagiológicos radiológicos e de medicina nuclear. A TC abdominal é o primeiro exame a pedir atendendo a que a maioria dos feocromocitomas está localizada à suprarrenal. Se a lesão não for detetada pedir-se-ão, sequencialmente, uma TC pélvica e cervicotorácica. A RM deve ser reservada para grávidas, crianças e para doentes cuja avaliação imagiológica prévia (por TC) não detetou lesões. Os exames imagiológicos de medicina nuclear, nomeadamente a cintigrafia com MIBG, a PET (tomografia por emissão de positrões, utilizando como radiofármaco o ¹⁸F-FDG ou o ¹⁸F-FDA) ou a cintigrafia de receptores de somatostatina permitem localizar feocromocitomas da suprarrenal ou extra-suprarrenais, bem como diferenciar lesões primárias e metástases^{10,27}.

O tratamento consiste na suprenalectomia total ou parcial (preferencialmente por via laparoscópica), precedida por duas semanas de bloqueio α e eventualmente β -adrenérgico subsequente. O risco de episódio hipertensivo intraoperatório associa-se à libertação de catecolaminas induzida pela manipulação da lesão ou pelo aumento de pressão intra-abdominal associado ao pneumoperitoneu iatrogénico laparoscópico. No pós-operatório o doente pode manifestar hipotensão grave (a diminuição da volémia já não é compensada pela vasoconstrição adrenérgica) ou hipoglicémia (a diminuição dos níveis de catecolaminas condicionam um aumento da secreção de insulina)^{7,8,10}.

A suprenalectomia parcial permite a preservação do córtex suprarrenal normal, minimizando o risco de insuficiência adrenocortical mas associando-se a um risco de recorrência da ordem dos 10%. O facto de manter a função adrenocortical, não necessitando portanto de terapêutica de substituição e das inevitáveis adaptações subsequentes, constitui uma vantagem para doentes que provavelmente irão ser submetidos a múltiplas cirurgias de exérese de tumores ao longo da sua vida^{2,3,7,8}.

Se a exérese do tumor for efetiva, é expectável que a concentração das catecolaminas plasmáticas e urinárias e das metanefrinas plasmáticas e urinárias normalizem 10 dias após a cirurgia. Se as concentrações se mantiverem elevadas, recomenda-se a realização de cintigrafia com MIBG que permita a deteção de metástases que em exames prévios estariam, provavelmente, dissimuladas pela hipercaptção do tumor primário. A terapêutica com ¹³¹I-MIBG (combinada ou não com esquema de quimioterapia) é uma opção a considerar em doentes com metástases que capturem ¹²³I-MIBG e em que a cirurgia não seja exequível¹⁰.

Lesões pancreáticas

As lesões pancreáticas mais típicas da DVHL são os quistos, presentes em 70% dos doentes. Os tumores pancreáticos englobam os cistadenomas serosos (presentes em cerca de 12% dos doentes com DVHL), hemangioblastomas (< 1%), adenocarcinomas ductais (< 1%) e TEP (10-17%)^{2,3,8,16}.

Os quistos pancreáticos são extraordinariamente raros na população geral, pelo que a sua presença deve suscitar a hipótese de DVHL ou doença renal poliquística do adulto. Geralmente assintomáticos, podem no entanto cursar com desconforto abdominal, insuficiência pancreática exócrina, pancreatite e obstrução biliar. As suspeitas detetadas por ecografia devem ser avaliadas por TC. A drenagem percutânea ou colocação de *stent* biliar só se justifica perante clínica sugestiva de compressão^{2,3}.

Os cistadenomas serosos, também designados por adenomas microquísticos serosos ou adenomas ricos em glicogénio, são massas multiloculadas com diâmetro variável entre os 3 e os

14 cm, podendo apresentar calcificações ou uma cicatriz estrelada central. Os microquistos são preenchidos por um fluido seroso, bem delimitado por uma parede de células cuboides claras cujo citoplasma contém glicogénio. Estas lesões, geralmente múltiplas e benignas, são maioritariamente detetadas acidentalmente em exames imagiológicos de reavaliação do indivíduo com DVHL. Mais raramente, podem atingir dimensões que condicionem sintomas compressivos ou *diabetes mellitus*^{12,29}.

Os tumores endócrinos do pâncreas (TEP) surgem por volta dos 35 anos de idade (vs 58 anos em tumores esporádicos) e são geralmente multifocais e não funcionantes. Localizados por ordem decrescente de frequência à porção cefálica, corpo e cauda do pâncreas, são maioritariamente assintomáticos, podendo eventualmente originar dor abdominal ou pancreatite. Os TEP funcionantes, que constituem menos de 2% da totalidade dos TEP na DVHL, podem secretar insulina, glucagon, gastrina ou somatostatina e manifestam mais precocemente sintomas clínicos em consonância com o peptídeo secretado, sendo também detetadas as lesões de pequena dimensão^{2,3,5,12,16,30}.

Apresentam potencial maligno em função do seu tamanho: verifica-se que em lesões com menos de 3 cm o crescimento é lento; acima desse limiar, 20% dos tumores metastizam para o fígado, ainda que mantenham um prognóstico relativamente bom^{2,5,7,12}.

Existe uma correlação importante entre os tumores endócrinos mais frequentemente incluídos na DVHL: cerca de 40% dos doentes com TEP apresentam também feocromocitoma, o que é atribuível à origem embrionária comum, a nível da crista neural^{3,5,29}.

O diagnóstico de um TEP sugerido por ecografia, TC ou RM abdominal deve ser confirmado por ecoendoscopia ou cintigrafia com octreótido. A RM é o melhor método radiológico de diagnóstico de TEP. A cirurgia em TEP integrados na DVHL é recomendada se os tumores forem sintomáticos (normalmente pela expansão tumoral) ou apresentarem potencial maligno. Atendendo ao risco de metastização loco-regional e à distância (fígado, osso), os tumores devem ser removidos cirurgicamente se tiverem mais de 2 cm. Desde que seja exequível, deve optar-se por uma cirurgia conservadora, com enucleação de tumores cefálicos e pancreatctomia distal perante lesão localizada à cauda do pâncreas^{3,12,14-16,30}.

Histologicamente, 60% dos TEP têm morfologia de células claras, o que pode dificultar o diagnóstico diferencial com metástases de CCR. Por oposição aos TEP associados a neoplasias endócrinas múltiplas, em contexto de DVHL é raro ocorrer associadamente hiperplasia dos ilhéus de Langerhans. Imunohistoquimicamente coram quase invariavelmente para a cromogranina (78-100%), sinaptofisina (~100%) e enolase específica neuronal (~100%). Cerca de 35% podem manifestar positividade para o polipeptídeo pancreática, insulina, somatostatina e/ou glucagon^{8,12,16}.

A imunohistoquímica revela-se de grande importância para o diagnóstico diferencial entre TEP e outras entidades similares: o carcinoma de células acinares (apresenta imunorreactividade positiva para a lipase, α 1-antitripsina, quimiotripsina, tripsina e citoqueratina, mas raramente para os marcadores neuroendócrinos), o tumor sólido pseudo-papilar (cora para marcadores imunohistoquímicos como a β -catenina, CD10, CD56, recetor da progesterona, vimentina, α 1-antitripsina e enolase específica neuronal), metástases de feocromocitoma (imunorreativas para a cromogranina, sinaptofisina e S100) ou de CCR (coram para a citoqueratina e CD10 mas não para os marcadores neuroendócrinos)¹².

Cistadenoma papilar do epidídimo

Este tumor benigno, frequentemente bilateral, afeta 10 a 60% dos homens com DVHL e é geralmente assintomático. Os pacientes sintomáticos podem manifestar infertilidade, dor, sensação de edema ou massa escrotal. Globalmente, a DVHL é responsável por

cerca de 40% dos cistadenomas, sendo a associação mais forte se forem bilaterais^{2,3,14,26}.

É detetado pelo exame objetivo ou por ecografia, podendo condicionar infertilidade se bilateral^{2,3}.

O doente deve ser submetido a exérese das lesões, visto terem sido descritos casos de transformação para cistadenocarcinoma²⁶.

O cistadenoma papilar do epidídimo tem origem mesonéfrica com lesões precursoras confinadas aos canais eferentes da cabeça do epidídimo. Histologicamente os tumores consistem em áreas quísticas preenchidas por material eosinofílico tipo coloide e projeções papiliformes delimitadas por uma camada de células cubóides ou colunares, algumas ciliadas, de citoplasma claro e raras mitoses, sem atipia nuclear²⁶.

Tendo em consideração a semelhança morfológica com CCR, impõe-se o diagnóstico diferencial com metástase de CCR. Os marcadores imunohistoquímicos são úteis na distinção das duas entidades: o cistadenoma papilar cora positivamente para CK7 mas não para CD10, que está presente na maioria dos casos de CCR. Relativamente a outras hipóteses de diagnóstico diferencial em doente com tumor do epidídimo devem ainda ser considerados o adenocarcinoma seroso paratesticular (com atipia nuclear e crescimento invasivo), mesotelioma papilar paratesticular (não apresenta morfologia de células claras e cora para a calretinina), tumor borderline seroso paratesticular (sem morfologia de células claras mas com corpos psamomatosos)²⁶.

Outras lesões

Os cistadenomas do ligamento largo do útero são tumores anexiais de provável origem mesonéfrica. As lesões são diagnosticáveis por ecografia ou TC; a cirurgia está indicada se o tumor for volumoso^{1,2}.

A DVHL parece associar-se mais raramente a outras patologias, nomeadamente a polipose familiar, hiperparatiroidismo, tumores carcinoides, adenoma hipofisário, hiperplasia ou adenoma da suprarrenal, adenoma hepático, hepatocarcinoma, quistos e heman-giomas hepáticos, pulmonares, esplênicos, ósseos e cutâneos. No entanto a correlação com os exemplos mencionados não é forte^{1,5,12,20,30}.

Diagnóstico

Perante um doente com antecedentes familiares conhecidos de DVHL, a ocorrência de uma única lesão é suficiente para estabelecer o diagnóstico de DVHL, independentemente de se tratar de um hemangioblastoma do SNC ou da retina, CCR, feocromocitoma, quistos ou tumor pancreáticos, cistadenoma do epidídimo ou tumor do saco endolinfático. Em indivíduos sem história familiar de DVHL, o diagnóstico requer a presença de pelo menos dois heman-gioblastomas do SNC e/ou retina ou, em alternativa, um heman-gioblastoma do SNC ou da retina associado a uma lesão visceral (CCR, feocromocitoma, quistos ou tumor pancreáticos ou cistadenoma do epidídimo)^{1,6,7,11,14}.

A identificação de uma mutação germinal do gene VHL permite o diagnóstico molecular de DVHL; para estabelecer o diagnóstico clínico é suficiente a presença de um único tumor típico de DVHL associado^{4,27}.

Relativamente a doentes que apresentam um tumor isolado aparentemente esporádico, a DVHL foi confirmada em cerca de 30% dos hemangioblastomas da retina, 25 a 30% dos hemangioblastomas do SNC, 20% dos tumores do saco endolinfático, 11% dos feocromocitomas e 2% dos CCR. Verifica-se que até 50% dos indivíduos com DVHL apresentam uma única manifestação da síndrome, pelo que nestes casos o estudo genético será crucial para o estabelecimento de diagnóstico^{2,5,6,14,17}.

O estudo genético é recomendado nas situações indicadas na Tabela 1.

Tabela 1

Indivíduos que devem ser submetidos a rastreio genético para doença de von Hippel-Lindau

- Em familiares do propositum com mutação germinal do gene VHL^{2,6}
- Se há história familiar de CCR, hemangioblastoma ou feocromocitoma^{6,8}
- Em presença de múltiplos tumores enquadráveis na DVHL diagnosticados no paciente e/ou num familiar em 1º grau^{6,26}
- Se o doente apresenta tumores bilaterais, multicêntricos ou se surgem precocemente (antes dos 30 anos para o CCR ou antes dos 50 anos para hemangioblastoma e feocromocitoma^{2,6,8,26}

CCR: carcinoma de células renais; DVHL: doença de von Hippel-Lindau; VHL: von Hippel-Lindau.

Alguns autores defendem o estudo genético em doentes com hemangioblastoma do SNC ou da retina, feocromocitoma ou tumor do saco endolinfático aparentemente esporádico^{2,6,23}.

Seguimento

A imprevisibilidade relativa à localização e momento de aparecimento dos quistos e tumores associados à DVHL implica o seguimento vitalício destes doentes. Uma vigilância adequada do doente e familiares afetados identificados por teste genético promove a deteção das lesões numa fase mais precoce, permitindo abordagens terapêuticas mais conservadoras que contribuem para uma melhoria da qualidade de vida. Considerando a mutação identificada em cada família, é geralmente possível prever o fenótipo normalmente associado, o que irá orientar as adaptações necessárias no protocolo de seguimento habitual^{3,4,7,17,19}.

As principais causas de morte são a metastização do CCR e as lesões neurológicas decorrentes de hemangioblastomas do SNC. A não deteção oportuna de feocromocitoma (que pode ocorrer em doentes assintomáticos e sem alterações laboratoriais, sendo os exames imagiológicos decisivos neste contexto) poderá complicar as múltiplas intervenções cirúrgicas a que provavelmente um indivíduo com DVHL terá que se sujeitar. As cirurgias de exérese tumoral podem desencadear complicações associadas à perda de função, nomeadamente *diabetes mellitus* secundária, doença de Addison ou insuficiência renal, que contribuem inexoravelmente para a morbilidade desta doença^{10,28}.

A regularidade com que os exames devem ser repetidos é relativamente consensual, mas há disparidade de opiniões relativamente à idade com que devem ser iniciados. Relativamente aos tumores diagnosticados em contexto de DVHL, há relatos de feocromocitomas em crianças de 5 anos, bem como de hemangioblastomas do SNC aos 15 anos e CCR aos 16 anos de idade^{4,7,26,28}.

Um possível protocolo de seguimento recomendado é representado na Tabela 2.

A maioria das recomendações é no sentido de repetir a RM cranioencefálica a cada dois anos, com exame neurológico anual desde o nascimento. No entanto, num estudo conduzido por *Poulsen et al* verificou-se que o risco de manifestações intercorrentes relativas a lesões do SNC era reduzido de 7,2% para 2,7% quando o intervalo era encurtado de dois para um ano. Assim, há quem advogue a repetição anual da RM do neuroeixo^{11,28}.

Conclusão

A DVHL é uma síndrome rara, de elevada penetrância (idade-dependente), mas cujo genótipo nem sempre permite prever com fiabilidade o fenótipo associado. Estes dados convergem no sentido de dificultar a elaboração de protocolos de seguimento adaptados ao doente portador de uma mutação específica.

Tabela 2
Protocolo de seguimento de indivíduos com doença de von Hippel-Lindau

Exame complementar de diagnóstico	Idade de início	Reavaliação
RM neuroeixo	11 anos (imagem de referência)	Dois em dois anos (eventualmente antecipada se surgirem queixas sugestivas de lesão) ^{6,7,9,14}
Exame oftalmológico	Nascimento	Anual ^{4,6,7,27}
Catecolaminas urinárias ^{6,9,11,14,26,27}	2-5 anos	Anual (e sempre que se detete elevação da TA) ^{6,9,11,14}
Metanefrinas plasmáticas fracionadas (normetanefrinas) ^{10,11,26}		
Ecografia abdominal	8 anos	
RM abdominal	18 anos	Anual ^{6,11,27}
Audiometria	15 anos (exame de referência)	Apenas se surgirem queixas relevantes ^{11,27}
TC ou RM cranioencefálica dirigida ao ouvido interno	-	Se doente desenvolver acúfenos, vertigem ou diminuição da acuidade auditiva ^{6,11}

RM: ressonância magnética; TA: tensão arterial; TC: tomografia axial computadorizada.

Algumas das neoplasias apresentam particularidades específicas em contexto de DVHL. É o caso do feocromocitoma que é frequentemente assintomático e pode apresentar níveis de catecolaminas e metanefrinas totais normais, pelo facto de não produzir adrenalina. Existe uma correlação forte entre o aparecimento de TEP e de feocromocitomas, justificável do ponto de vista embriológico.

Ao longo da sua vida, os indivíduos com DVHL irão manifestar neoplasias síncronas ou metácrônicas, localizadas ao mesmo órgão ou não, pelo que a probabilidade de serem submetidos a múltiplas intervenções cirúrgicas é considerável. Para além do risco hemorrágico naturalmente associado à exérese de neoplasias hipervascularizadas, outras complicações podem decorrer do procedimento terapêutico, nomeadamente a insuficiência iatrogénica. O crescimento das lesões condicionará, por sua vez, o aparecimento de complicações que comprometerão a qualidade de vida e sobrevida do doente. Neste contexto, a decisão terapêutica não será óbvia e resultará da ponderação entre os riscos inerentes à progressão da lesão e ao tratamento.

Pelas razões previamente expostas, apenas a adoção de um protocolo de seguimento rigoroso permitirá a deteção precoce das lesões e uma intervenção terapêutica apropriada.

Bibliografia

- Shehata BM, Stockwell CA, Castellano-Sanchez AA, Setzer S, Schmotzer CL, Robinson H. Von Hippel-Lindau (VHL) disease: an update on the clinicopathologic and genetic aspects. *Adv Anat Pathol*. 2008;15:165-71.
- Richard S, Parker F, Aghakhani N, et al. Maladie de von Hippel-Lindau: progrès génétiques et cliniques récents [Von Hippel-Lindau disease: recent advances in genetics and clinical management]. *J Neuroradiol*. 2005;32:157-67. French.
- Leung RS, Biswas SV, Duncan M, Rankin S. Imaging features of von Hippel-Lindau disease. *Radiographics*. 2008;28:65-79.
- Maier ER. Von Hippel-Lindau disease. *Curr Mol Med*. 2004;4:833-42.
- Woodward ER, Maier ER. Von Hippel-Lindau disease and endocrine tumour susceptibility. *Endocr Relat Cancer*. 2006;13:415-25.
- Nordstrom-O'Brien M, Van der Luijt RB, Van Rooijen E, et al. Genetic analysis of von Hippel-Lindau disease. *Hum Mutat*. 2010;31:521-37.
- 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;36:337-43.
- Landry CS, Waguespack SG, Perrier ND. Surgical management of nonmultiple endocrine neoplasia endocrinopathies: state-of-the-art review. *Surg Clin North Am*. 2009;89:1069-89.
- Meister M, Choyke P, Anderson C, Patel U. Radiological evaluation, management, and surveillance of renal masses in Von Hippel-Lindau disease. *Clin Radiol*. 2009;64:589-600.
- Karagiannis A, Mikhailidis DP, Athyros VG, Harsoulis F. Pheochromocytoma: an update on genetics and management. *Endocr Relat Cancer*. 2007;14:935-56.
- Butman JA, Linehan WM, Lonser RR. Neurologic manifestations of von Hippel-Lindau disease. *JAMA*. 2008;300:1334-42.
- Safo AO, Pambuccian SE. Pancreatic manifestations of von Hippel-Lindau disease. *Arch Pathol Lab Med*. 2010;134:1080-3.
- Regateiro FJ. Manual de genética médica [Medical genetics handbook]. Coimbra: Imprensa da Universidade de Coimbra; c2003. Capítulo 17, Genes da regulação da proliferação celular. Apoptose, Senescência [Cellular proliferation regulatory genes. Apoptosis. Senescence]; p. 351-76. Portuguese.
- Gatti R, Pereira MA, Neto DG. Síndrome de von Hippel-Lindau [Von Hippel-Lindau syndrome]. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 1999;43:377-88. Portuguese.
- Ong KR, Woodward ER, Killick P, Lim C, Macdonald F, Maher ER. Genotype-phenotype correlations in von Hippel-Lindau disease. *Hum Mutat*. 2007;28:143-9.
- Jensen RT, Berna MJ, Bingham DB, Norton JA. Inherited pancreatic endocrine tumor syndromes: advances in molecular pathogenesis, diagnosis, management and controversies. *Cancer*. 2008;113 Suppl 7:1807-43.
- Akatsu T, Aiura K, Ito Y, Ueda M, Kameyama K, Kitajima M. A novel Von Hippel-Lindau case with germline mutation at codon 167 (CGG to TGG) having endocrine microadenomatosis of the pancreas. *Dig Dis Sci*. 2007;52:3145-8.
- Regateiro FJ. Manual de genética médica [Medical genetics handbook]. Coimbra: Imprensa da Universidade de Coimbra; c2003. Capítulo 4, Diversidade humana. Mutações. Reparações do DNA [Human diversity. Mutations. DNA repair]; p. 41-66. Portuguese.
- Maier ER, Webster AR, Richards FM, Green JS, Crossey PA, Payne SJ, et al. Phenotypic expression in von Hippel-Lindau disease: correlations with germline VHL gene mutations. *J Med Genet*. 1996;33:328-32.
- Melmon KL, Rosen SW. Lindau's disease: review of the literature and study of a large kindred. *Am J Med*. 1964;36:595-617.
- Kreusel KM. Ophthalmological manifestations in VHL and NF 1: pathological and diagnostic implications. *Fam Cancer*. 2005;4:43-7.
- Aumiller MS. Juxtapapillary hemangioma: a case report and review of clinical features and management of von Hippel-Lindau disease. *Optometry*. 2005;76:442-9.
- Krzysztofik K, Cybulski C, Sagan L, Nowacki P, Lubiński J. Endolymphatic sac tumours and von Hippel-Lindau disease – case report, molecular analysis and histopathological characterization. *Folia Neuropathol*. 2009;47:75-80.
- Cotran RS, Kumar V, Collins T. Robbins Patologia estrutural e funcional [Robbins Pathologic basis of disease]. 6ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan SA; c2000. Capítulo 21, Rim [Kidney]; p. 834-94. Portuguese.
- Duffey BG, Choyke PL, Glenn G, Grubb RL, Venzon D, Linehan WM, et al. The relationship between renal tumor size and metastases in patients with von Hippel-Lindau disease. *J Urol*. 2004;172:63-5.
- Odrzywołski KJ, Mukhopadhyay S. Papillary cystadenoma of the epididymis. *Arch Pathol Lab Med*. 2010;134:630-3.
- Fitzgerald PA. Greenspan's Basic & Clinical Endocrinology, 8ª ed. New York: The McGraw-Hill Companies; c2007. Chapter 12, Adrenal medulla & paraganglia; p. 421-69.
- Poulsen ML, Budtz-Jørgensen E, Bisgaard ML. Surveillance in von Hippel-Lindau disease (VHL). *Clin Genet*. 2010;77:49-59.
- Hough DM, Stephens DH, Johnson CD, Binkovitz LA. Pancreatic lesions in von Hippel-Lindau disease: prevalence, clinical significance, and CT findings. *Am J Roentgenol*. 1994;162:1091-4.
- Ling H, Cybulla M, Schaefer O, Arnold C, Schories M, Neumann HP. When to look for Von Hippel-Lindau disease in gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors? *Neuroendocrinology*. 2004;80 Suppl 1:39-46.