

SÍNDROME DE VON HIPPEL-LINDAU: RELATO DE CASO

Data de aceite: 01/11/2023

João Victor de Azevedo Dutra

Universidade Federal do Espírito Santo.
Departamento de Ciências Biológicas
Vitória, ES, Brasil

Letícia Carvalho Corrêa

Universidade Federal do Espírito Santo.
Departamento de Ciências Biológicas
Vitória, ES, Brasil

Guilherme Agrizzi Altoé

Universidade Federal do Espírito Santo.
Departamento de Ciências Biológicas
Vitória, ES, Brasil

Isa de Oliveira Rocha

Universidade Federal do Espírito Santo.
Departamento de Ciências Biológicas
Vitória, ES, Brasil

Vinicius Eduardo Daleprane

Universidade Federal do Espírito Santo.
Departamento de Ciências Biológicas
Vitória, ES, Brasil

Matheus Correia Casotti

Universidade Federal do Espírito Santo.
Departamento de Ciências Biológicas
Vitória, ES, Brasil

Débora Dummer Meira

Universidade Federal do Espírito Santo.
Departamento de Ciências Biológicas
Vitória, ES, Brasil

Iúri Drumond Louro

Universidade Federal do Espírito Santo.
Departamento de Ciências Biológicas
Vitória, ES, Brasil

RESUMO: INTRODUÇÃO: A síndrome de von Hippel-Lindau (VHL) é uma síndrome hereditária rara que aumenta o risco de desenvolver câncer renal e outras neoplasias vasculares. **RELATO DE CASO:** Homem, 36 anos, com tumores renais difusos e angioma de retina. Teste genético positivo para mutação no gene VHL. Irmão falecido aos 39 anos por câncer pancreático e filha de 11 anos com suspeita de feocromocitoma. **RESULTADOS:** risco de câncer ainda não diagnosticado de 0,1% e risco relativo de 1,1%. **DISCUSSÃO:** A predisposição à síndrome é causada por variantes genéticas hereditárias patogênicas no gene VHL. O manejo inclui ressonância magnética abdominal, cirurgia com base na “regra dos 3 cm” e tratamento quimioterápico sistêmico. **CONCLUSÃO:** O caso ressalta a importância do tratamento integrado e multidisciplinar e do cumprimento dos critérios de testagem e aconselhamento genético para o diagnóstico precoce e o

monitoramento adequado de familiares em risco.

PALAVRAS-CHAVE: Aconselhamento genético 1. Angioma de retina 2. Gene VHL 3. Tumores renais difusos 4.

VON HIPPEL-LINDAU SYNDROME: CASE REPORT

ABSTRACT: INTRODUCTION: Von Hippel-Lindau syndrome (VHL) is a rare hereditary syndrome that increases the risk of developing kidney cancer and other vascular neoplasms.

CASE REPORT: Male, 36 years old, with diffuse kidney tumors and retinal angioma. Positive genetic test for mutation in the VHL gene. Family history of brother who died at age 39 from pancreatic cancer and 11-year-old daughter with suspected pheochromocytoma.

RESULTS: risk of undiagnosed cancer of 0.1% and relative risk of 1.1%. **DISCUSSION:** The predisposition to the syndrome is caused by inherited pathogenic genetic variants in the VHL gene. Prevention includes abdominal MRI every two years. Treatment includes surgery for kidney tumors, based on the “3 cm rule”, in addition to the possibility of systemic chemotherapy treatment. **CONCLUSION:** The case highlights the importance of an integrated and multidisciplinary treatment and compliance with the criteria for testing and genetic counseling for early diagnosis and adequate monitoring of family members at risk.

KEYWORDS: Genetic counseling 1. Retinal angioma 2. VHL gene 3. Diffuse renal tumors 4.

INTRODUÇÃO

A doença de Von Hippel-Lindau (VHL) é uma condição genética dominante caracterizada pela presença de diversos tumores e cistos em várias partes do corpo. Essas manifestações clínicas podem ocorrer tanto em forma benigna, como cistos, quanto em forma maligna, como tumores cancerígenos. Essa doença tem um impacto sistêmico, afetando múltiplos sistemas do organismo.¹

A predisposição ao VHL é causada por variantes genéticas hereditárias no gene *VHL*, que são patogênicas. Este, altamente conservado ao longo da evolução, pertence à categoria de genes supressores de tumor e está localizado no braço curto do cromossomo 3 (*3p25.3*). A proteína VHL (pVHL) desempenha um papel significativo em diversas vias de sinalização e possui duas isoformas com atividade supressora de tumor. Uma de suas funções essenciais é promover a degradação dos “fatores induzíveis por hipóxia” (HIF), que desempenham um papel crucial na formação de várias lesões associadas à doença.¹

O VHL apresenta sintomas clínicos em mais de 90% dos indivíduos afetados antes dos 65 anos de idade, indicando um alto grau de penetrância. Os primeiros tumores geralmente se manifestam durante a adolescência. Em função de ser uma doença autossômica dominante, há uma chance de 50% da prole herdar a variante patogênica do gene VHL de um dos pais afetados. No entanto, em cerca de 20% dos casos, a variante patogênica é uma mutação de novo.¹

Devido à diversidade genética entre populações, existem incertezas em relação à prevalência e incidência da doença de Von Hippel-Lindau, visto que muitas estimativas são

baseadas em estudos de populações específicas com composições genéticas distintas. Estudos realizados em países europeus, como Dinamarca, Inglaterra e Alemanha, indicam uma incidência da doença de VHL variando entre 1 em 27.300 e 1 em 42.897, e uma prevalência entre 1 em 38.951 e 1 em 91.111. Os indivíduos afetados pela VHL frequentemente desenvolvem hemangioblastomas de retina e sistema nervoso central (SNC), carcinomas renais de células claras (RCC), feocromocitomas, tumores neuroendócrinos pancreáticos (pNETs) e tumores do saco endolinfático.²

O fenótipo da doença de Von Hippel-Lindau (VHL) é altamente variável em relação aos tipos de manifestações, idade do início da manifestação e carga tumoral. Sendo assim, é recomendado que pacientes com VHL e indivíduos predispostos a essa condição sejam submetidos a uma vigilância regular, a fim de possibilitar o diagnóstico precoce e o tratamento oportuno.²

Embora o diagnóstico da VHL possa ser feito com base em critérios clínicos, em muitos casos, o diagnóstico é apoiado pela identificação de uma variante patogênica ou possivelmente patogênica no gene *VHL*. Conforme o consenso encontrado na literatura, em indivíduos com um parente de primeiro grau afetado pela VHL, o diagnóstico clínico (DC) pode ser feito quando o indivíduo apresenta pelo menos uma manifestação da doença. Em pacientes sem histórico familiar de VHL, o DC pode ser confirmado quando o paciente apresenta duas manifestações diferentes da VHL, sendo pelo menos uma delas um hemangioblastoma.³

Para pacientes com suspeita de doença de Von Hippel-Lindau (VHL) devido à presença de um feocromocitoma solitário ou paraganglioma, é recomendado iniciar a investigação genética em um departamento especializado em VHL. Para todos os outros pacientes com suspeita de VHL, é recomendado encaminhá-los ao departamento local de genética clínica.⁴

Nos casos em que uma variante clinicamente significativa é identificada em uma família, é recomendado realizar testes preditivos para os membros relevantes da família. O teste preditivo é recomendado para todos os parentes de primeiro grau de um portador de uma variante clinicamente significativa da VHL, independentemente da idade. O teste preditivo também pode ser realizado no período pré-natal, utilizando células obtidas por biópsia de vilosidades coriônicas, ou como um teste genético pré-implantação.⁵

RELATO DE CASO

R.S, homem, 36 anos, medindo 1,92 metros e pesando 90 kg. Procura aconselhamento genético após realizar ultrassom abdominal que identificou tumores renais difusos. Paciente relata que em consulta oftalmológica realizada há 1 mês, foi identificado um angioma de retina. Ao realizar teste genético, descobriu mutação no gene *VHL*. Nega etilismo. Relata que seu irmão, falecido aos 39 anos, possuía diagnóstico de câncer

pancreático. Possui uma filha, 11 anos, investigando suspeita de feocromocitoma. Família à espera da testagem genética da criança e de sua mãe.

RESULTADOS

Em primeiro lugar, foi empregada a plataforma “QCancer” para cálculo do risco de o paciente ter um câncer atual, mas ainda não diagnosticado, com base em seus fatores de risco e suas informações clínicas.⁷ Esse risco de um câncer qualquer não diagnosticado foi estimado em 0,1%. Para fins comparativos, a plataforma indica um risco de 0,09% de câncer não diagnosticado para uma pessoa comum com a idade e o sexo do paciente, sem sintomas, doenças pregressas e histórico familiar. O risco relativo do paciente, obtido pela divisão do risco do paciente pelo risco da pessoa típica, totaliza 1,1, o que indica que o paciente tem um risco 10% maior de ter um câncer não diagnosticado do que uma pessoa típica. O risco apontado para um câncer não diagnosticado de sangue foi de 0,02%; de testículo, 0,02%; colorretal, 0,01% e, para outros tipos de câncer, 0,04%. O risco de cânceres gastroesofágico, pancreático, renal, de pulmão e de próstata não diagnosticados foi de 0% (Tabela 1).⁷

As informações empregadas para o cálculo foram: idade (36 anos); condição de não fumante e não etilista, história familiar de câncer pancreático, altura (192 cm) e peso (90kg).

Tabela 1: Risco de o paciente ter cânceres ainda não diagnosticados.

Fonte: QCancer.⁷

Cancer	Type	Risk
No cancer		99.9%
Any cancer		0.1%
	other	0.04%
	blood	0.02%
	testicular	0.02%
	colorectal	0.01%
	gastro-oesophageal	0%
	lung	0%
	pancreatic	0%
	prostate	0%
	renal tract	0%

No entanto, é importante ressaltar que os resultados obtidos devem ser interpretados com cautela, uma vez que a plataforma em questão não abrange todas as informações clínicas relevantes do paciente, como a presença de tumores renais difusos, angioma de retina e a suspeita de feocromocitoma em sua filha. Além disso, a ferramenta não leva em consideração a presença da mutação genética no gene *VHL*. O cálculo adequado do risco é dificultado, ainda, pela escassez de sintomas relatados. Portanto, embora forneçam uma estimativa, os resultados obtidos devem ser considerados apenas como uma aproximação grosseira do risco real de câncer não diagnosticado no paciente. Nesse sentido, o emprego de aplicações mais precisas e personalizadas ainda é necessário para uma avaliação mais acurada e individualizada do risco de câncer.⁷

Ademais, os testes na plataforma “ASK2ME” não puderam ser realizados, pois a plataforma não contempla em sua base de dados a mutação do paciente em tela.⁹ O mesmo óbice foi encontrado na ferramenta “RiskAssessmentTool”, o que mais uma vez impossibilitou o emprego do programa para análise do caso em discussão.⁶ Diante disso, os resultados devem ser interpretados como uma estimativa de risco menos próxima da realidade.

O heredograma do paciente (Figura 1) foi montado utilizando o software “Invitae Family History Tool”.¹⁰

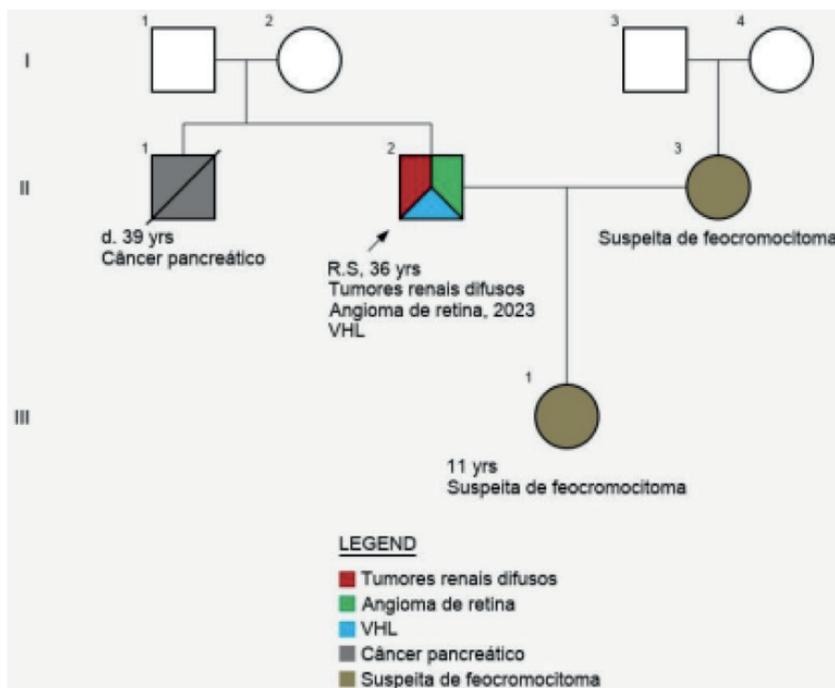


Figura 1: Heredograma do paciente, representado pela seta preta. Seu irmão teve câncer pancreático, enquanto a paciente possui tumores renais difusos, angioma de retina e mutação confirmada de *VHL*. Há suspeita de feocromocitoma em sua esposa e sua filha.

Fonte: Invitae Family History Tool.⁹

DISCUSSÃO

Primeiramente, a National Comprehensive Cancer Network (NCCN) estabelece, em sua diretriz intitulada “Kidney Cancer”, que a Doença de Von Hippel Lindau é a síndrome hereditária de câncer renal mais comum. Partindo disso, precisamos citar as principais características dessa doença que também estão estabelecidas na diretriz. Trata-se de uma doença de padrão de herança autossômica dominante causada por mutação do gene *VHL*. A histologia do tumor é de células claras, normalmente aparece antes dos 40 anos de idade e pode ser múltiplo e difuso. Frequentemente cursa com hemangioblastomas da retina, coluna ou cérebro; feocromocitoma (PCCs); paragangliomas de (PGL) de abdômen, tórax ou pescoço; e angiomas da retina. Pode cursar, mas menos frequentemente, com tumores do saco endolinfático; cistoadenomas papilares do epidídimo ou ligamento largo, cistoadenoma seroso pancreático (>1), tumor neuroendócrino pancreático (pNET) ou múltiplos tumores pancreáticos císticos (>1).¹¹

A partir disso, pode-se perceber que, das características supracitadas, o paciente apresenta tumores renais difusos, angiomas de retina e mutação de *VHL* confirmadas. Analisando sua família, percebe-se que um irmão falecido aos 39 anos tinha diagnóstico de câncer pancreático e que a filha está com suspeita de feocromocitoma, que também são características da Von Hippel Lindau. Por ser uma doença de herança autossômica dominante, é comum que a herança se dê de pai para filhos, e por isso é tão importante seguir com a investigação e o aconselhamento genético, a fim de diagnosticar a filha precocemente caso ela tenha herdado a mutação para começar o acompanhamento o quanto antes e melhorar o prognóstico da doença.

Ademais, já se pode perceber só pela citação das principais características da doença que pacientes com *VHL* como o do caso precisam de acompanhamento não só renal, mas também neurológico, endócrino e oftalmológico. O tratamento multiprofissional e multifatorial é vital para uma melhor qualidade de vida.

TRATAMENTO

A diretriz “Kidney Cancer” da National Comprehensive Cancer Network (NCCN) estabelece os critérios de acompanhamento por imagem, de tratamento cirúrgico e sistêmico, que serão abordadas aqui nesta seção.¹¹

Para pacientes diagnosticados com a mutação genética para *VHL*, mas sem o diagnóstico radiográfico ou patológico do câncer - que não é o caso do nosso paciente, mas se o teste da filha der positivo para a mutação, será essa a recomendação para ela - recomenda-se que seja feita preferencialmente a Ressonância Magnética abdominal a cada dois anos para avaliar os rins, pâncreas e adrenais. Esse acompanhamento deve ser iniciado a partir dos 15 anos de idade.¹¹

Já o tratamento cirúrgico para os tumores renais é baseado na “regra dos 3cm” que consiste em esperar o tumor crescer até atingir esse tamanho e só então fazer a retirada

cirúrgica, visando intervir antes do câncer metastatizar, mas também tentando manter o máximo da função renal preservada, haja vista que muitos desses pacientes precisarão ser submetidos a múltiplas ressecções e tem alto risco de desenvolverem uma insuficiência renal ao longo da vida. Por isso, o objetivo desse plano cirúrgico é tratar o paciente e tentar adiar o desenvolvimento dessa insuficiência.¹¹

Além disso, também existe a possibilidade de ser feito o tratamento quimioterápico sistêmico e a droga preferencial para essa categoria é o Belzutifan. Outra droga possível de ser usada em circunstâncias específicas é o Pazopanib.¹²

CRITÉRIOS GERAIS DE TESTAGEM E ACONSELHAMENTO GENÉTICO

De acordo com as diretrizes do Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde de 2021, anexo II, da Agência Nacional de Saúde Suplementar, é possível definir os critérios de cobertura obrigatória para o paciente R.S. Sob essa ótica, o paciente é diagnosticado com tumores renais difusos e angioma de retina, ele apresenta os critérios para solicitação do teste genético do gene *VHL* com cobertura obrigatória de análise genética. Além disso, tendo em vista o resultado positivo do teste para VHL já mencionado no relato do caso, há também a cobertura obrigatória para o aconselhamento genético e análise molecular dos familiares de 1º, 2º ou 3º graus assintomáticos do paciente.¹³

Sendo assim, ele se encaixa nos itens 1 e 2 da diretriz 110.45 (Figura 2) e deve realizar sequenciamento de Nova Geração de toda região codificante e junções intron-exon do gene VHL. Quando não for possível realizar o Sequenciamento de Nova Geração, realizar o Sequenciamento por Sanger de toda região codificante e junções intron-exon do gene VHL. Nos casos em que o diagnóstico não for estabelecido através dos itens acima, realizar MLPA (Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification) para o gene VHL. Deleções de um éxon simples devem ser confirmadas por um procedimento independente.¹³

110.45 - SÍNDROME DE VON-HIPPEL-LINDAU

- 1. Cobertura obrigatória da análise genética para pacientes de ambos os sexos, que apresentem pelo menos duas das seguintes características:**
 - a. Um ou mais hemangioblastomas da retina ou de cérebro
 - b. Diagnóstico de carcinoma de células claras renais
 - c. Feocromocitomas adrenais ou extra-adrenais
 - d. Tumores de saco endolinfático
 - e. Tumores neuroendócrinos do pâncreas.
 - f. Familiar de primeiro grau com história sugestiva de VHL
- 2. Cobertura obrigatória para o aconselhamento genético e análise molecular dos familiares de 1º, 2º ou 3º graus assintomáticos de um indivíduo com mutação do gene VHL.**

Figura 2: Diretriz 110.45 - SÍNDROME DE VON-HIPPEL-LINDAU, Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde de 2018, anexo II, da Agência Nacional de Saúde Suplementar, exemplifica critérios pelos quais pacientes devem receber a cobertura de análise genética considerando a Síndrome VHL.

Fonte: DIRETRIZES DE UTILIZAÇÃO PARA COBERTURA DE PROCEDIMENTOS NA SAÚDE SUPLEMENTAR.¹³

FATORES BIOLÓGICOS DA DOENÇA

A síndrome de Von Hippel-Lindau (VHL) é uma doença hereditária que resulta de mutações no gene VHL. Essa mutação leva à inativação da proteína VHL, que desempenha um papel importante na regulação da resposta à hipóxia (baixo teor de oxigênio) no organismo.

Normalmente, a proteína VHL se liga ao fator induzível por hipóxia (HIF) e marca-o para degradação. No entanto, quando a proteína VHL está inativa devido à mutação, ocorre uma acumulação de HIF, que por sua vez ativa a expressão de vários genes envolvidos no crescimento celular, transporte de glicose e na formação de novos vasos sanguíneos (Figura 3).¹⁵

Alguns dos genes ativados pelo HIF incluem o fator de crescimento endotelial vascular (VEGF), o fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGF) e o fator de crescimento transformador (TGF)- α . Esses fatores de crescimento estimulam a formação de novos vasos sanguíneos e promovem o crescimento celular, o que pode levar ao desenvolvimento de tumores.¹⁵

Os pacientes com doença de VHL têm um risco aumentado de desenvolver vários tipos de tumores, incluindo carcinoma renal de células claras multicêntrico e bilateral, hemangioblastomas retinais e cerebelares, feocromocitomas, tumores endolinfáticos e tumores pancreáticos.¹⁴

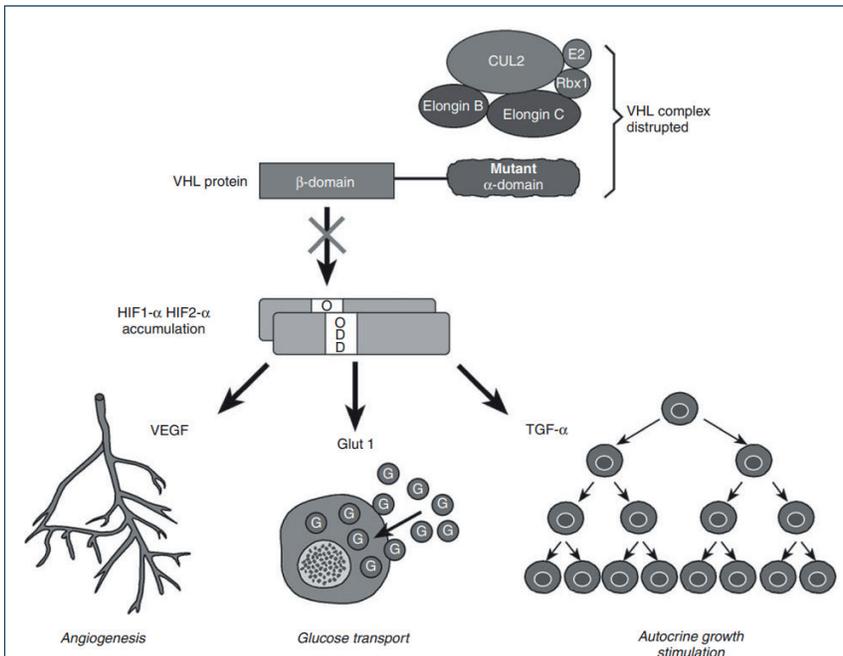


Figura 3: Anormalidades moleculares de VHL. A ausência do produto do gene VHL funcional leva à diminuição da degradação de HIF 1- α e subsequente transcrição de genes downstream induzíveis por hipóxia, como VEGF, EGFR, Glut-1 e TGF- α .

Fonte: Adaptado de Linehan et al (2004).¹⁵

EPIDEMIOLOGIA

O objetivo deste capítulo é apresentar uma visão geral da epidemiologia do câncer renal, com foco na genética e nos fatores de risco. O carcinoma de células renais representa cerca de 5% de todas as neoplasias epiteliais renais malignas, sendo mais frequente na sexta década de vida.¹⁶ O tipo mais frequente é o carcinoma de células renais claras, que está associado a alterações no gene VHL, um gene supressor de tumor que regula a resposta celular à hipóxia.¹⁷ A doença de *von Hippel-Lindau (VHL)* é uma síndrome hereditária rara que aumenta o risco de desenvolver câncer renal e outros tumores vasculares. O risco global cumulativo de desenvolver a doença é de 0,69% entre os homens e de 0,35% entre as mulheres, o que resulta numa taxa padronizada por idade (ASR) de 6,0 e 3,1 entre homens e mulheres e sua maior incidência ocorre no hemisfério Norte (Figura 4).¹⁸

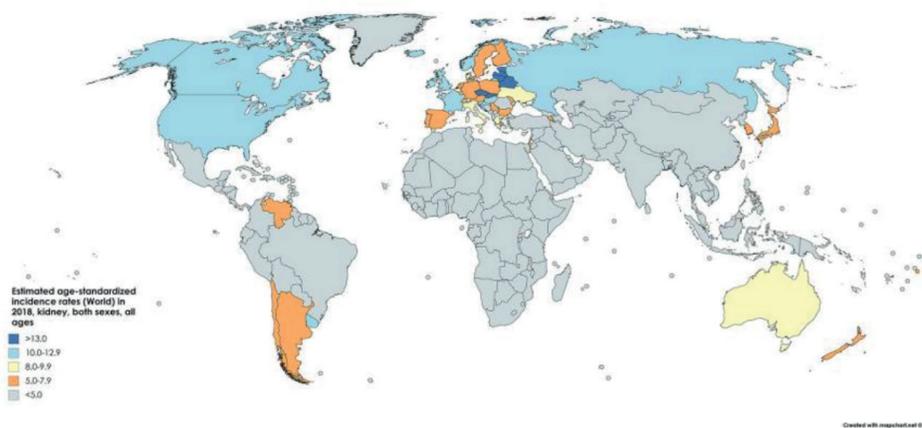


Figura 4: Mapa mostrando taxas de incidência padronizadas por idade estimadas para câncer renal em todo o mundo em 2018, em homens, incluindo todas as idades. Criado com mapchart.net.

Fonte: GLOBOCAN 2018 ¹⁸

Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), o câncer renal foi responsável por cerca de 170 mil mortes em 2020, sendo mais prevalente em países desenvolvidos do que em países em desenvolvimento.¹⁹ É o 9º câncer mais comum em homens e o 14º câncer mais comum em mulheres. A incidência global foi estimada em 4,6 casos por 100 mil habitantes, sendo maior nos homens (6,1) do que nas mulheres (3,2). O principal fator de risco não genético para o câncer renal é o tabagismo, entretanto, existem outros fatores de risco relevantes como a altura elevada, a obesidade, o alcoolismo e a exposição a agentes químicos como o arsênio. O câncer renal tem um forte componente hereditário, sendo que grande parte dos casos são de etiologia genética. A mutação no gene VHL é a causa genética mais comum de câncer renal.²⁰

CONCLUSÃO

Em conclusão, o caso relatado envolve um paciente de 36 anos com suspeita de doença de Von Hippel-Lindau (VHL), que apresenta tumores renais difusos e angioma de retina. O teste genético confirmou a presença de uma mutação no gene VHL, corroborando a suspeita de VHL. Além disso, o histórico familiar revela um irmão falecido com câncer pancreático e a filha do paciente está sob investigação de suspeita de feocromocitoma. O tratamento da VHL envolve acompanhamento regular com exames de imagem, tratamento cirúrgico para tumores renais baseado na “regra dos 3 cm” e opções de terapia sistêmica, como o Belzutifan. O aconselhamento genético e testes moleculares são essenciais para identificar mutações em familiares de primeiro, segundo e terceiro grau e iniciar o acompanhamento precoce, se necessário.

No entanto, os resultados obtidos por meio das plataformas de cálculo de risco de câncer devem ser interpretados com cautela, uma vez que não levam em consideração todas as características clínicas do paciente, como tumores renais difusos e a mutação genética no gene *VHL*. Portanto, é necessário um acompanhamento multiprofissional e individualizado para uma avaliação mais precisa do risco de câncer. Diante do caso apresentado, ressalta-se a importância de um tratamento integrado e multifatorial, envolvendo especialidades médicas como nefrologia, neurologia, endocrinologia e oftalmologia, para garantir uma melhor qualidade de vida ao paciente. Além disso, o cumprimento dos critérios de testagem e aconselhamento genético são essenciais para o diagnóstico precoce e o monitoramento adequado de familiares em risco.

POTENCIAL CONFLITO DE INTERESSES

Não há conflito de interesses envolvido na pesquisa em questão.

VINCULAÇÃO ACADÊMICA

Esta produção está vinculada à disciplina de Genética Médica do Curso de Graduação em Medicina da Universidade Federal do Espírito Santo, assim como ao Núcleo de Genética Humana e Molecular (NGHM) da Universidade Federal do Espírito Santo (UFES).

REFERÊNCIAS

1. Koster KL, Rothermundt C, Binet I, et al. Interdisziplinäre Betreuung und neue therapeutische Optionen Von-Hippel-Lindau-Erkrankung. *Swiss Medical Forum*.2022.
2. Zhang K, Yang W, Ma K, et al. Genotype–phenotype correlations and clinical outcomes of patients with von Hippel- Lindau disease with large deletions. *J Med Genet*. 2023.

3. Binderup M, Smerdel M, Borgwadt L, et al. von Hippel-Lindau disease: Updated guideline for diagnosis and surveillance. *European Journal of Medical Genetics*. 2022.
4. Binderup M, Smerdel M, Borgwadt L, et al. von Hippel-Lindau disease: Updated guideline for diagnosis and surveillance. *European Journal of Medical Genetics*. 2022.
5. Binderup M, Smerdel M, Borgwadt L, et al. von Hippel-Lindau disease: Updated guideline for diagnosis and surveillance. *European Journal of Medical Genetics*. 2022.
6. “Clinical Decision Support Tools”. *Cancer Research UK*, 9 de agosto de 2016, <https://www.cancerresearchuk.org/health-professional/diagnosis/suspected-cancer-referral-best-practice/clinical-decision-support-tools-overview>.
7. Qcancer [Internet]. www.qcancer.org. 2012. [citado em 16 de julho de 2023]. Available from: <https://www.qcancer.org>.
8. Invitae Family History Tool [Internet]. [citado em 16 de julho de 2023]. Available from: <https://familyhistory.invitae.com>.
9. ASK2ME TM - All Syndromes Known to Man Evaluator TM [Internet]. ask2me.org. [citado em 16 de julho de 2023]. Available from: <https://ask2me.org/>.
10. Breast Cancer Risk Assessment Tool [Internet]. Breast Cancer Risk Assessment Tool. 2019. [citado em 16 de julho de 2023]. Available from: <https://bcrisktool.cancer.gov/>.
11. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) - Kidney Cancer. National Comprehensive Cancer Network [Internet]. 2023 [citado em 10 de julho de 2023].. Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/kidney.pdf
12. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) - Kidney Cancer. National Comprehensive Cancer Network [Internet]. 2023 [citado em 10 de julho de 2023].. Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/kidney.pdf
13. DE PROCEDIMENTOS, R.; EVENTOS, E.; SAÚDE, E. ANEXO II DIRETRIZES DE UTILIZAÇÃO PARA COBERTURA DE PROCEDIMENTOS NA SAÚDE SUPLEMENTAR (Alterado pela RN 453/2020) ANEXO II DIRETRIZES DE UTILIZAÇÃO PARA COBERTURA DE PROCEDIMENTOS NA SAÚDE SUPLEMENTAR (RN 465/2021). [citado em 10 de julho de 2023].. Disponível em: <https://www.gov.br/ans/pt-br/arquivos/assuntos/consumidor/o-que-seu-plano-deve-cobrir/Anexo_II_DUT_2021_RN_465.2021_TEA.AL.pdf>.
14. Mikhail MI, Singh AK. Von Hippel-Lindau Syndrome [Internet]. PubMed. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 [citado em 16 de julho de 2023].. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459242/#article-31268.s5>
15. Grubb RL, Walther MM, Linehan WM. Chapter 28 - The Genetic Basis of Cancer of the Kidney [Internet]. Lifton RP, Somlo S, Giebisch GH, Seldin DW, editors. ScienceDirect. San Diego: Academic Press; 2009 [citado em 16 de julho de 2023]. p. 497–508. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/B9780124498518000280>
16. Muglia VF, Prando A. Renal cell carcinoma: histological classification and correlation with imaging findings. *Radiologia Brasileira* [Internet]. 2015 Jun;48(3):166–74. [citado em 16 de julho de 2023]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4492569/>

17. Vassalakis J. ANÁLISE DO PERFIL DE MRNAS DIFERENCIALMENTE TRADUZIDOS NO CARCINOMA RENAL DE CÉLULAS CLARAS [Internet]. [cited 2023 Jul 16]. Available from: <https://accamargo.phlnet.com.br/Doutorado/2022/JAVassalakis/JAVassalakis.pdf>
18. Global Cancer Observatory. Global Cancer Observatory [Internet]. IARC.fr. 2020. [citado em 26 de julho de 2023]. Available from: <https://gco.iarc.fr/>
19. Câncer - OPAS/OMS | Organização Pan-Americana da Saúde. [citado em 18 de julho de 2023]. Disponível em: <https://www.paho.org/pt/topicos/cancer>
20. Kidney cancer statistics | World Cancer Research Fund International [Internet]. WCRF International. [citado em 3 de setembro de 2023]. Available from: [https://www.wcrf.org/cancer-trends/kidney-cancer-statistics/#:~:text=Kidney%20cancer%20\(also%20known%20as](https://www.wcrf.org/cancer-trends/kidney-cancer-statistics/#:~:text=Kidney%20cancer%20(also%20known%20as).