



Artículo Revisión

DOENÇA DE VON HIPPEL-LINDAU

Maranha L.¹, Da Silva L.², Araújo J.³

RESUMO:

A doença de von Hippel-Lindau, homenagem ao dr. Eugenvon Hippel e ao dr. Arvid Lindau, que descreveram angiomas de retina e de sistema nervoso central (SNC) respectivamente, é uma doença genética relativamente rara (1 caso em cada 39 mil pessoas) que se manifesta com múltiplos tumores sistêmicos. Não há diferença entre os sexos, e a expectativa de vida é de cerca de 50 anos de idade. Hemangioblastoma é o tumor de SNC típico dessa doença e, junto com o carcinoma renal, são as maiores causas de mortalidade. Esse trabalho revisa alguns aspectos clínicos, fisiopatológicos, epidemiológicos, cirúrgicos e genéticos da síndrome, baseado em grandes séries e produções da literatura mundial.

Palavras-Chave: Von Hippel-Lindau; hemangioblastoma; doenças neurocutâneas

1. Neurocirurgiã pelo Hospital de Clínicas – Universidade Federal do Paraná (HC-UFPR); Fellow de Neurorradiologia Intervencionista no Hospital Universitário Cajuru – Pontifícia Universidade Católica do Paraná (PUC-PR)
2. Neurocirurgião do HC-UFPR
3. Chefe do Serviço de Neurocirurgia do HC-UFPR

Serviço de Neurocirurgia - Hospital de Clínicas
Universidade Federal do Paraná
Curitiba - PR



SUMMARY:

The von Hippel-Lindau, tribute to dr. Eugen von Hippel and dr. Arvid Lindau that described retinal angiomas and central nervous system (CNS), respectively, is a relatively rare genetic disease (1 case in every 39 million people) that manifests with multiple systemic tumors. There is no difference between genders, and life expectancy is about 50 years old. Hemangioblastoma is the typical tumor of CNS in this disease, and with renal carcinoma are the major causes of mortality. This paper reviews some clinical, pathophysiological, epidemiological, surgical and genetic syndrome aspects, based in large series and productions of world literature.

Keywords: Von Hippel-Lindau; hemangioblastoma; neurocutaneous diseases

A doença de von Hippel-Lindau (VHL) é uma síndrome multitumor autossômica dominante hereditária, incomum, causada por alterações na linha germinativa do gene VHL.^{1,2,3,4,5,6}

Ela faz parte de um grupo de doenças neurocutâneas, que são síndromes congênitas ou adquiridas com muitos fatores em comum. Entre eles, está a transmissão hereditária, o envolvimento de órgãos originados do ectoderma (sistema nervoso, globo ocular, retina e pele), a evolução lenta das lesões em infância e adolescência e a predisposição à transformação maligna fatal.¹

As lesões mais comuns na doença de VHL incluem hemangioblastomas (HBs) no SNC e retina, carcinoma de células claras renais, feocromocitoma, tumores neuroendócrinos do pâncreas, cistoadenomasepididimais, tumores endolinfáticos e carcinóides, e múltiplos cistos em rins, pâncreas e epidídimos.^{3,4} Comparados com casos esporádicos dos mesmos tumores, na doença de VHL eles aparecem em idade mais precoce e em associações.^{3,7,8}

O gene VHL, localizado no cromossomo 3p25-26, foi clonado recentemente e identificado como gene supressor de tumor.^{2,3,4,5,9,10,11} A base da



oncogênese dessa doença é a perda da função do gene VHL, ou mutações que inativam ambos os seus alelos ou cópias desse gene.^{5,9,12,13,14} O produto dele, pVHL, é conhecidamente um componente da ubiquitina-ligase E3, enzima que exerce regulação negativa da atividade de transcrição de certos genes para o crescimento e ciclo celulares.^{12,15,16,17} A principal função da pVHL, especificamente, é a regulação negativa dos RNA mensageiros (RNAm) dos fatores hipóxia-induzíveis, para a destruição na presença de oxigênio.

Entre esses fatores, está incluído o RNAm do fator de crescimento endotelial vascular (vascular endothelial growth factor- VEGF).^{3,13,15} A hipervascularização vista histologicamente deve-se, portanto, à superexpressão de VEGF.

Foram identificados 6 genes alvos da ação da pVHL: ciclina D1, subunidade alfa-1 do colágeno VIII, integrina beta-8, precursor da glicoproteína CD59, divisãocelular da proteínaquinase 6 e interleucina 6 precursorado interferon beta-2.¹⁷

A tumorigênese em SNC na doença de VHL pode ser explicada pela coexpressão de eritropoetina e de seu receptor por células angioblásticas, em que houve deficiência no gene VHL. Nesse caso, os angioblastos são capazes de se diferenciar em células vermelhas via

formação de ilhas sangüíneas, com hematopoiese extramedular.¹⁸

Diferentes mutações no gene VHL conferem diferentes riscos específicos de câncer. Contudo, o papel preciso da pVHL de desenvolver somente alguns tipos específicos de tumores ainda não é completamente compreendido. Estudos com bases moleculares sugerem ainda que haja alguns outros fatores, incluindo exposição ambiental, para iniciar e desenvolver a formação de tumores na síndrome de VHL.¹² Uma diferença significativa na freqüência dos tipos de mutações do gene VHL foi notada entre as famílias afetadas, e são denominadas correlações genótipo-fenótipo.^{3,11,17,19,20,21}

Todo esse conhecimento obtido em inúmeros estudos moleculares está abrindo o caminho para o desenvolvimento de novas drogas inibidoras dos fatores hipóxia-induzíveis e/ou dos alvos da pVHL, possivelmente um tratamento atrativo não só para a doença de VHL mas também para carcinomas de células renais esporádicos e outros cânceres com alterações genéticas semelhantes.^{16,21,22}

Os testes genéticos têm um importante papel na detecção precoce da doença de VHL, tanto em pacientes assintomáticos sem o diagnóstico prévio (screening de membros de famílias com a síndrome) como nos previamente diagnosticados e tratados



(acompanhamento para potenciais recidivas).^{14,22,23,24}

O tratamento dos HBs de SNC nessa síndrome é cirúrgico, e a literatura reporta um desfecho favorável em geral.^{10,22,23,25,26,27,28} A experiência mostra que menores índices de morbimortalidade são obtidos quando a estratégia de cirurgia é aplicada às lesões sintomáticas e estendida também às assintomáticas mas que exibiam progressão radiológica, antes que ocorresse um déficit neurológico significativo – os quais são frequentemente irreversíveis.^{25,26,27,28} O prognóstico, inclusive a longo prazo, pode ser excelente, mas fica entendido que um screening clínico-imagenológico se faz necessário nesses pacientes, devido ao grande risco de desenvolverem recidivas.^{14,22,27,29,30} Além do que, o tratamento dos HBs é somente uma parte do complexo processo terapêutico da síndrome.^{10,14}

O delineamento das características dos HBs de SNC na doença de VHL deve-se muito a grandes relatos de séries, em centros de referência. O grupo do Instituto Nacional de Saúde de Bethesda, nos EUA, possui uma grande experiência no assunto. Em 2003, levantou dados de 160 pacientes com total de 655 HBs de SNC.³¹ Desses, 331 localizavam-se em medula espinhal, sendo que 96% deles em sua face posterior; 250 eram HBs de cerebelo; 64 estavam localizados no tronco encefálico (todos em bulbo); e 10 eram supratentoriais.

Siringomielia foi o achado mais prevalente, em 95% dos HBs de medula espinhal sintomáticos.³¹

Outra conclusão importante desse levantamento clínico-epidemiológico foi o de que os HBs císticos têm uma chance significativamente maior que os não císticos de se tornarem sintomáticos e, assim, passarem a ter indicação cirúrgica.²⁷ De um total de 29 HBs sintomáticos em cerebelo, 21 (72%), eram císticos. Os de mesma localização, porém assintomáticos, eram císticos em apenas 13% dos casos (28 de um total de 221). No tronco encefálico, 9 HBs que apresentavam sintomas eram císticos, de um total de 12 (75%). Já entre os assintomáticos, apenas 4 de 52 (8%) eram císticos.²⁷

O mesmo Instituto Nacional de Saúde de Bethesda realizou novas pesquisas com os mesmos pacientes, uma delas sendo comparados os resultados cirúrgicos de HBs da face ventral da medula espinhal (cirurgias por acesso via anterior: corpectomia e artrodese) versus acesso posterior (laminectomia e mielotomia).⁹ Foram 8 pacientes com 9 HBs (5 cervicais e 4 torácicos). Tanto o resultado imediato como em longo prazo foram melhores para as ressecções com acesso via anterior. Mesmo assim, os HBs de medula localizam-se via de regra na face dorsal, e os resultados dependem da experiência do neurocirurgião.⁹



Mais um estudo de Bethesda²⁵ concluiu que os HBs de raízes de nervos lombossacrais podem ser removidos com segurança na maioria dos pacientes com doença de VHL. Geralmente, os HBs lombossacrais devem ser ressecados apenas quando se tornam sintomáticos, pois é necessário o sacrifício do nervo do qual o HB se originou para possibilitar a ressecção completa.²⁵

Outra pesquisa de grande importância para o delineamento da doença foi o da Universidade de Shanghai,²⁴ com 47 membros de 4 gerações de uma família com doença de VHL, e que provou o diagnóstico em 18 pacientes. Neles, as lesões mais comuns foram: carcinoma de células renais (56%), HB de SNC (50%), múltiplos cistos pancreáticos (39%), e angiomas na retina (28%).²⁴

A incidência proporcional de HBs de SNC no Hospital Manuel Ascunce

Domenech, em Cuba,²⁷ foi de 83% de lesões císticas e de 17% sólidas, entre 92 pacientes. A média de idade foi de 41 anos e não houve mortalidade cirúrgica.²⁷

A Universidade de John Hopkins²² levantou dados de 40 pacientes com HBs de SNC por 26 anos, chegando aos seguintes resultados: 25 eram casos esporádicos (62%) e 15 possuíam a doença de VHL (38%). Foram realizados 66 procedimentos cirúrgicos, sendo 12 pacientes reoperados múltiplas vezes. Do total, 10 pacientes (25%) possuíam HB(s) em medula espinhal, e 8 (5%) possuíam HBs múltiplos.²²

O tratamento da doença de VHL é complexo, multidisciplinar e ainda há muito campo a ser pesquisado. Estudos vêm sendo feitos e prometem mudar a história natural da doença, principalmente na área da terapia gênica e das neurociências.

REFERÊNCIAS:

1. Dahan D, Fenichel GM, El-Said R. Neurocutaneous syndromes. *Adolesc Med*. 2002 Oct; 13(3):495-509.
2. Richard S, Giraud S, Beroud C, Caron J, Penfornis F, Baudin E et al. Von Hippel-Lindau disease: recent genetic progress and patient management. *Francophone StudyGroup of von Hippel-Lindau Disease (GEFVH)*. *Ann Endocrinol (Paris)* 1998; 59(6):452-8.
3. Sano T, Horiguchi H. Von Hippel-Lindau disease. *Microsc Res Tech*. 2003 Feb 1;60(2):159-64.

4. Singh AD, Shields CL, Shields JA. Von Hippel-Lindau disease. *Surv Ophthalmology* 2001 Sep-Oct; 46(2):117-42.
5. Sobottka SB, Frank S, Hampl M, Schackert HK, Schackert G. Multiple intracerebral haemangioblastomas in identical twins with von Hippel-Lindau disease – a clinical and molecular study. *Acta Neurochir (Wien)* 1998; 140(3): 281-5.
6. Wysocka B, Welnicka-Jaskiewicz M, Matuszewska K, Sloniewski O, Jassem J, Izycka-Swieszewska E et al. The occurrence of cerebellar hemangioblastoma in numerous first degree relatives with von Hippel-Lindau disease. *Folia Neuropathol.* 1999; 37(3): 175-8.
7. Boughey AM, Fletcher NA, Harding AE. Central nervous system haemangioblastoma: a clinical and genetic study of 52 cases. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry.* 1990 Aug; 53(8):644-8.
8. Hemminki K, Li X, Collins VP. A population-based study of familial central nervous system hemangioblastomas. *Neuroepidemiology* 2001 Oct; 20(4):257-61.
9. Pluta RM, Iuliano B, DeVroom HL, Nguyen T, Oldfield EH. Comparison of anterior and posterior surgical approaches in the treatment of ventral spinal hemangioblastomas in patients with von Hippel-Lindau disease. *Journal of Neurosurgery* 2003 Jan; 98(1):117-24.
10. Smrcka M, Smrcka V. Central nervous system hemangioblastoma: its role in von Hippel-Lindau disease. *BratisLekListy* 2000; 101(9):503-6.
11. Wait SD, Vortmeyer AO, Lonser RR, Chang DT, Finn MA, Bhowmick DA et al. Somatic mutations in VHL germline deletion kindred correlate with mild phenotype. *Ann Neurol.* 2004 Feb;55(2):236-40.
12. Iida K, Okimura Y, Takahashi K, Inomata S, Iguchi G, Kaji H et al. A variety of phenotype with R161Q germline mutation of the von Hippel-Lindau tumor suppressor gene in Japanese kindred. *Int J Mol Med.* 2004 Mar; 13(3):401-4
13. Iliopolous O, Levy AP, Jiang C, Kaelin WG Jr, Goldberg MA. Negative regulation of hypoxia-inducible genes by the von Hippel-Lindau protein. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1996 Oct 1;93(20):10595-9.
14. Wierzba-Bobrowicz T, Schmidt-Sidor B, Szpak GM, Lechowicz W, Gorski R, Jagielski J et al. Haemangioblastoma of the posterior cranial fossa: clinico-neuropathological study. *Folia Neuropathol.* 2003; 41(4):245-9.
15. Kondo K, Kaelin WG Jr. The von Hippel-Lindau tumor suppressor



- gene. *Exp Cell Res.* 2001 Mar 10; 264(1):117-25.
16. Richard S; French VHL Study Group - von Hippel-Lindau disease: recent advances and therapeutic perspectives. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2003 Apr;3(2):215-33.
17. Zatyka M, da Silva NF, Clifford SC, Morris MR, Wiesener MS, Eckardt KU et al. Identification of cyclin D1 and other novel targets for the von Hippel-Lindau tumor suppressor gene by expression array analysis and investigation of cyclin D1 genotype as a modifier in von Hippel-Lindau disease. *Cancer Res.* 2002 Jul 1; 62(13):3803-11.
18. Vortmeyer AO, Frank S, Jeong SY, Yuan K, Ikejiri B, Lee YS et al. Developmental arrest of angioblastic lineage initiates tumorigenesis in von Hippel-Lindau disease. *Cancer Res.* 2003 Nov 1;63(21):7051-5.
19. Hes F, Zewald R, Peeters T, Sijmons R, Links T, Verheij J et al. Genotype-phenotype correlations in families with deletions in the von Hippel-Lindau (VHL) gene. *Hum Genet.* 2000 Apr; 106(4):425-31.
20. Miyagawa Y, Nakazawa M, Noda Y, Ito S, Ohguro H. Von Hippel-Lindau disease type 2A in a family with a duplicated 21-base-pair in-frame insertion mutation in the VHL gene. *GraefesArchClinExpOphthalmol.* 2003 Mar;241(3):241-4.
21. Sims KB. Von Hippel-Lindau disease: gene to bedside. *Curr Opin Neurol.* 2001 Dec;14(6):695-703.
22. Conway JE, Chou D, Clatterbuck RE, Brem H, Long DM, Rigamonti D. Hemangioblastomas of the central nervous system in von Hippel-Lindau syndrome and sporadic disease. *Neurosurgery* 2001 Jan; 48(1):55-62; discussion 62-3.
23. Neumann HP, Eggert HR, Scheremet R, Schumacher M, Mohadjer M, Wakhloo AK et al. J Central nervous system in lesions in von Hippel-Lindau syndrome. *Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* 1992 Oct; 55(10):898-901.
24. Zhang J, Huang YR, Wang JD, Fan XD. Familial and genetic study in a large chinese kindred with von Hippel-Lindau disease and gene mutation analysis. *Zhonghua Yi XueWichuanXueZaZhi.* 2004 Feb;21(1):5-9.
25. Lonser RR, Wait SD, Butman JA, Vortmeyer AO, Walther MM, Governale LS et al. Surgical management of lumbosacral nerve root hemangioblastomas in von Hippel-Lindau syndrome. *Journal of Neurosurgery* 2003 Jul; 99(1 Suppl):64-9.
26. Van Velthoven V, Reinacher PC, Klisch J, Neumann HP, Glasker S. Treatment of intramedullary hemangioblastomas, with special attention to von Hippel-



Lindau disease. Neurosurgery 2003 Dec;53(6):1306-13; discussion 1313.

Lindau (VHL) disease. Neth J Med. 2001 Nov; 59(5):225-34.



27. Vega-Basulto S, Silva-Adan S, Penones-Montero R, Mosqueda-Betancourt G. Hemangioblastomas of the central nervous system in Camaguey (Cuba). Rev Neurol. 2002 Sep 16-30;35(6):512-6

30. Neumann HP, Eggert HR, Weigel K, Friedburg H, Wistler OD, Schollmeyer P. Hemangioblastomas of the central nervous system. A 10-year study with special reference to von Hippel-Lindau syndrome. Journal of Neurosurgery 1989 Jan;70(1): 24-30.

28. Weil RJ, Lonser RR, DeVroom HL, Wanebo JE, Oldfield EH. Surgical management of brainstem hemangioblastomas in patients with von Hippel-Lindau disease. J Neurosurg. 2003 Jan; 98(1):95-105.

31. Wanebo JE, Lonser RR, Glenn GM, Oldfield EH. The natural history of hemangioblastomas of the central nervous system in patients with von Hippel-Lindau disease. Journal of Neurosurgery 2003 Jan; 98(1):82-94.

29. Hes FJ, van der Luijt RB, Lips CJ. Clinical Management of Von Hippel-

Correspondencia:

Luana Antunes Maranhã Gatto
E-mail: luanamaranha@yahoo.com.br

Recibido: 24/11/2014

Aprobado: 18/12/2014

Conflictos de intereses:

El autor declara no presentar conflictos de intereses