

## CAPÍTULO 2

# CARCINOMA RENAL: INVESTIGAÇÃO DE SÍNDROME DE VON HIPPEL-LINDAU E ACONSELHAMENTO GENÉTICO APLICADOS A UM CASO CLÍNICO

*Data de aceite: 01/02/2024*

### **Maria Luíza Franco Silva**

Universidade Federal do Espírito Santo  
(UFES), Vitória, ES, Brasil

### **Lívia Segnini Senra**

Universidade Federal do Espírito Santo  
(UFES), Vitória, ES, Brasil

### **Matheus do Nascimento Freitas**

Universidade Federal do Espírito Santo  
(UFES), Vitória, ES, Brasil

### **Vinicius Eduardo Daleprane**

Universidade Federal do Espírito Santo  
(UFES), Vitória, ES, Brasil

### **Sumaya Scherrer Senna Caetano**

Universidade Federal do Espírito Santo  
(UFES), Vitória, ES, Brasil

### **Taissa dos Santos Uchiya**

Universidade Federal do Espírito Santo  
(UFES), Vitória, ES, Brasil

### **Gabriel Mendonça Santana**

Universidade Federal do Espírito Santo  
(UFES), Vitória, ES, Brasil

### **Luana Santos Louro**

Universidade Federal do Espírito Santo  
(UFES), Vitória, ES, Brasil

### **Thomas Erik Santos Louro**

Escola Superior de Ciências da  
Santa Casa de Misericórdia de Vitória  
(EMESCAM), Vitória, ES, Brasil

### **Matheus Correia Casotti**

Universidade Federal do Espírito Santo  
(UFES), Vitória, ES, Brasil

### **Elizeu Fagundes de Carvalho**

Universidade do Estado do Rio de Janeiro  
(UERJ), Rio de Janeiro, RJ, Brasil

### **Iúri Drumond Louro**

Universidade Federal do Espírito Santo  
(UFES), Vitória, ES, Brasil

### **Débora Dummer Meira**

Universidade Federal do Espírito Santo  
(UFES), Vitória, ES, Brasil

**RESUMO: INTRODUÇÃO:** von Hippel-Lindau é uma síndrome autossômica dominante caracterizada por mutação do gene supressor de tumor *VHL*, favorecendo o surgimento de tumores em múltiplos órgãos. **RELATO DE CASO:** Homem de 31 anos com tumores renais difusos e suspeita de feocromocitoma. Histórico familiar revelou que a mãe era portadora

de síndrome genética não especificada e seu filho possui hemangioblastoma cerebelar. **RESULTADOS:** Portadores de mutação em *VHL* têm maior risco de desenvolver tumores renais difusos do que não-portadores. **DISCUSSÃO:** Diagnóstico envolve manifestações clínicas e identificação de mutações no gene *VHL*, enquanto o acompanhamento inclui exames periódicos para detectar precocemente tumores e prevenir complicações. **CONCLUSÃO:** A síndrome de von Hippel-Lindau é uma condição rara, manifestando-se por diversos sintomas. O diagnóstico precoce por meio de testes genéticos é importante na gestão da condição. Embora não haja cura, avanços no tratamento oferecem melhor qualidade de vida para os afetados.

**PALAVRAS-CHAVE:** Doença de von Hippel-Lindau 1. Feocromocitoma 2. Hemangioblastoma cerebelar 3. Testes genéticos 4. Tumores renais difusos 5.

## RENAL CELL CARCINOMA: VON HIPPEL-LINDAU SYNDROME INVESTIGATION E GENETIC COUNSELING APPLIED TO A CLINICAL CASE

**ABSTRACT: INTRODUCTION:** von Hippel-Lindau is an autosomal dominant syndrome characterized by mutation in the *VHL* tumor suppressor gene, leading to development of tumors in multiple organs. **CASE REPORT:** Man, 31 years old, with diffuse renal tumors and suspicion of pheochromocytoma. Family history revealed his mother had an undisclosed syndrome and his son has a cerebral hemangioblastoma. **RESULTS:** *VHL* mutation carriers have higher risk of developing diffuse renal cell tumors than non-carriers. **DISCUSSION:** The diagnosis involves clinical manifestations and identification of mutations in the *VHL* gene, while monitoring includes regular exams to early detect tumors and prevent complications. **CONCLUSION:** von Hippel-Lindau syndrome is a rare condition, manifesting itself in various symptoms. Early diagnosis through genetic testing plays a key role in managing the condition. Although there is no cure, advances in treatment offer a better quality of life for those affected. **KEYWORDS:** von Hippel-Lindau disease 1. Pheochromocytoma 2. Cerebellar hemangioblastoma 3. Genetic testing 4. Diffuse renal tumors 5.

## INTRODUÇÃO

A Síndrome de von Hippel-Lindau (VHL) é uma condição genética rara que impacta significativamente a vida daqueles que dela são portadores. A VHL é caracterizada por uma predisposição hereditária ao desenvolvimento de tumores em diversos órgãos. Estima-se que a prevalência da VHL seja de aproximadamente 1 em 36.000 nascidos vivos, tornando-a uma condição pouco comum, mas não menos impactante. A distribuição geográfica dessa síndrome abrange fronteiras, afetando pessoas em diferentes partes do mundo, inclusive no Brasil. A VHL é causada por mutações no gene *VHL* localizado no cromossomo 3. Este gene desempenha um papel crucial na regulação do crescimento celular e na prevenção da formação de tumores. As mutações hereditárias no *VHL* resultam na incapacidade do organismo em controlar o crescimento celular, levando à formação de tumores benignos e, em alguns casos, malignos, em órgãos como os rins, pâncreas, olhos e sistema nervoso central. <sup>1</sup>

Os achados clínicos mais proeminentes na Síndrome de von Hippel-Lindau estão associados à formação de hemangioblastomas, cistos renais e tumores de células das ilhotas pancreáticas. Além disso, os pacientes com VHL apresentam um risco aumentado de desenvolver carcinoma de células renais.<sup>2</sup> Sendo assim, testes genéticos são essenciais no diagnóstico e no tratamento dessa síndrome.

## RELATO DE CASO

R.Z, homem, 31 anos, pardo, medindo 1,81m e pesando 82kg. Relata início de cefaleia e tontura há 3 meses, com início de quadros de náuseas e vômitos há 1 mês. Desde então, refere despertares noturnos e sudorese, além de palpitações. Há 2 semanas realizou exames de imagem, que revelaram uma massa adrenal, sugestiva de feocromocitoma, e tumores reais difusos. Há 3 dias, refere hematúria macroscópica, sem disúria. Nega tabagismo. Etilista crônico, 10 garrafas de cerveja/dia, desde os 23 anos. Afirma que sua mãe, portadora de uma síndrome genética que não soube relatar qual é, faleceu no parto, desconhecendo outras informações acerca de seu histórico familiar. Seu pai, 68 anos, é hipertenso e sofreu um AVC aos 65 anos. Relata que seu irmão de 24 anos foi diagnosticado com HAS recentemente. Possui uma esposa, de 29 anos, hígida, e relata que seu filho mais novo, de 3 anos, possui hemangioblastoma cerebelar.

## RESULTADOS

Com a finalidade de estudar o caso clínico supracitado, foram utilizados dispositivos digitais para calcular parâmetros como a probabilidade de desenvolver tumores renais difusos.

### Ferramenta *QCancer* da ClinRisk

O *QCancer* calcula o risco de um paciente ter algum câncer não diagnosticado e destrincha quais são os tipos mais prováveis, levando em consideração fatores de riscos e sintomas atuais do paciente. Para tanto, foram usadas as informações do caso para formulação de uma tabela pela plataforma (Figura 1). Nessa tabela, é possível comparar o risco do paciente de desenvolvimento de qualquer câncer, e de tipos específicos de câncer, como do trato renal, leucemia, testículo, colorretal, gastroesofágico, pulmão, pancreático e de próstata. O paciente em questão apresenta 0,5% de risco para o desenvolvimento de qualquer câncer, considerando 0,34% de risco para câncer renal, 0,1% para leucemia, 0,02% para testículo e 0,03% para qualquer outro não mencionado na tabela.<sup>3</sup>

Cancer	Type	Risk
No cancer		99.5%
Any cancer		0.5%
	renal tract	0.34%
	blood	0.1%
	other	0.03%
	testicular	0.02%
	colorectal	0%
	gastro-oesophageal	0%
	lung	0%
	pancreatic	0%
	prostate	0%

Figura 1. Figura montada usando o programa *QCancer* e mostra o risco de desenvolvimento de câncer (0,5%) e destrincha a chance de cada câncer em específico, tendo trato renal 0,34% de risco, sangue 0,1%, outros 0,003% e testículos 0,02%. Os demais tipos (colorretal, gastroesofágico, pulmão, pâncreas e próstata) têm 0% de risco.

Fonte: *QCancer*<sup>3</sup>

Ainda, a ferramenta possibilita a comparação do risco de o paciente desenvolver câncer com o da população do mesmo sexo e idade. Abaixo (Figura 2) é possível observar que o risco do paciente desenvolver qualquer tipo de câncer (0,5%) é 10 vezes maior que o risco de outros homens na mesma faixa etária (0,05%).

Your score	
Your <i>QCancer</i> <sup>®</sup> score	0.5%
The score of a typical person with the same age and sex *	0.05%
Relative risk **	10

\* This is derived from all people of your age and sex without any symptoms, prior illness or family history.  
\*\* Your relative risk is your risk divided by the typical person's risk.

Figura 2. Figura montada pela ferramenta *QCancer* comparando o risco de desenvolvimento de qualquer tipo de câncer de uma pessoa do mesmo sexo e idade com o do paciente. O paciente tem risco relativo de desenvolvimento de câncer 10 vezes maior que de outros homens de 31 anos.

Fonte: *QCancer*<sup>3</sup>

Baseado no caso clínico do paciente e nos valores obtidos nessa ferramenta, nota-se uma limitação do *QCancer*, visto que na própria plataforma não possuía campos que contemplassem os sintomas do paciente em questão. Dessa forma, o risco, por essa plataforma, foi subestimado.<sup>3</sup>

## Ferramenta Family History Tool - INVITAE

Através dos dados do relato de caso, foi construído um heredograma (Figura 3), para representar de forma gráfica as principais características da história familiar da doença. Destaca-se o caráter genético da condição e os parentes afetados. <sup>4</sup>

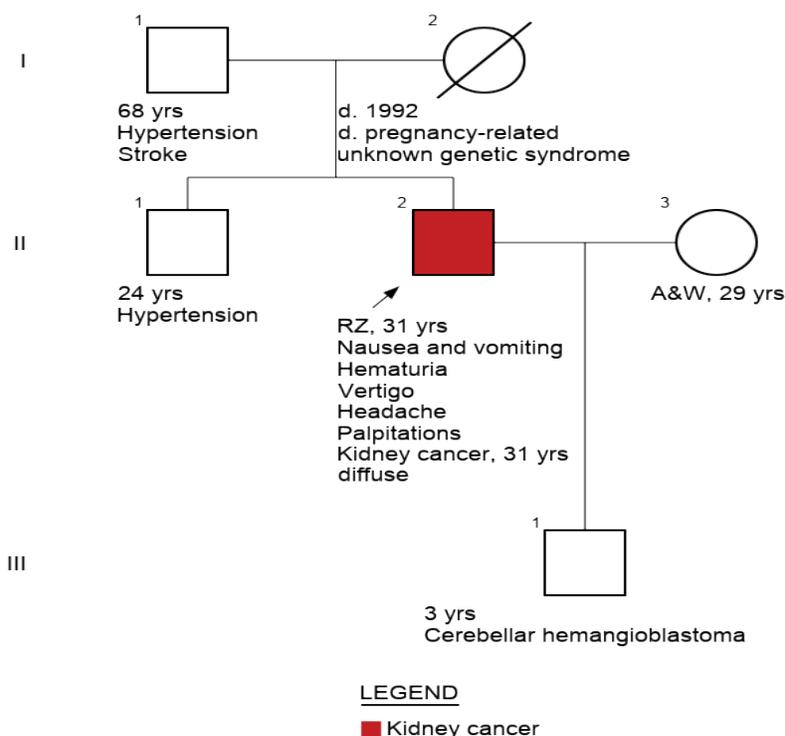


Figura 3. Heredograma do paciente feito com a ferramenta *Family History Tool* da plataforma *Invitae*. Mãe falecida portadora de síndrome genética não identificada. Pai, 68 anos, hipertenso e sofreu um AVC aos 65 anos. Irmão, 24 anos, hipertenso. Esposa, 29 anos, hígida (*Alive and Well - A&W*). Filho, 3 anos, com o quadro de hemangioblastoma cerebelar.

Fonte: *Invitae* <sup>4</sup>

## DISCUSSÃO

### Aspectos gerais

A síndrome de von Hippel-Lindau (VHL) é uma condição genética rara, hereditária, caracterizada pela propensão ao desenvolvimento de tumores benignos e malignos em vários órgãos. Apesar de haver documentação de até 20% dos diagnósticos de VHL serem por mutação de novo, a síndrome tipicamente se apresenta como uma doença hereditária devido a uma mutação na linhagem germinativa, sendo uma herança de padrão autossômico dominante com penetrância quase completa.<sup>5</sup> Tabagismo, obesidade e hipertensão são estabelecidos como fatores de risco para o desenvolvimento de carcinoma de células renais (RCC), sendo VHL o tipo de RCC hereditário mais comum.<sup>6</sup>

Essa síndrome é causada por mutações no gene *VHL*, um supressor de tumor presente no cromossomo 3p25–26, que normalmente regula o crescimento celular.<sup>5</sup> Seu fenótipo é altamente variado quanto à idade de manifestação, o tipo de manifestação e a carga tumoral.<sup>7</sup> As principais manifestações observadas são hemangiomas da retina, medula espinhal ou cérebro, carcinoma de células renais, principalmente de tipo células claras (ccRCC), feocromocitomas (PCCs), paraganglioma (PGL) de abdome, tórax ou pescoço e angiomas de retina. Outras manifestações em menor escala são tumores de saco endolinfático (ELST), tumores neuroendócrinos pancreáticos (pNET) ou múltiplos cistos pancreáticos.<sup>6</sup>

O diagnóstico de VHL é feito a partir da análise de presença de pelo menos uma das manifestações descritas acima e uma mutação patogênica no gene *VHL* ou um parente de primeiro grau com VHL, pelo menos dois hemangioblastomas no sistema nervoso central ou pelo menos um hemangioblastoma no sistema nervoso central e uma outra manifestação descrita acima.<sup>5</sup> Em relação ao caso clínico abordado, considerando que haja alteração do gene *VHL* do paciente, a presença de uma massa adrenal, a existência de uma síndrome no histórico familiar e o diagnóstico de hemangioblastoma cerebelar na progênie, levanta-se a hipótese diagnóstica da síndrome de VHL.

Dada a pluralidade da síndrome, não é adotado um sistema tradicional de estadiamento, como o TNM (Tumor, Linfonodo, Metástase) utilizado para muitos cânceres, sendo gerenciada de forma mais individualizada, considerando a localização, tamanho e características específicas de cada tumor. Por exemplo, as massas renais localizadas são abordadas de acordo com a “regra dos 3 cm” na qual se acompanha o tamanho do tumor por meio de imagens de ressonância magnética a fim determinar quando é recomendável realizar a nefrectomia parcial. Essa regra permite melhor identificar um ponto de benefício máximo para o paciente, limitando a chance de desenvolvimento de doença metastática, mas também considerar as ressecções recorrentes e múltiplas ao longo de suas vidas, com subsequente desenvolvimento de insuficiência renal crônica e progressiva.<sup>6</sup> Assim, o paciente em questão deve ser submetido a ressonâncias magnéticas periódicas a fim de acompanhar a evolução das dimensões dos tumores renais e, portanto, determinar medidas de tratamento.

## Aspectos Genéticos da Doença

O gene *VHL* humano, situado na região de 10 kb no braço curto do cromossomo 3 (3p25.3), compreende três éxons: o primeiro cobre os códons 1-113 (nucleotídeos 1-340), o segundo abrange os códons 114-154 (nucleotídeos 341-463) e o terceiro engloba os códons 155-213 (nucleotídeos 464-642), resultando na produção da proteína VHL (pVHL) de 213 aminoácidos. O *VHL* codifica dois produtos proteicos: uma proteína de comprimento total de 30 kDa (p30, 213 aminoácidos) e uma proteína de 19 kDa (p19, 160 aminoácidos). Notavelmente, o gene *VHL*, especialmente a isoforma p19, exhibe conservação ao longo da evolução e está presente em todos os organismos multicelulares investigados até o momento. Ambas as isoformas p30 e p19 foram demonstradas como supressoras da formação de tumores em camundongos nude, além de regular o Fator Induzido por Hipóxia- $\alpha$  (HIF- $\alpha$ ).<sup>8, 9</sup>

A ausência de pVHL (ou a presença de HIF) promove a expressão gênica adaptada à hipóxia relacionada a genes de transportadores de oxigênio, promotores de angiogênese e de metabolismo anaeróbico.<sup>8</sup> Isso é especialmente importante para a tumorigênese porque as células iniciais do câncer precisam superar o déficit de  $O_2$  e nutrientes para conseguirem se proliferar, além de que a maioria dos tumores sólidos possuem áreas de hipóxia.<sup>10</sup>

O espectro de mutações manifesta heterogeneidade, com alterações genéticas dispersas ao longo da maior parte do gene *VHL*. Mutações de sentido incorreto são identificadas em 40% das famílias que apresentam uma mutação germinativa identificada no gene *VHL*. Deleções pequenas (1-18 nucleotídeos), inserções (1-8 nucleotídeos), mutações de sítio de *splicing* e mutações *nonsense*, todas previstas para ocasionar uma proteína truncada, são detectadas em 30% das famílias. Deleções extensas (deleções abrangendo a totalidade do gene) compreendem os 30% restantes das mutações germinativas de *VHL*.<sup>11</sup>

Embora algumas correlações genótipo-fenótipo para a doença de VHL tenham sido estabelecidas, sua complexidade é evidente, como observado em mutações no mesmo códon que resultam em fenótipos variáveis. Dessa forma, fatores adicionais, como o tipo de aminoácido substituído, genes modificadores ou fatores ambientais, podem influenciar o quadro clínico.<sup>8</sup>

Mutações germinativas que conduzem a uma pVHL truncada estão associadas a um risco 40% maior de desenvolvimento de carcinoma de células renais em comparação com pacientes portadores de mutações de sentido incorreto germinativas. Estudos indicam que deleções *VHL* que abrangem o gene regulador de actina *HSPC300* aparentam reduzir o risco de carcinoma de células renais e desenvolvimento de angiomas retinianos. Mutações de sentido incorreto que interferem na integridade estrutural da pVHL apresentam um risco relacionado à idade mais elevado para carcinoma de células renais e hemangioblastomas do que mutações do tipo *nonsense* e *frameshift*.<sup>8</sup>

Deleções *VHL* e mutações truncadas da proteína parecem conferir um risco maior para hemangioblastomas do sistema nervoso central quando comparadas a mutações de sentido incorreto. Deleções germinativas foram associadas a um aumento no risco de angiomas de retina.<sup>8</sup>

De modo geral, mutações germinativas de sentido incorreto no *VHL* conferem um alto risco para o desenvolvimento de feocromocitomas, enquanto a perda da pVHL por meio de deleções extensas ou decaimento mediado por *nonsense* parece ser incompatível com o desenvolvimento de feocromocitomas. Curiosamente, mutações de sentido incorreto que causam alterações de aminoácidos na superfície da pVHL parecem ter um risco maior para feocromocitomas do que mutações de sentido incorreto que ocorrem profundamente na proteína; mutações de sentido incorreto na superfície também parecem ter um risco mais alto para feocromocitomas do que deleções, mutações *nonsense* e *frameshift*.<sup>8</sup>

Pelas características do caso clínico abordado, é menos provável que o paciente tenha *VHL* com deleções extensas ou mutações *nonsense* pela suspeita de feocromocitoma relacionada à massa adrenal ou deleções que abrangem o gene regulador de actina *HSPC300* pela presença de tumores renais difusos.

## Aspectos Psicossociais

O processo de rastreamento de tumores relacionados à síndrome VHL é um processo complexo que demanda cuidados multidisciplinares e vigilância de diversos sistemas orgânicos ao longo de toda a vida. Diferentes membros de uma família podem apresentar um ou vários aspectos da doença, gerando sentimento de impotência e incerteza diante da imprevisibilidade quanto à forma e ao momento em que a doença se manifestará. Neste caso clínico, a morte da mãe com uma síndrome genética desconhecida, possivelmente a mesma que o R.Z. possui, pode significar grande angústia para o paciente diante do desfecho da mãe e das imagináveis manifestações da síndrome, tanto nele quanto nos demais familiares, como no seu irmão. O comprometimento contínuo com diferentes protocolos de triagem médica pode desencadear diversas respostas emocionais, incluindo negação, raiva, medo, tristeza e ansiedade, e pode influenciar a autoimagem, especialmente em crianças, adolescentes e jovens.<sup>12</sup> Um estudo constatou que 40% dos familiares e aproximadamente 50% dos portadores de mutação de *VHL* relataram níveis clinicamente relevantes de angústia relacionada à doença.<sup>13</sup>

A testagem genética se mostra um fator dicotômico para os pacientes, visto que possibilita o diagnóstico precoce de familiares, possibilitando um melhor prognóstico, mas também pode ter conotação negativa pela sua possibilidade de notícias ruins e informações transformadoras da rotina e da condição atual de uma família, podendo levar a decisões de grande impacto como a de não ter filhos. No caso abordado neste relato, por exemplo, a testagem do filho mais novo do paciente, que possui hemangioblastoma

cerebelar, permite que ele possa ser acompanhado e tratado desde o princípio. No entanto, apesar de benéfico para o prognóstico da criança, a concretização do diagnóstico pode gerar um abalo emocional nos pais e na dinâmica familiar. No dia a dia, muitos pacientes, principalmente aqueles com sintomas mais severos, relatam que a doença se faz presente de forma constante, influenciando sua vida, carreira, atividades, potenciais parceiros, finanças e independência. Pacientes e cuidadores demonstram grande preocupação com a estabilidade financeira diante de limitações na carreira devido aos sintomas e à necessidade de se ausentar do trabalho, assim como diante dos gastos médicos.<sup>12</sup>

Além das adversidades intrínsecas à doença, a dificuldade de encontrar profissionais interessados e bem-informados na área e a convivência com preconceitos diante de sua condição de saúde também podem ser fontes de estresse para esses pacientes. A existência de uma rede de apoio é essencial, principalmente àqueles mais jovens, tanto emocionalmente quanto de forma logística durante os tratamentos e rastreamentos, auxiliando nos desafios que acompanham a doença e atenuando o estigma social ao qual os pacientes frequentemente são submetidos.<sup>13</sup>

## Testes Genéticos para identificação de Genes Associados à Doença

A análise do gene *VHL* é recomendada para identificação de mutações quando o paciente atende a pelo menos um dos critérios específicos, que incluem a presença de sintomas clássicos de VHL no paciente ou em parente de primeiro grau; a identificação de uma mutação de linha germinal na família; histórico familiar de carcinoma renal, hemangioblastoma ou feocromocitoma; alta suspeita de doença de VHL pela presença de tumores bilaterais, tumores difusos em um órgão ou um tumor associado à síndrome em um paciente jovem.<sup>8, 11</sup>

Condições individuais, como a presença de hemangioblastoma de retina, também podem ser indicativos para o teste genético, com 30% de chance de associação com a doença de VHL.<sup>8</sup>

Sequenciamento direto é considerado o padrão-ouro para detecção de pequenas mutações de linha germinal no gene *VHL*, mas não é recomendado para identificação de deleções parciais ou totais. Se a análise por *Southern blot* mostrar intensidade do fragmento reduzida, a confirmação de uma deleção grande pode ser alcançada com análise FISH (*fluorescent in situ hybridization*). A combinação de *Southern blot*, FISH e sequenciamento completo do gene demonstra uma taxa de detecção de 100%. Mas também existe a possibilidade de usar PCR *Real Time* como uma alternativa ao *Southern blot* para detecção de rearranjos.<sup>8, 11</sup>

A testagem genética compreende duas etapas: a análise do gene, que inclui sequenciamento completo, análise de deleções e duplicações, e a interpretação da patogenicidade das variantes identificadas. As técnicas atuais podem não detectar todas

as variantes patogênicas possíveis. E a interpretação vai determinar a patogenicidade das variantes identificadas usando as informações disponíveis até o momento. Isso significa que a forma de interpretar deve se atualizar constantemente, já que podem surgir novos dados pertinentes.<sup>14</sup>

Devido à herança autossômica dominante da doença de VHL, crianças de indivíduos afetados têm 50% de chance de herdar o gene. Aproximadamente 80% das pessoas com VHL têm algum parente também afetado. Os 20% restantes possuem uma mutação de novo. Aconselhamento genético e testes são fundamentais para identificar riscos aumentados em parentes de primeiro grau, permitindo a implementação de exames de rastreamento e prevenção adicionais. O diagnóstico na família orienta a testagem dos pais e outros parentes de primeiro grau, determinando quem mais será testado com base nos resultados iniciais.<sup>8, 14</sup>

A realização precoce de testes genéticos é crucial, inclusive para recém-nascidos, devido às manifestações precoces da doença.<sup>14</sup>

Como o paciente do relato atende a dois critérios – presença de sintomas clássicos de VHL no paciente e alta suspeita de VHL por tumores bilaterais – é recomendado que faça a testagem para detecção de mutação *VHL*. Além disso, também é indicado que seu filho – por ter hemangioblastoma cerebelar e parente de primeiro grau com sintomas clássico – e seu irmão – pela síndrome desconhecida da mãe – façam.

## Monitoramento e Prevenção das Manifestações da Doença

Indivíduos portadores de uma variante patogênica ou potencialmente patogênica de *VHL* demandam vigilância para a detecção precoce de tumores associados à síndrome, visando intervenções oportunas. Este acompanhamento é iniciado concomitantemente ao diagnóstico.<sup>14</sup>

Devido à raridade da doença, as diretrizes são fundamentadas em estudos observacionais e opiniões de especialistas. Pode ocorrer divergência nos detalhes, como a idade de início, a frequência e a modalidade do acompanhamento. Em geral, aderir às recomendações da *VHL Alliance*, uma organização de pacientes que incorpora a expertise de um extenso grupo de clínicos especializados na doença de von Hippel-Lindau, é preconizado.<sup>15</sup>

O monitoramento de pacientes com diagnóstico de VHL segue as orientações a seguir:<sup>15</sup>

- Exame físico: anualmente a partir de 1 ano de idade;
- Aferição da pressão arterial e do pulso como rastreamento da feocromocitoma e paragangliomas: anualmente a partir dos 2 anos de idade;
- Exame de dilatação da pupila como rastreamento para hemangioblastoma de retina: a cada 6 a 12 meses antes de completar um ano até os 30 anos e anualmente a partir dos 30 anos;

- Medição de metanefrinas como rastreamento de feocromocitomas e paragangliomas: anualmente dos 5 anos até os 65 e depois interromper;
- Ressonância magnética do encéfalo e de medula espinal com ou sem contraste como rastreamento de hemangioblastomas de sistema nervoso central: a cada 2 anos dos 11 aos 65 anos e depois interromper;
- Audiograma como rastreamento de tumores de saco endolinfático: a cada 2 anos dos 11 anos até os 65 anos;
- Ressonância magnética de abdome com ou sem contraste como rastreamento para carcinomas renais, feocromocitomas, paragangliomas, tumores neuroendócrinos e cistos pancreáticos: a cada 2 anos dos 15 aos 65 anos;
- Ressonância magnética do canal auditivo interno como rastreamento de tumores do saco endolinfático: uma vez aos 15 anos.

Recomenda-se interromper o monitoramento da maioria das condições em indivíduos com mais de 65 anos que nunca manifestaram a doença, exceto por exames físicos e avaliações oftalmológicas. Adicionalmente, caso não haja hemangioblastomas do sistema nervoso central, o acompanhamento deve prosseguir a cada 2 anos. Se houver hemangioblastomas associados a aumento no tamanho ou sintomas, exames de imagem devem ser realizados anualmente, se possível.<sup>15</sup>

Tumores renais identificados em ressonância magnética com menos de 3 centímetros requerem repetição a cada 3-6 meses para avaliar a estabilidade. Uma vez confirmada após 3 exames consecutivos, considera-se aumentar o intervalo para exames bienais. Tumores com mais de 3 centímetros exigem encaminhamento para urologista, preferencialmente familiarizado com a doença, e recomenda-se abordagens que poupem a maior quantidade possível de néfrons, como nefrectomias parciais, crioterapia e ablação por radiofrequência.<sup>15, 16</sup>

Uma alternativa para acompanhamento de pacientes com carcinomas renais menores que 3 centímetros com crescimento acelerado (crescimento maior que 5 milímetros por ano) é o uso de Belzutifan, uma droga que inibe o Fator Induzido por Hipóxia-2 $\alpha$ , que é uma proteína regulada pela via do *VHL*. Para os pacientes com a condição previamente citada, esse medicamento é efetivo e pode ser usado para possivelmente adiar ou evitar intervenções cirúrgicas em decorrência dos carcinomas renais.<sup>16</sup>

Pelas informações disponíveis para o paciente R.Z., se for confirmado o diagnóstico de *VHL*, recomendam-se as seguintes formas de monitoramento: exame físico anualmente, aferição da pressão arterial e do pulso anualmente, exame de dilatação da pupila anualmente, medição das metanefrinas anualmente, ressonância magnética do encéfalo, da medula espinal e do abdome com ou sem contraste a cada dois anos, audiograma a cada dois anos. Os tumores renais difusos deverão ser acompanhados de acordo com o tamanho da maior massa identificada em exame de imagem, se for menor que 3 cm é necessário repetir a ressonância

magnética a cada 3 a 6 meses, avaliando o crescimento ou estabilidade dos tumores. Se alguma das massas for maior que três centímetros o paciente deve ser encaminhado para urologista para prosseguir com o acompanhamento.<sup>15, 16</sup>

Considerando que o filho do paciente já apresenta uma das manifestações mais determinantes de VHL, o hemangioblastoma cerebelar, pode ser feito o rastreamento para as demais manifestações da doença, já que um dos critérios diagnósticos pode ser o aparecimento de outro hemangioblastoma de sistema nervoso central ou de outro tumor relacionado à síndrome como feocromocitomas, paragangliomas etc. Considerando que ele tem 3 anos, ele precisaria fazer exames físicos anualmente, aferição da pressão e do pulso anualmente e exame de dilatação da pupila a cada 6 a 12 meses. Esses procedimentos vão proceder de forma contínua até os 5 anos, quando ele também precisará ser submetido à quantificação de metanefrinas anualmente.<sup>15, 16</sup>

Existe uma proposta de protocolo de monitoramento focado no rastreamento de tumores relacionados a VHL que foca em pacientes pediátricos. Ela difere do protocolo estabelecido pela *VHL Alliance* devido aos seguintes pontos: as metanefrinas começam a serem medidas a partir dos 2 anos de idade anualmente; audiogramas começam a ser realizados a partir dos 5 anos bianualmente; ressonância magnética do encéfalo a partir dos 8 anos bianualmente; ressonância magnética do abdome a partir dos 10 anos anualmente.<sup>17</sup>

## CONCLUSÃO

Diante da intrincada natureza e relevância da Síndrome de von Hippel-Lindau, é indubitável que uma perspectiva integrada é essencial para lidar com os diversos aspectos técnicos e emocionais envolvidos. A análise detalhada das características clínicas, histórico familiar e elementos genéticos é fundamental para detectar precocemente casos suspeitos de câncer, contribuindo assim para um diagnóstico inicial e um prognóstico mais promissor.

O uso da ferramenta *QCancer* mostrou-se pouco eficiente para a análise do caso clínico, já que não abordava todos os sintomas apresentados pelo paciente. Mesmo assim, a tabela gerada pela plataforma informava que R.Z. apresentava maior risco para câncer do trato renal, o que é condizente com a realidade já que ele apresenta tumores renais difusos. O uso da ferramenta *Invitae* para a construção do heredograma auxilia na identificação de sintomas ou diagnósticos de outros familiares e como essas informações podem estar relacionadas com o paciente em foco, ajudando na formulação de hipóteses diagnósticas.

Como o paciente não possui hemangioblastoma de sistema nervoso central em associação com os tumores renais difusos, além de apresentar o provável diagnóstico de feocromocitoma, não é possível fechar o diagnóstico de VHL sem que seja feito um teste genético que confirme a mutação de *VHL*.

O acompanhamento médico contínuo, incluindo exames de rastreamento e avaliações genéticas, desempenha papel crucial ao auxiliar o paciente e a sua família na tomada de decisões esclarecidas sobre tratamento e medidas preventivas mais adequadas. Além disso, é imperativo reconhecer o impacto psicossocial significativo do diagnóstico e avaliação de risco, enfatizando a importância de fornecer apoio psicológico, informações precisas e um ambiente compreensivo para ajudar os pacientes e seus entes queridos a enfrentarem as preocupações e decisões desafiadoras.

## POTENCIAL CONFLITO DE INTERESSES

Não há conflito de interesses envolvido na pesquisa em questão.

## VINCULAÇÃO ACADÊMICA

Esta pesquisa tem vinculação com a Universidade Federal do Espírito Santo.

## REFERÊNCIAS

1. Victorio MC. Manuais MSD edição para profissionais [Internet]. Doença de von Hippel-Lindau (VHL) - Pediatria - Manuais MSD edição para profissionais; 2 ago 2021 [cited 2023 Dec 12]. Available from: <https://www.msmanuals.com/pt-br/profissional/pediatria/s%C3%ADndromes-neurocut%C3%A2neas/doen%C3%A7a-de-von-hippel-lindau-vhl>
2. Ben-Skowronek, Iwona e Sylwia Kozaczuk. "Síndrome de Von Hippel-Lindau". *Pesquisa Hormonal em Pediatria*, vol. 84, não. 3, 2015, pp. 145–152, doi.org/10.1159/000431323.
3. Qcancer [Internet]. ClinRisk: Qcancer ® risk calculator. United Kingdom (2013 Jan). [cited 2023 Dec 6]. Available from: <https://www.qcancer.org/>.
4. Family History Tool [Internet]. Invitae. [cited 2023 Dec 12]. available from: <https://familyhistory.invitae.com/>
5. Chittiboina P, Lonser RR. Von Hippel–Lindau disease. Handbook of clinical neurology [Internet]. 2015;132:139–56. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5121930/>
6. Nccn.org. 2020. Available from: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/kidney.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/kidney.pdf)
7. Louise M Binderup M, Smerdel M, Borgwadt L, Beck Nielsen SS, Madsen MG, Møller HU, et al. von Hippel-Lindau disease: Updated guideline for diagnosis and surveillance. *European Journal of Medical Genetics* [Internet]. 2022 Aug 1 [cited 2022 Sep 16];65(8):104538. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35709961/>
8. Nordstrom-O'Brien M, van der Luijt RB, van Rooijen E, van den Ouweland AM, Majoor-Krakauer DF, Lolkema MP, van Brussel A, Voest EE, Giles RH. Genetic analysis of von Hippel-Lindau disease. *Hum Mutat*. 2010 May;31(5):521-37. doi: 10.1002/humu.21219. PMID: 20151405.
9. Varshney N, Kebede AA, Owusu-Dapaah H, Lather J, Kaushik M, Bhullar JS. A Review of Von Hippel-Lindau Syndrome. *J Kidney Cancer VHL*. 2017 Aug 2;4(3):20-29. doi: 10.15586/jkcvhl.2017.88. PMID: 28785532; PMCID: PMC5541202.

10. Mabeesh NJ, Amir S. Hypoxia-inducible factor (HIF) in human tumorigenesis. *Histol Histopathol*. 2007 May;22(5):559-72. doi: 10.14670/HH-22.559. PMID: 17330811.
11. Maher ER. Von Hippel-Lindau disease. *Curr Mol Med*. 2004 Dec;4(8):833-42. doi: 10.2174/1566524043359827. PMID: 15579030.
12. Kasparian NA, Rutstein AN, Sansom-Daly UM, Shab Mireskandari, Tyler J, Duffy J, et al. Through the looking glass: an exploratory study of the lived experiences and unmet needs of families affected by Von Hippel-Lindau disease. *European Journal of Human Genetics*. 2015 Jan 1;23(1):34-40.
13. Lammens C, Bleiker E, Verhoef S, Hes F, Ausems M, Majoor-Krakauer D, et al. Psychosocial impact of Von Hippel-Lindau disease: levels and sources of distress. *Clinical Genetics*. 2010 May;77(5):483-91.
14. Jonasch E, Saporito D. Gene test interpretation: VHL (17 Aug 2023) [Internet]. In: UpToDate. Alphen aan den Rijn: Wolters Kluwer; c2023 [cited 2023 Dec 12]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/gene-test-interpretation-vhl>.
15. VHL Alliance. VHLA Suggested Active Surveillance Guidelines (24 Apr 2020) [Internet]. In: VHL Alliance. [cited 2023 Dec 12]. Available from: <https://www.vhl.org/storage/2023/08/VHL-Active-Surveillance-Guidelines-VHL-Alliance.pdf>.
16. Plon SE, Jonasch E. Clinical features, diagnosis, and management of von Hippel-Lindau disease (12 Jun 2022) [Internet]. In: UpToDate. Alphen aan den Rijn: Wolters Kluwer; c2023 [cited 2023 Dec 13]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/clinical-features-diagnosis-and-management-of-von-hippel-lindau-disease>.
17. Rednam SP, Erez A, Druker H, Janeway KA, Kamihara J, Kohlmann WK, Nathanson KL, States LJ, Tomlinson GE, Villani A, Voss SD, Schiffman JD, Wasserman JD. Von Hippel-Lindau and Hereditary Pheochromocytoma/Paraganglioma Syndromes: Clinical Features, Genetics, and Surveillance Recommendations in Childhood. *Clin Cancer Res*. 2017 Jun 15;23(12):e68-e75. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-17-0547. PMID: 28620007.