

SÍNDROME DE VON HIPPEL-LINDAU - RELATO DE CASO*von Hippel-Lindau syndrome - a case report*

Vitorino Modesto dos Santos¹, Lessandra Silva Bazi², Marcelo Uchoa³, Marina da Cunha Santos⁴, Carlos Watanabe⁵, Marcus Vinicius Ferreira Dutra⁶

Resumo

A síndrome de von Hippel-Lindau é causada por uma mutação genética autossômica dominante composta por lesões císticas e tumores sólidos, afetando vários órgãos com diverso conjunto de sintomas. Compõe essa síndrome principalmente os hemangioblastomas, lesões benignas ou malignas no rim, pâncreas, fígado e outros órgãos, além de feocromocitoma. Essa doença está associada com alta morbimortalidade e pode afetar vários membros da família a depender da expressão genética, com alta penetrância e geralmente manifestando até o fim da idade adulta. Por gerar complicações graves e efeitos psicossociais nos membros da família, o diagnóstico deve ser suspeitado o mais precocemente possível, para seguimento das lesões e tratamento multidisciplinar, além de aconselhamento genético apropriado. Apesar de avanços em estudos de casos da doença, a expectativa de vida se mantém baixa em torno de 40-52 anos de idade. Além disso, há um alto risco de complicações das lesões tumorais, que se tornam potencialmente severas.

Palavras-chave: síndrome de von Hippel-Lindau; carcinoma de células renais; feocromocitoma

Abstract

The Von Hippel-Lindau syndrome is caused by an autosomal dominant mutation constituted by cystic lesions and solid tumors, affecting several organs with diverse complexity of symptoms. It is composed mainly of hemangioblastomas, benign or malignant lesions in the kidney, pancreas, liver and other organs, and pheochromocytoma. The disease is associated with high morbimortality and may affect several family members depending on gene expression, with high penetrance and usually manifesting until the end of adulthood. Because it causes severe complications and psychosocial effects in family

¹ Professor Adjunto I da Universidade Católica de Brasília- UCB e Preceptor do Departamento de Medicina Interna do Hospital das Forças Armadas – HFA.

² Residente de Clínica Médica do Hospital das Forças Armadas, Brasília-DF.

³ Preceptor e Especialista em Oncologia Clínica do Hospital das Forças Armadas, Brasília-DF.

⁴ Residente de Clínica Médica do Hospital das Forças Armadas, Brasília-DF.

⁵ Urologista assistente da Clínica Aliança, Brasília-DF.

⁶ Residente de Radiologia do Hospital das Forças Armadas, Brasília-DF.

members, the diagnosis should be suspected as early as possible, with follow-up of the lesions, multidisciplinary treatment and appropriate genetic counseling. Despite of advances in case reports, the life expectancy remains low, around 40-52 years. In addition, there is a high risk of complications from tumor lesions, which become potentially serious.

Key-words: Von Hippel-Lindau syndrome; renal cell carcinoma; pheochromocytoma

Introdução

A síndrome de von Hippel-Lindau (VHL) foi inicialmente descrita pela observação de angiomatose da retina no final do século XIX por Eugen von Hippel e complementada por Arvid Lindau, relacionando as lesões da retina com alterações cerebelares.¹ Essa síndrome genética composta por múltiplos tumores se caracteriza por apresentar componentes clássicos que variam em frequência conforme o tipo de mutação. As principais manifestações são: hemangioblastomas (tumores vasculares na retina e no sistema nervoso central), cistos ou tumores sólidos em diversos sítios (pâncreas, fígado, rins, tecido linfático), e feocromocitomas. Esses tumores de origem endócrina são usualmente bilaterais, e permitem classificar a síndrome em subtipos: VHL tipo 1, que ocorre na ausência do feocromocitoma; e VHL tipo 2, caracterizada pela presença de feocromocitomas.¹⁻³

Na maioria dos casos manifesta-se apenas um dos componentes da síndrome, a depender do tipo de mutação encontrada e de sua expressão. O acometimento renal está presente em mais de

50% dos casos e se apresenta comumente como carcinoma de células claras, que é um dos principais responsáveis pela elevada mortalidade dessa doença, além de hemangioblastomas cerebelares.^{4,5} Ao diagnosticar carcinoma renal de células claras, o qual usualmente ocorre em torno dos 25 anos, deve-se verificar a história familiar, em virtude da associação desse tumor com a síndrome.⁶ A origem patológica é uma desordem autossômica de caráter dominante, que resulta na inibição do gene supressor de tumor do cromossomo 3. Sua apresentação é variável, refletindo os diferentes fenótipos hereditários; portanto, deve ser investigada mesmo em indivíduos com histórico familiar e que apresentarem uma manifestação isolada.^{4,7} Acomete os familiares ao longo da vida, com penetrância de 90% em indivíduos com aproximadamente 65 anos de idade. Apesar de 80% das mutações terem caráter hereditário, cerca de 20% delas são novas e sem relação familiar.^{5,8}

Relato de caso

Homem de 44 anos previamente saudável, trabalhador em lanternagem e pintura, tabagista (30 maços/ano), não etilista e sedentário. Há 4 anos iniciou com vômitos em jato e cefaléia holocraniana intensa súbita com longa duração. Em pronto-atendimento realizou ressonância magnética que revelou sinais de hipertensão intracraniana (HIC), hidrocefalia supratentorial (Figura 1A) e lesões cerebelares expansivas císticas bilaterais causando efeito de massa (Figuras 1B a 1D).

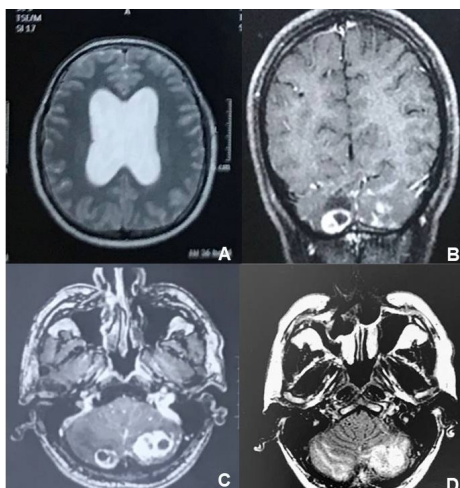


Figura 1. RM de crânio com contraste (14/03/2015). Aumento do quarto ventrículo e hidrocefalia no sistema supratentorial (A); lesões sólidas expansivas cerebelares bilaterais de predominância cística com sinal heterogêneo e intenso realce, circundadas por edema vasogênico (B a D).

Foi submetido à derivação ventrículo peritoneal (DVP) com válvula de alta pressão (Figura 2) para redução de hidrocefalia e houve melhora dos sintomas iniciais.

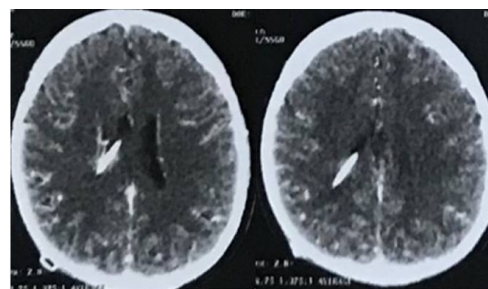


Figura 2. RM de crânio (28/02/2018). Dilatação ventricular, sinais de manipulação cirúrgica e válvula de derivação ventrículo-peritoneal inserida.

Pelo fato de ter histórico familiar de VHL, foi iniciada a investigação e o acompanhamento respectivos. Quanto ao caráter genético da doença na árvore genealógica, a síndrome foi confirmada em seu genitor aos 20 anos de idade, tendo falecido por complicações de hemangioblastoma cerebelar com 40 anos. Além disso, a doença foi detectada em um tio paterno falecido aos 48 anos; em uma irmã, falecida aos 24 anos e em um filho dela com a idade de 25 anos. Os filhos do paciente e outros familiares estão em investigação. Em menos de um ano após o diagnóstico das lesões cerebelares e colocação de DVP, o paciente evoluiu com hemiparesia esquerda e sinais de HIC. Foi realizada neurocirurgia de urgência para excisão das lesões tumorais que estavam em acompanhamento radiológico há 9 meses. Em exame de imagem para controle, observou-se que além das lesões cerebelares em seguimento, surgiram novas lesões. As maiores, com aspecto característico de hemangioblastoma, localizadas perto da linha

média e com marcado componente vascular, prováveis responsáveis pela hemiparesia e piora da HIC. Outro possível hemangioblastoma foi detectado na medula espinhal cervical. Foi realizada craniectomia occipital mediana em caráter de urgência para excisão dos tumores cerebelares, com colocação de tela metálica de titânio e enxerto ósseo, além de DVP parietal à direita. Estudo imunohistoquímico de amostras dos tumores retirados confirmou o diagnóstico de hemangioblastomas.

O paciente evoluiu no pós-operatório com internação prolongada em unidade intensiva por sepse de foco misto e complicações secundárias ao quadro, sendo necessárias a traqueostomia e gastrostomia, a retirada da tela implantada por estar infectada, além da substituição da válvula de DVP. Após aproximadamente 6 meses de infecções recorrentes, com tratamento antibiótico e suporte intensivo houve progressiva melhora clínica e teve alta hospitalar para acompanhamento ambulatorial. Submetido à reabilitação, recuperou parcialmente a articulação da fala e a alimentação por via oral, mantendo sequela neurológica de paresia e dislalia. Durante o seguimento multidisciplinar, exames de imagem do abdome mostraram múltiplas formações císticas de conteúdo homogêneo no pâncreas (Figura 3); múltiplos nódulos renais parenquimatosos com componentes císticos

bilaterais com características sugestivas de malignidade no polo inferior do rim esquerdo; e linfonodomegalias retroperitoneais e periaórticas próximas dos hilos renais e da artéria íliaca comum, compatíveis com implantes (Figura 4).

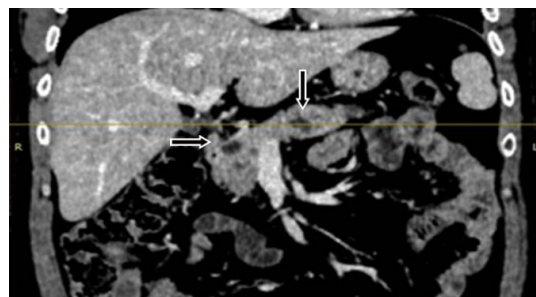


Figura 3. TC de abdome com contraste (28/03/2019). Múltiplas lesões hipovasculares mal delimitadas no parênquima pancreático, com destaque para alterações na área do corpo e da cauda (setas).



Figura 4. TC de abdome com contraste (28/03/2019). Múltiplas lesões hipervasculares na cortical dos rins, com predominância e maior volume no rim esquerdo (setas), compatíveis com carcinoma renal; e linfonodomegalias retroperitoneais (setas brancas) na cadeia íliaca comum esquerda e na para-aórtica.

Além disso, foi detectada imagem indicativa de lesão nodular na glândula adrenal esquerda (Figura 5).

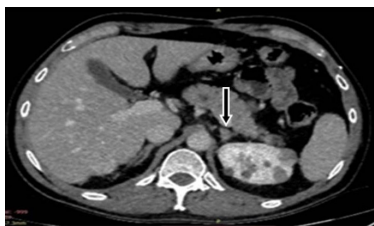


Figura 5. TC de abdome total com contraste (28/03/2019). Espessamento nodular da haste comum da glândula adrenal esquerda (seta).

A biopsia de rim esquerdo confirmou o diagnóstico de carcinoma invasivo de grau histológico G2 (OMS/ISUP), com invasão linfovascular. O estudo imunohistoquímico revelou carcinoma de células renais associado com translocações do fator de transcrição associado à microftalmia e rearranjos do gene TFE3 (Xp11.2). A biopsia de cerebelo também confirmou a doença de von Hippel Lindau, pela detecção da mutação Phe76del no gene associado a síndrome, localizado na região terminal do braço curto do cromossomo 3 (3p26-25). A avaliação endócrina revelou alterações que são indicativas de feocromocitoma incluindo a elevação dos níveis urinários de normetanefrina: 677 mcg/ 24 horas (normal até 390 mcg) e de dopamina: 603,6 mcg/ 24 horas (normal até 500 mcg).

O paciente permanece em seguimento na Oncologia Clínica para controle das alterações cerebelares, pancreáticas e renais. O desempenho funcional do paciente antes do tratamento foi avaliado entre 50 a 60% com base na escala de Karnofsky, também

considerando o desenvolvimento precoce do tumor de células renais menos de um ano após o diagnóstico da doença. Esses fatores de mau prognóstico definiram o paciente como de risco intermediário. A opção foi utilizar nivolumabe e ipilimumabe, em virtude do alto risco de malignidade e a precocidade do tipo tumoral de mau prognóstico e drástica evolução; além do estado funcional basal e a possibilidade de boa resposta à imunoterapia. Atualmente com sequelas neurológicas motoras e sem outros sintomas, aguarda decisão sobre eventual necessidade de ressecção tumoral a ser reavaliada depois dos ciclos desse tratamento.

Discussão

A inibição do gene supressor de tumor no braço curto do cromossomo 3 resulta em condições celulares de hipóxia e geram aumento da transcrição de moléculas pro-tumorais que promovem anormalidades vasculares. Ocorre assim, estímulo de angiogênese tumoral, caracterizando um dos componentes clássicos dessa síndrome, que são lesões hipervascularizadas.¹ O diagnóstico é baseado na presença de algum dos tumores clássicos, de forma única em indivíduos com história familiar ou na presença de dois dos tumores naqueles sem antecedente familiar da síndrome de VHL. Outra característica dessa doença é que os tumores e os cistos podem ser benignos

ou malignos.⁹

No paciente aqui relatado os sintomas iniciais se relacionaram com hemangioblastomas confirmados por biopsia, e incluíram sinais clássicos de hipertensão intracraniana e ataxia de tronco. Estudos mostram uma relação bem definida entre a doença de VHL e esses tumores cerebrais neovascularizados, mais comumente benignos e solitários. Porém, quando são múltiplos apresentam alta relação com essa doença, como descrito no presente caso. É comum a ocorrência desses tumores no cerebelo e na retina, e menos frequente no encéfalo e na medula espinhal. O paciente apresentou múltiplas lesões cerebelares e posteriormente foi visualizada uma lesão com características típicas de hemangioblastoma na medula cervical.¹⁰ A cirurgia para tumores únicos de localização cerebelar tem bons resultados, ao passo que os tumores de sítio medular e múltiplos evoluem com pior prognóstico e maior possibilidade de complicações decorrentes da liberação de catecolaminas.^{1,9}

Na população geral os feocromocitomas são neoplasias raras do sistema nervoso autônomo, mas são muito comuns na doença de VHL. A presença desse tumor classifica a doença em dois grupos e se associa a mutações diferentes dos demais tumores e de alelos específicos, resultando em diversas alterações que geram

defeitos no tecido da adrenal embrionária e a superprodução de catecolaminas. No presente caso, a presença de lesão na adrenal e o aumento de catecolaminas levantaram a suspeita desse tumor, mesmo sem sintomas relacionados, concordante com a maioria dos casos descritos. Quando associado à síndrome, o feocromocitoma frequentemente surge próximo dos 30 anos de idade, é assintomático ou manifesta-se com sintomas adrenérgicos, como hipertensão arterial, sudorese, taquicardia e cefaléia. Além disso, raramente evolui para malignidade no curso dessa doença.^{3,10}

Quando o acometimento renal é constituído por cistos benignos, usualmente não há sintomas e, na ausência de conteúdo sólido, não há necessidade de tratamento. Porém, torna-se necessário o seguimento já que o cisto pode ter mutações semelhantes às do carcinoma e há risco de malignização. A forma maligna de acometimento renal, apesar de na maioria dos casos também ser assintomática, pode cursar com hematúria e dor no flanco. O paciente aqui descrito apresentou um carcinoma renal hereditário que tem a tendência de ser multifocal e bilateral e afetar indivíduos mais jovens. Tumores renais têm grande associação com a doença de VHL e costumam ser sólidos e do tipo histológico de células claras, com alto risco de metástases.^{1,8,11} Neste caso, o paciente teve a confirmação do tumor de células claras

por imunohistoquímica e evoluiu com suspeita de implantes secundários.

A manifestação pancreática mais comum da síndrome de VHL são cistos que usualmente são diagnosticados de forma incidental e podem ser a única manifestação do envolvimento desse órgão. Geralmente afetam pacientes jovens (20-40 anos) e na maioria são assintomáticos; em alguns casos há episódios de dor epigástrica, hipoglicemia e hiperinsulinemia.^{1,12} Quando ocorre a forma maligna de tumor pancreático neuroendócrino, as lesões tendem a ser múltiplas com crescimento lento e assintomáticas, mas evoluem com alta chance de disseminação com metástases ósseas e hepáticas.¹ O paciente desse estudo apresentou lesões císticas no pâncreas em sua evolução mais tardia, ainda sem a realização de biopsia, mas com os exames de imagem indicando cistos benignos. Segue em acompanhamento das lesões para definição de conduta, em virtude da possibilidade de malignização.

Outros tipos de tumores e cistos menos relacionados com a síndrome podem ser encontrados, como hemangioblastomas hepáticos e pulmonares, cistos ou hemangiomas ovarianos, carcinomas tireoidianos, adenomas adrenais e pancreáticos, tumores endolinfáticos e paragangliomas. Enquanto o cistoadenoma papilar de epidídimo bilateral também é considerado indicativo da doença de VHL.¹²

O diagnóstico torna-se tardio e desafiador na maioria dos casos em razão da complexidade dos sintomas, fato que enfatiza a importância de se detectar a presença da doença em grupos familiares e persistir com acompanhamento regular incluindo a avaliação clínica e oftalmológica desde a infância. A maioria dos indivíduos com a síndrome tem pelo menos um parente afetado e nessa família o ideal é realizar a genotipagem dos afetados com o objetivo de aconselhamento genético apropriado.^{1,4}

A abordagem da síndrome de VHL deve ser multidisciplinar. O tratamento inclui a excisão cirúrgica de lesões cerebrais sintomáticas e expansivas, além de remoção precoce de tumor renal quando se tratar de carcinoma de células claras. A monitorização por exames de imagem deve ser realizada quando houver lesões císticas no pâncreas ou em outros órgãos, além do acompanhamento de feocromocitomas, com decisão compartilhada sobre quando realizar a retirada desses tumores. Além disso, deve-se prevenir sequela da presença de tumores, como infertilidade (tumor de epidídimo), perda da audição (tumores do sistema vestibular), perda visual e sintomas neurológicos, dentre outros. Portanto, quando houver história familiar da doença, será necessário o rastreio desde a infância com exames anuais de órgãos e sistemas. Com a confirmação de um caso da síndrome, a avaliação genética deve ser

realizada para verificar a possibilidade das alterações patológicas terem o caráter hereditário.

Conclusões

A doença de VHL é caracterizada por alterações endócrinas e não endócrinas e tumores benignos e malignos, incluindo hemangioblastoma, feocromocitoma e carcinoma renal de células claras. As manifestações ocorrem com mais frequência em adultos, mas o rastreio deve começar na infância quando houver história familiar. A depender das alterações presentes na síndrome, são diferenciados dois subtipos, e a principal distinção entre eles é a presença ou não de feocromocitoma. Essa entidade de caráter endocrinológico depende do tipo de mutação genética. O prognóstico varia com base nas alterações apresentadas. Deve-se salientar que a principal causa de morte são complicações do carcinoma renal; exames de imagem são os principais recursos para o diagnóstico, o seguimento e o tratamento; e o controle deve ser multidisciplinar em virtude das complexidades. Relatos de caso podem aumentar o índice de suspeita sobre condições incomuns ou pouco relatadas.

Referências

1. Crespigio J, Berbel LCL, Dias MA, Berbel RF, Pereira SS, Pignatelli D, et al. Von Hippel-

Lindau disease: a single gene, several hereditary tumors. *J Endocrinol Invest.* 2018; 41 (1): 21-31.

2. Couch V, Lindor NM, Karnes PS, Michels VV. Von Hippel-Lindau disease. *Mayo Clin Proc.* 2000; 75 (3): 265–72.

3. Choyke PL, Glenn GM, Walther MM, Patronas NJ, Linehan WM, Zbar B. Von Hippel-Lindau disease: genetic, clinical, and imaging features. *Radiology.* 1995; 194 (3): 629-42.

4. Friedrich CA. Von Hippel-Lindau syndrome. A pleomorphic condition. *Cancer.* 1999; 86 (11 Suppl): 2478-82.

5. Findeis-Hosey JJ, McMahon KQ, Findeis SK. Von Hippel-Lindau disease. *J Pediatr Genet.* 2016; 5 (2): 116-23.

6. Hong B, Zhang Z, Zhou J, Ma K, Zhang J, Cai L, et al. Distinctive clinicopathological features of Von Hippel-Lindau-associated hereditary renal cell carcinoma: A single-institution study. *Oncol Lett.* 2019; 17 (5): 4600-6.

7. Lonser RR, Glenn GM, Walther M, Chew EY, Libutti SK, Linehan WM, et al. Von Hippel-Lindau disease. *Lancet.* 2003; 361 (9374): 2059-67.

8. Linehan WM, Walther MM, Zbar B. The genetic basis of cancer of the kidney. *J Urol.* 2003; 170 (6 Pt 1): 2163-2172.

9. Kaelin WG. Von Hippel-Lindau disease. *Annu Rev Pathol.* 2007; 2: 145-73.

10. Maher ER, Yates JR, Harries R, Benjamin C, Harris R, Moore AT, et al. Clinical features and natural history of von Hippel-Lindau disease. *Q J Med.* 1990; 77 (283): 1151-63.

11. Nordstrom-O'Brien M, van der Luijt RB, van Rooijen E, van den Ouweland AM, Majoor-Krakauer DF, Lolkema MP, et al. Genetic analysis of von Hippel-Lindau disease. *Hum Mutat.* 2010; 31 (5): 521-37.

12. Pradhan R, George N, Mandal K, Agarwal A, Gupta SK. Endocrine manifestations of Von Hippel-Lindau disease. *Indian J Endocrinol Metab.* 2019; 23 (1): 159-64.