

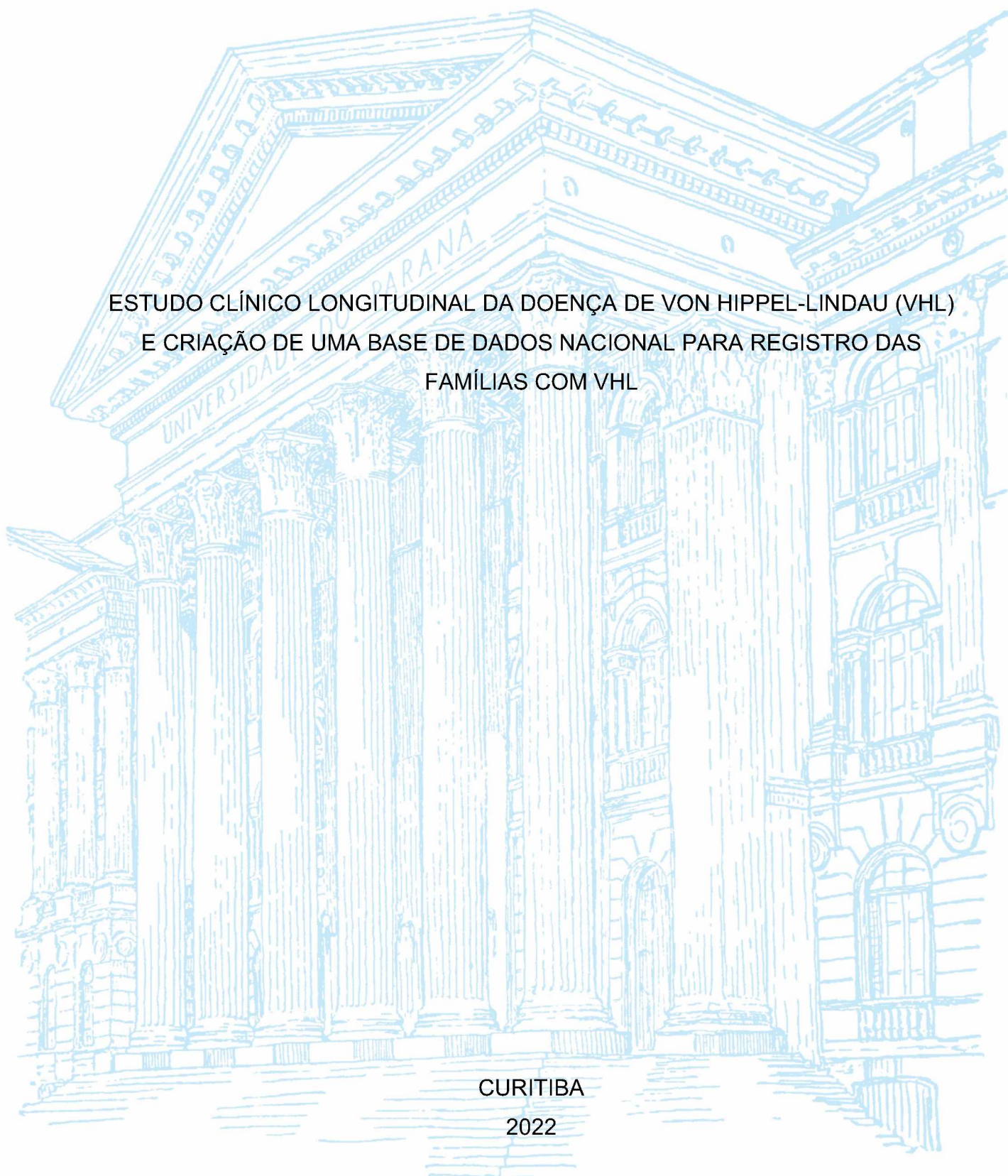
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

TABATHA NAKAKOGUE DALLAGNOL

ESTUDO CLÍNICO LONGITUDINAL DA DOENÇA DE VON HIPPEL-LINDAU (VHL)
E CRIAÇÃO DE UMA BASE DE DADOS NACIONAL PARA REGISTRO DAS
FAMÍLIAS COM VHL

CURITIBA

2022



TABATHA NAKAKOGUE DALLAGNOL

ESTUDO CLÍNICO LONGITUDINAL DA DOENÇA DE VON HIPPEL-LINDAU (VHL)
E CRIAÇÃO DE UMA BASE DE DADOS NACIONAL PARA REGISTRO DAS
FAMÍLIAS COM VHL

Dissertação apresentada ao curso de Pós-Graduação em Medicina Interna e Ciências da Saúde, Setor de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Paraná, como requisito parcial à obtenção do título de mestre em Medicina Interna.

Orientador: Prof. Dr. Odery Ramos Júnior
Coorientador: Prof Dr. José Cláudio Casali da Rocha

CURITIBA

2022

D144 Dallagnol, Tabatha Nakakogue
Estudo clínico longitudinal da Doença de Von Hippel-Lindau (VHL) e criação de uma base de dados nacional para registro das famílias com VHL [recurso eletrônico] / Tabatha Nakakogue Dallagnol. – Curitiba, 2022.

Dissertação (mestrado) – Programa de Pós-Graduação em Medicina Interna e Ciências da Saúde. Setor de Ciências da Saúde. Universidade Federal do Paraná.
Orientador: Prof. Dr. Odery Ramos Júnior
Coorientador: Prof. Dr. José Cláudio Casali da Rocha

1. Doença de von Hippel-Lindau. 2. Banco de dados.
3. Genótipo. 4. Fenótipo. I. Ramos Júnior, Odery. II. Rocha, José Cláudio Casali da. III. Programa de Pós-Graduação em Medicina Interna e Ciências da Saúde. Setor de Ciências da Saúde. Universidade Federal do Paraná. IV. Título.

NLM: QS 677



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
SETOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO MEDICINA INTERNA E
CIÊNCIAS DA SAÚDE - 40001018012P1

TERMO DE APROVAÇÃO

Os membros da Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação MEDICINA INTERNA E CIÊNCIAS DA SAÚDE da Universidade Federal do Paraná foram convocados para realizar a arguição da dissertação de Mestrado de **TABATHA NAKAKOGUE DALLAGNOL** intitulada: " ESTUDO CLÍNICO LONGITUDINAL DA DOENÇA DE VON HIPPEL-LINDAU (VHL) E CRIAÇÃO DE UMA BASE DE DADOS NACIONAL PARA REGISTRO DAS FAMÍLIAS COM VHL.", sob orientação do Prof. Me. **ODERY RAMOS JUNIOR**, que após terem inquirido a aluna e realizada a avaliação do trabalho, são de parecer pela sua **APROVAÇÃO** no rito de defesa.

A outorga do título de mestra está sujeita à homologação pelo colegiado, ao atendimento de todas as indicações e correções solicitadas pela banca e ao pleno atendimento das demandas regimentais do Programa de Pós-Graduação.

Curitiba, 18 de Março de 2022.

Assinatura Eletrônica

18/03/2022 20:39:33.0

ODERY RAMOS JUNIOR

Presidente da Banca Examinadora

Assinatura Eletrônica

19/03/2022 18:24:53.0

SERGIO LUNARDON PADILHA

Avaliador Interno (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ)

Assinatura Eletrônica

18/03/2022 12:13:52.0

JEANINE MARIE NARDIN

Avaliador Externo (HOSPITAL ERASTO GAERTNER)

Ao Camilo, cujo amor simples é privilégio meu.

AGRADECIMENTOS

Um projeto sempre se completa carregado de pequenas grandes dívidas com pessoas que foram fundamentais nas sugestões de caminhos, revisão, proposição de ideias e paciência.

Vou começar agradecendo a meus pais, por sempre incentivarem novos desafios e pela entrega de amor incondicional que eu aprendi com vocês. Obrigada por serem persistentemente presentes e terem me ensinado tanto, cada um a seu modo - meu pai com as múltiplas demonstrações de afeto na resolução dos problemas diários e minha mãe, minha primeira leitora, minha retaguarda e para quem eu devo praticamente tudo que sou.

Agradeço aos meus irmãos – Mila e Beto – todo o nosso tempo compartilhado, já que o olhar leal de verdadeiros amigos é essencial para nos tornamos e aceitarmos quem somos. Eles já sabem, mas às vezes a rotina nos deixa distraídos e precisamos sempre reforçar: sou muito grata em dividirmos a vida juntos.

Este trabalho, em especial, só foi possível graças ao voto de confiança do Professor Odery Ramos Júnior, que embarcou comigo nessa ideia e somou toda sua experiência acadêmica como orientador. Na coorientação, e não poderia ser diferente, está o Professor José Cláudio Casali da Rocha, que compartilhou conosco não apenas sua coorte de pacientes, mas seu projeto de vida. Espero ter correspondido à altura frente a estes dois grandes mestres que estiveram comigo nesses anos e certa de que teremos muito trabalho juntos pela frente.

Não poderia ainda esquecer de tornar pública minha gratidão ao Eduardo da Cás, parceiro das coletas e comunicação com as famílias e que iniciou nosso projeto como acadêmico e finaliza como residente em Genética. À Milena Kozonoe, nossa patologista, que aceitou em tempo recorde revisar as lâminas e blocos dos pacientes, possibilitando uma nova perspectiva ao nosso projeto. Além dessas contribuições diretas, preciso incluir um agradecimento à Andressa Schuta, que segurou todas as pendências nas minhas agendas da Oncologia, permitindo que eu tivesse um período dedicado ao mestrado, e à Larissa Rengel, cuja companhia nas reuniões e aulas tornou essa caminhada muito mais divertida. Amigos são realmente presentes da vida.

Devo agradecer ainda aos auxílios técnicos do Bryan junto às minhas dúvidas burocráticas no Programa da Medicina Interna, à Mauren, que prontamente revisou

nossa escrita, e à equipe do Comitê de Ética do Hospital Erasto Gaertner, que garantiram um processo científico seguro aos pacientes.

Claramente preciso estender tais agradecimentos a todos os pacientes e familiares que aceitaram participar do estudo, compartilharam seu tempo conosco e, principalmente, acreditaram nos objetivos do projeto.

Finalmente, preciso agradecer ao Camilo, meu esposo e pessoa preferida no mundo, cujo amor me revolucionou. Ele compartilha comigo as pequenas alegrias da vida adulta e as imensas também. Ele foi, e é, não apenas meu abraço nos momentos de dúvida e caos como também um dos responsáveis por chegarmos aqui, já que revisou ativamente todos os exames de imagem, participou das leituras de artigos e dividiu comigo nosso melhor tempo juntos, em uma equação de coisas simples que se expandem no meu universo inteiro. Desejo que as pessoas sintam, pelo menos uma vez na vida, o que eu sinto ao seu lado.

“O mais importante e bonito, do mundo, é isto: que as pessoas não estão sempre iguais, ainda não foram terminadas – mas que elas vão sempre mudando.”

RESUMO

Introdução: a doença de von Hippel-Lindau (VHL) é uma doença hereditária autossômica dominante causada por mutações germinativas no gene *VHL*, que predispõe indivíduos a desenvolver uma série de lesões típicas durante a vida. Manifestações clínicas comuns incluem: hemangioblastomas (HB) de sistema nervoso central (SNC) e retina (HR); feocromocitoma (FEO) e paragangliomas; carcinoma de células renais tipo células claras (CCRcc); cistos renais e pancreáticos (CRP); e tumores neuroendócrinos do pâncreas (TNP). A primeira maior caracterização da síndrome VHL no Brasil foi publicada em 2003 e incluiu 20 famílias. O objetivo deste estudo é estender tal coorte a fim de incluir famílias adicionais e sistematicamente coletar características clínicas e moleculares dos pacientes com VHL para organização de um registro nacional de VHL (VHLBR). **Método:** pacientes com VHL foram verificados, inicialmente, através de revisão de prontuários a partir do encaminhamento de especialistas médicos, bem como por meio de redes sociais de apoio às famílias com VHL no Brasil. Após a definição de inclusão no estudo, as famílias foram acompanhadas prospectivamente quanto às manifestações clínicas da síndrome, tratamentos realizados e protocolos de acompanhamento. Estatística descritiva com frequências e porcentagens foi utilizada para apresentar os dados. **Resultados:** um total de 142 participantes com VHL provenientes de 62 famílias brasileiras não relacionadas foram incluídos. A idade média da coorte foi de 43 anos, sendo composta por 53,5% de mulheres e 46,5% de homens. Dezesesseis indivíduos (11,3%) eram suspeitos para casos *de novo* de doença de VHL e cerca de 53,2% referiram o Sistema Único de Saúde como o principal acesso a assistência médica. Cento e vinte e oito participantes (90,1%) tinham manifestações clínicas da doença e 14 (9,9%) eram portadores assintomáticos. A média de idade de início do quadro clínico foi de 28,8 anos e o HB de cerebelo (30,5%) foi a primeira manifestação mais comumente relatada, seguida por HR (16,4%). De acordo com o fenótipo familiar, 50 famílias (81%) foram classificadas como VHL tipo 1, 7 famílias (11%) como VHL tipo 2A e 5 famílias (8%) como VHL tipo 2B. HB de SNC foi a manifestação mais comum apresentada por 91 pacientes (71%) seguida por múltiplos CRP (48,4%), HR (39,8%), CCRcc (28,9%), FEO (12,5%) e TNP (7,8%). A mediana de idade de óbito foi de 43 anos (variando de 22 a 73 anos) e as causas mais frequentes foram complicações relacionadas aos HB de SNC (38,5%) e progressão do CCRcc (25,6%). Dos 97 participantes com variantes patogênicas do gene *VHL* identificadas, 51 (52,6%) apresentavam variantes do tipo *missense*, 22 (22,7%) grandes deleções, 10 (10,3%) *frameshift*, 7 (7,2%) em sítio de *splice*, 4 (4,1%) *nonsense* e 3 (3,1%) *in-frame del*. O acompanhamento das famílias foi avaliado conforme a frequência de consultas, especialidade médica de referência e rotina de exames. De todos os participantes, 115 (81%) relataram pelo menos um médico responsável pelo acompanhamento ambulatorial, porém, 69 (60%) destes pacientes não reportaram regularidade para consultas tampouco para exames laboratoriais ou de imagem. **Conclusões:** constituímos a maior coorte prospectiva de famílias com VHL no Brasil através do VHLBR a fim de orientar políticas dirigidas de assistência oncogenética ao VHL no Brasil, já que, embora tenhamos tido avanços nos métodos diagnósticos e protocolos de seguimento, nossos achados sugerem uma lacuna no acompanhamento clínico regular das famílias. Como a assistência à doença VHL é complexa, isso reforça a necessidade de um programa de triagem clínico-radiológico viável e adaptado às múltiplas realidades brasileiras.

Palavras-chave: banco de dados clínico, correlações genótipo-fenótipo, seguimento, doença de von Hippel-Lindau, VHL.

ABSTRACT

Introduction: von Hippel-Lindau (VHL) disease is an autosomal dominant disorder caused by germline *VHL* gene mutations, which predisposes individuals to multiple typical lesions throughout lifetime. The common manifestations of this disease include hemangioblastomas (HB) of the central nervous system (CNS) and retina (RH); pheochromocytoma (PHEO) and paragangliomas; clear cell renal cell carcinoma (ccRCC); renal and pancreatic cysts (RPC) and pancreatic neuroendocrine neoplasm (PNEN). The first main characterization of VHL in Brazil was published in 2003 and included 20 families with a history of VHL. The aim of this study was to expand the previous Brazilian cohort in order to include more families, as well as to collect prospectively both clinical and molecular characteristics of patients with VHL to build the VHL Brazilian Registry (VHLBR). **Methods:** patients with VHL were selected through review of data from medical records of experts and from social networks of support for families with VHL in Brazil. After definition of inclusion in the study, these families were prospectively monitored regarding clinical manifestations of the syndrome, treatments performed and follow-up. Descriptive statistics such as frequencies and percentages were used to describe data. **Results:** a total of 142 subjects representing 62 unrelated Brazilian families with VHL were registered. The mean age was 43 years old, with 53.5% of women and 46.5% of men. *De novo* cases of VHL were suspected in sixteen individuals (11.3%) and Brazilian Unified National Health System was the care provider for more than half of the families (53.2%). One hundred-twenty-eight individuals (90.1%) had at least one VHL-related clinical lesion and 14 (9.9%) were asymptomatic carriers. According to the familial phenotype, 50 families were categorized in VHL type 1 (81%), seven in type 2A (11%) and five in type 2B (8%). The mean age of VHL onset was 28.8 years old and cerebellar HB (30.5%) was the most frequently reported manifestation, followed by RH (16.4%). CNS HB was the most common manifestation occurring in 91 (71%) patients, followed by multiple RPC (48.4%), RH (39.8%), ccRCC (28.9%), PHEO (12.5%) and PNEN (7.8%). The median age of death was 43 years old (with ages ranging from 22 to 73 years old) and the most frequent causes of VHL-related death were complications of CNS HB (38.5%) and the progression of ccRCC (25.6%). Of the 97 subjects whose presence of VHL variants was confirmed, 51 (52.6%) had missense variants, 22 (22.7%) had large deletions, 10 had (10.3%) frameshift, 7 had (7.2%) splice site, 4 had (4.1%) nonsense and 3 had (3.1%) in-frame deletion. The surveillance of VHL was evaluated according to the frequency of medical appointments and examination routine. Of all participants, 115 (81%) had at least one physician responsible for their outpatient follow-up; however, 69 (60%) of them did not report regular frequency in undergoing imaging or laboratory tests. **Conclusions:** we built the largest prospective VHLBR from families with VHL, which will be helpful to guide policies for VHL care and oncogenetics in Brazil. Although there have been improvements in diagnosis and clinical screening methods, our findings suggest a gap in regular clinical follow-up of families with VHL. Since VHL care is complex, this emphasizes the need to build a clear and feasible clinical-radiological screening program for VHL-related lesions adapted for multiple Brazilian realities.

Keywords: clinical database, genotype-phenotype correlation, follow-up, von Hippel-Lindau disease, VHL

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1– MODELO DE COMPOSIÇÃO DO GENE E PROTEÍNA VHL	21
FIGURA 2 – REPRESENTAÇÃO ESQUEMÁTICA DA REGULAÇÃO DO HIF DEPENDENTE DE OXIGÊNIO E PROTEÍNA VHL	23
FIGURA 3 - RM DE HEMANGIOBLASTOMAS CEREBELARES	25
FIGURA 4 - TC E RM DE TUMOR DE SACO ENDOLINFÁTICO	28
FIGURA 5 - EVOLUÇÃO DAS LESÕES RENAIS	29
FIGURA 6 – PADRÃO HISTOLÓGICO DE CCR _{cc} GRAU HISTOLÓGICO 1	31
FIGURA 7 – PADRÃO HISTOLÓGICO DE CCR _{cc} GRAU HISTOLÓGICO 2	32
FIGURA 8 – RM DE CCR _{cc}	33
FIGURA 9 - RM PRÉ E PÓS-TRATAMENTO DE CCR _{cc}	34
FIGURA 10 – TC DE FEOCROMOCITOMA.....	36
FIGURA 11 – PADRÃO ARQUITETURAL HISTOLÓGICO DE FEOCROMOCITOMA	37
FIGURA 12 -PADRÃO CELULAR HISTOLÓGICO DE FEOCROMOCITOMA.....	37
FIGURA 13 – EVOLUÇÃO DOS CISTOS PANCREÁTICOS	39
FIGURA 14 – RM DE CISTOADENOMA SEROSO DE PÂNCREAS.....	40
FIGURA 15 - RM DE TNP	41

LISTA DE TABELAS

TABELA 1 - CORRELAÇÃO GENÓTIPO-FENÓTIPO CONFORME CLASSIFICAÇÃO DA SÍNDROME DE VON HIPPEL-LINDAU	47
TABELA 2 – RECOMENDAÇÕES DE EXAMES DE SEGUIMENTO CONFORME IDADE DE INÍCIO E INTERVALO	50

LISTA DE SIGLAS

ANS	- Agência Nacional de Saúde
CBP	- proteína de ligação Creb
CCRcc	- carcinoma de células renais tipo células claras
CP	- cistos pancreáticos
CR	- cistos renais
CRP	- cistos renais e pancreáticos
CUL2	- proteína cullin-2
FC	- frequência cardíaca
FEO	- feocromocitoma
FISH	- fluorescência para hibridização <i>in situ</i>
FS	- <i>fat suppression</i>
HB	- hemangioblastoma
HIF	- fator induzido por hipóxia
ICESP	- Instituto do Câncer do Estado de São Paulo
ISUP	- Sociedade Internacional de Patologia Urológica
MLPA	- <i>multiplex ligation-dependent probe amplification</i>
NGS	- <i>next-generation sequencing</i>
OMIN	- <i>online Mendelian Inheritance in man</i>
PA	- pressão arterial
PET-CT	- tomografia por emissão de pósitrons
pVHL	- proteína do gene VHL
RH	- hemangioblastoma de retina
RM	- ressonância magnética
SNC	- sistema nervoso central
SUS	- Sistema Único de Saúde
TALE	- termo de assentimento livre e esclarecido
TCLE	- termo de consentimento livre e esclarecido
TC	- tomografia computadorizada
TKI	- Inibidor tirosino-quinase
TNP	- tumor neuroendócrino de pâncreas
TSEL	- tumor de saco endolinfático
US	- ultrassonografia

VBC-CUL2 - complexo formado proteína VHL, elongina B e C e proteína cullin-2
VHL - von Hippel-Lindau
VHLBR - Registro Brasileiro da doença de von Hippel-Lindau

LISTA DE SÍMBOLOS

α	- alfa
β	- beta
cm	- centímetros
h	- horas
kDa	- kilodaltons
mm	- milímetros
®	- marca registrada

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	16
1.1 JUSTIFICATIVA	17
1.2 OBJETIVOS	18
1.2.1 Objetivo geral	18
1.2.2 Objetivos específicos	18
2 REVISÃO DE LITERATURA	19
2.1 LEVANTAMENTO HISTÓRICO	19
2.2 EPIDEMIOLOGIA	20
2.3 ASPECTOS MOLECULARES	20
2.3.1 Gene VHL	21
2.3.2 Proteína VHL	22
2.3.3 Mecanismos de inativação do gene VHL	23
2.4 PRINCIPAIS MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS	24
2.4.1 Hemangioblastomas do sistema nervoso central	24
2.4.2 Hemangioblastomas/angiomas de retina	26
2.4.3 Tumores do saco endolinfático	26
2.4.4 Manifestações renais	28
2.4.5 Feocromocitoma	34
2.4.6 Manifestações pancreáticas	38
2.4.7 Cistoadenoma de epidídimo	42
2.4.8 Cistoadenoma do ligamento largo do útero	42
2.5 DIAGNÓSTICO CLÍNICO E MOLECULAR	43
2.5.1 Critérios clínicos	43
2.5.2 Critérios moleculares	44
2.5.3 Acesso a teste genético molecular no Brasil	45
2.6 CORRELAÇÕES GENÓTIPO-FENÓTIPO	46
2.7 ACONSELHAMENTO GENÉTICO	48
2.8 PROTOCOLOS DE SEGUIMENTO	49
2.9 PANORAMA NACIONAL	50
3 MATERIAL E MÉTODOS	51
3.1 TIPO DE ESTUDO	51
3.2 LOCAL E PERÍODO DO ESTUDO	52

3.3 SELEÇÃO DE PARTICIPANTES.....	52
3.3.1 Critérios de Inclusão.....	52
3.3.2 Critérios de exclusão.....	53
3.4 COLETA DE DADOS CLÍNICOS	53
3.5 ANÁLISE DOS DADOS.....	54
4 APRESENTAÇÃO DOS RESULTADOS.....	54
4.1 ARTIGO DESCRITIVO.....	56
4.2 ENSAIO PICTÓRICO – PARTE I.....	76
4.3 ENSAIO PICTÓRICO – PARTE II.....	89
5 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	106
6 PERSPECTIVAS FUTURAS	107
REFERÊNCIAS.....	108
APÊNDICE 1 – PARECER CONSUBSTANCIADO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA.....	120
APÊNDICE 2 – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO	126
APÊNDICE 3 – TERMO DE ASSENTIMENTO INFORMADO LIVRE E ESCLARECIDO (ADOLESCENTES COM 12 ANOS COMPLETOS, MAIORES DE 12 ANOS E MENORES DE 18 ANOS).....	130
APÊNDICE 4 – TERMO DE ASSENTIMENTO INFORMADO LIVRE E ESCLARECIDO (CRIANÇAS COM 6 ANOS COMPLETOS, MAIORES DE 6 ANOS E MENORES DE 12 ANOS)	132
APÊNDICE 5 – FICHA DE COLETA DE DADOS	134

1 INTRODUÇÃO

A doença de von Hippel-Lindau (VHL) – OMIN 193300 – é uma síndrome hereditária multissistêmica, causada por mutação germinativa no gene VHL no cromossomo 3 (3p25.3), que predispõe o portador a manifestações benignas e malignas em diversos órgãos ao longo da vida (CHITTIBOINA; LONSER, 2015; LATIF *et al.*, 1993).

Tal síndrome afeta aproximadamente uma em cada 35.000 pessoas, sendo transmitida em um padrão de herança autossômico dominante. A penetrância é estimada em 84-97% até os 60 anos de idade. Aproximadamente 80% dos indivíduos com doença VHL tem história familiar positiva e cerca de 20% dos casos podem corresponder a variantes patogênicas *de novo* (LEEUWAARDE *et al.*, 2018; ROCHA *et al.*, 2003).

A idade do início da doença é variável e depende da expressividade individual e familiar, bem como da intensidade do rastreamento de lesões assintomáticas. Como característica peculiar da síndrome VHL, a apresentação clínica pode ser a combinação de tumores malignos e benignos em mais de dez órgãos alvo diferentes. No entanto, relativamente poucos pacientes desenvolvem todas as manifestações da doença e cerca de 50% podem ainda apresentar apenas uma manifestação (MAHER *et al.*, 1991; NEUMANN; WIESTLER, 1991).

As principais manifestações relacionadas a doença de VHL são: hemangioblastomas (HB) de sistema nervoso central (SNC), hemangioblastomas de retina (HR), cistos renais (CR), carcinomas de células renais tipo células claras (CCRcc), feocromocitomas (FEO), cistos pancreáticos (CP), tumores neuroendócrinos do pâncreas (TNP), cistoadenomas de epidídimo e tumores do saco endolinfático (TSEL) (CRESPICIO *et al.*, 2017).

O diagnóstico clínico da síndrome pode ser estabelecido na presença de história familiar positiva para a doença de VHL pela identificação de uma única manifestação dentre as seguintes: HR; HB de SNC; CCRcc; ou FEO. Na ausência de história familiar positiva, é necessário que existam duas ou mais lesões características: dois ou mais HB de SNC ou um HB e um tumor visceral (como FEO ou CCRcc) (LONSER *et al.*, 2003).

A doença de VHL pode ainda ser classificada de acordo com a expressão fenotípica incidente nas famílias. Aquelas sem história de FEO são classificadas como

tipo 1, e as que apresentem FEO como tipo 2. As famílias do tipo 2 são ainda subdivididas quanto ao risco de desenvolvimento de CCRcc em 2A (baixo risco de CCRcc), 2B (alto risco de CCRcc) e 2C (apenas FEO, sem outras lesões) (KIM; KAELIN, 2004; MAHER *et al.*, 1991; NEUMANN; WIESTLER, 1991).

O diagnóstico molecular da doença baseia-se na aplicação de técnicas de biologia molecular que visam à detecção de mutações germinativas no gene VHL. O teste genético em pacientes com VHL permite avaliar a amplitude do fenótipo da doença baseado no estudo de outras famílias com a mesma mutação. Também pode ser utilizado como teste preditivo, identificando os portadores de mutação e, portanto, candidatos ao programa de rastreamento clínico de lesões. A pesquisa de mutação no gene *VHL* é particularmente importante nos indivíduos com lesões relacionadas a síndrome sem história familiar – casos *de novo* (ROCHA *et al.*, 2003).

É recomendado que os pacientes e seus familiares em risco sejam avaliados e acompanhados por uma equipe multidisciplinar com experiência na doença de VHL para que o seguimento possa ser otimizado. Estão em risco de serem portadores da mutação todos os parentes em primeiro e segundo grau (filhos, irmãos, pais/avós, tios) de um indivíduo com diagnóstico de doença de VHL - probando. Após a avaliação inicial do caso índice, todos esses familiares devem ser orientados sobre a doença e o aconselhamento genético deve ser oferecido (CHOYKE *et al.*, 1995; FELETTI *et al.*, 2016; LONSER *et al.*, 2003; POULSEN; BUDTZ-JØRGENSEN; BISGAARD, 2010).

Tal aconselhamento genético e avanços dos métodos de diagnóstico e de tratamento vêm mudando o curso desta doença com diminuição da morbidade e da mortalidade, contribuindo para a melhoria da qualidade de vida das famílias afetadas e para um melhor entendimento da doença (PRIESEMANN *et al.*, 2006).

1.1 JUSTIFICATIVA

O estudo visa a contribuir com o desenvolvimento da pesquisa de doenças raras e câncer hereditário no Brasil, propondo a atualização dos dados clínicos de famílias com VHL que participaram de estudos anteriores e acrescentando novos casos levantados a fim de que possamos organizar um registro nacional dos pacientes e familiares com doença de VHL.

A partir do conhecimento do comportamento clínico da doença no Brasil e dos desafios no tratamento e acompanhamento dessas famílias, poderemos definir melhor

os riscos na população brasileira e guiar, por exemplo, um programa de estratégias de tratamento e seguimento adaptado às múltiplas realidades no cenário nacional.

1.2 OBJETIVOS

1.2.1 Objetivo geral

Traçar o cenário epidemiológico da doença de VHL no Brasil ao longo dos últimos 20 anos, avaliando acesso ao aconselhamento genético, aos testes diagnósticos e ao rastreamento clínico, bem como estratégias de tratamento e o impacto na sobrevida de portadores de mutação VHL sintomáticos e assintomáticos.

1.2.2 Objetivos específicos

- a) Avaliar a prevalência das lesões associadas à doença de VHL, idade de apresentação, características radiológicas, diagnóstico molecular, tratamentos realizados e exames de seguimento;
- b) Determinar a correlação genótipo-fenótipo naqueles pacientes em que as variantes do gene *VHL* tiverem sido previamente estudadas, definindo riscos familiares específicos;
- c) Criar uma base de dados nacional para registro das famílias com VHL, constituindo o primeiro banco de dados brasileiro da doença de von Hippel-Lindau (VHLBR), com finalidade exclusivamente acadêmica e com anonimização compulsória dos dados;

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 LEVANTAMENTO HISTÓRICO

A primeira descrição em literatura médica de HR foi realizado por Treacher Collins em 1894 a partir da observação de amostras provenientes da enucleação de dois irmãos (KIM; KAELIN, 2004). Em paralelo, porém independente, Eugene von Hippel, um oftalmologista alemão, estudou o comportamento clínico de lesões em retina e as denominou de angiomatose de retina (*angiomatosis retinae*), após confirmação histopatológica e com citação aos trabalhos prévios de Collins (V. HIPPEL, 1904).

Em 1921, a partir de autópsia realizada no mesmo paciente que von Hippel tinha acompanhado, foram identificados tumores em sistema nervoso central, cistos renais, pancreáticos e em epidídimo (MELMON; ROSEN, 1964). Foi nesse cenário que o patologista sueco Arvin Lindau, em 1926, após coleta de dados de 40 pacientes (24 derivados de revisão de literatura e 16 casos próprios), descreveu em sua monografia a similaridade patogênica entre o HB de cerebelo e o HR e propôs o agrupamento de tais manifestações em uma única doença.

Após essa publicação, cunhou-se inicialmente o epônimo de doença de Lindau, porém, em 1936, Charles Davison sugeriu a atualização para doença de von Hippel-Lindau, como referência às duas principais descrições autorais mais relevantes citadas previamente: HR (tumor de von Hippel) e HB de cerebelo (tumores de Lindau) (DAVISON et al., 1936 citado por KIM; KAELIN, 2004).

O clássico estudo de Melmon e Rosen, publicado em 1964, revisou os dados até então disponíveis sobre a doença de VHL e descreveu uma família extensamente afetada. A partir de tais observações, os autores reconheceram a natureza hereditária da síndrome, bem como as características de penetrância variável e possibilidade de expressão tardia (MELMON; ROSEN, 1964). Surge, então, a proposta inicial dos critérios clínicos para diagnóstico de VHL – associação de HB de cerebelo com pelo menos um dos seguintes: HR, CP, CR ou alterações em epidídimo. Posteriormente tais critérios foram revisados e expandidos para inclusão de histórico familiar e tumores viscerais associados (CHITTIBOINA; LONSER, 2015).

2.2 EPIDEMIOLOGIA

A incidência da síndrome de VHL varia de 1 em 36.000 a 1 em 91.000 nascimentos, conforme a população estudada. Tipicamente, as primeiras manifestações clínicas acontecem na segunda década de vida, com idade média de 26 anos. A doença tem alta penetrância com, praticamente, 100% dos pacientes afetados até os 60 anos (BINDERUP *et al.*, 2017; MAHER *et al.*, 1991).

Com o avanço nos métodos diagnósticos, tem-se encontrado manifestações da doença mais precocemente. Em uma análise de 82 pacientes com síndrome de VHL na Dinamarca sugeriu-se que mais de 95% terá a primeira lesão relacionada à doença até os 34 anos de idade (KRUIZINGA *et al.*, 2014). Além disso, publicações mais recentes referem evidências do fenômeno conhecido como antecipação genética, no qual a idade de início da doença é progressivamente menor e com apresentações mais graves em gerações sucessivas (CHITTIBOINA; LONSER, 2015).

No entanto, apesar dos progressos na compreensão da doença, acesso a exames e tratamentos, a expectativa de vida de um paciente com doença de VHL reportada é de 40 a 52 anos (MAHER *et al.*, 1991). Conforme dados de Wilding (2012), os homens acometidos têm medianas de expectativa de vida maior que o das mulheres com VHL (59,4 e 48,4 anos, respectivamente) e, na comparação com outras síndromes genéticas (neurofibromatose 1 e 2, polipose adenomatosa familiar e síndrome de Gorlin), a doença de VHL é a que tem a pior expectativa de vida (WILDING *et al.*, 2012).

A mortalidade dos pacientes parece estar altamente relacionada a complicações da doença, sendo as principais causas os HB de SNC e os CCRcc em progressão (LONSER *et al.*, 2003).

2.3 ASPECTOS MOLECULARES

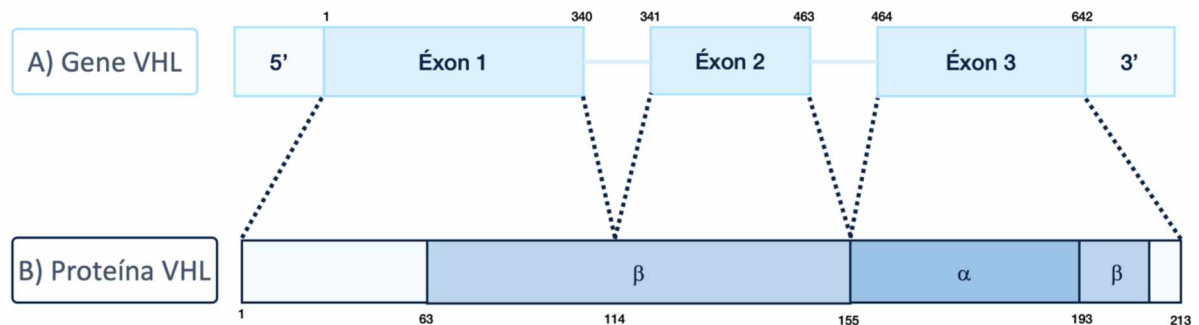
Pacientes afetados pela doença de VHL carregam uma mutação germinativa no gene supressor tumoral *VHL*, sendo já conhecidas mundialmente mais de 500 variantes patogênicas do gene (GLÄSKER *et al.*, 2020).

2.3.1 Gene VHL

O gene *VHL* é um gene supressor tumoral localizado no braço curto do cromossomo 3 (3p25.3) que foi isolado e sequenciado em 1993 (LATIF *et al.*, 1993), com a descrição de sua composição por 3 éxons: o éxon 1 abrange os códons 1 a 113 (correspondentes aos nucleotídeos 1 a 340); o éxon 2, por sua vez, abrange os códons 114 a 154 (nucleotídeos 341 a 463); e o éxon 3 refere-se aos códons 155 a 213 (nucleotídeos 464-642) (NORDSTROM-O'BRIEN *et al.*, 2010).

Tal gene é responsável pela produção de uma proteína formada por 213 aminoácidos denominada proteína VHL (pVHL) que, por sua vez, é composta por 2 domínios estruturais: domínio α e domínio β (DANDANELL *et al.*, 2012) – FIGURA 1.

FIGURA 1– MODELO DE COMPOSIÇÃO DO GENE E PROTEÍNA VHL



FONTE: Adaptado de Dandanell (2012)

Legenda: A) O gene *VHL* é composto por 3 éxons. O número de nucleotídeos está indicado na porção superior da estrutura representativa do gene *VHL*; B) A proteína VHL tem 2 domínios funcionais: α e β . O número de códons está indicado na porção inferior da estrutura representativa da proteína.

O gene *VHL* é altamente conservado entre as espécies e a doença confirma o modelo “*two-hit*” de Knudson de câncer hereditário (KNUDSON, 1986). Uma mutação germinativa no gene *VHL* resulta em um alelo defeituoso em todas as células do corpo (“*first hit*”). No entanto, é necessário um segundo evento somático para formação de tumores (“*second hit*” ou perda de heterozigiosidade) (CHITTIBOINA; LONSER, 2015).

Alterações genéticas que resultam em perda de função do gene *VHL* são observados tanto em pacientes com VHL como em pacientes com CCR esporádico (SEIZINGER *et al.*, 1988).

2.3.2 Proteína VHL

A pVHL, composta por 213 resíduos de aminoácidos, tem peso molecular de 24-30kDa e pode ser encontrada tanto no compartimento nuclear quanto no citoplasmático. Para melhor caracterização da função da pVHL é necessário entender sua interação com as vias sensíveis ao oxigênio e o papel do seu principal alvo: o fator induzido por hipóxia (HIF). O HIF é um fator de transcrição heterodimérico composto por uma subunidade α instável e uma subunidade β estável. A subunidade α apresenta três isoformas que parecem possuir funções não redundantes (HIF-1 α , HIF-2 α e HIF-3 α) (CHITTIBOINA; LONSER, 2015).

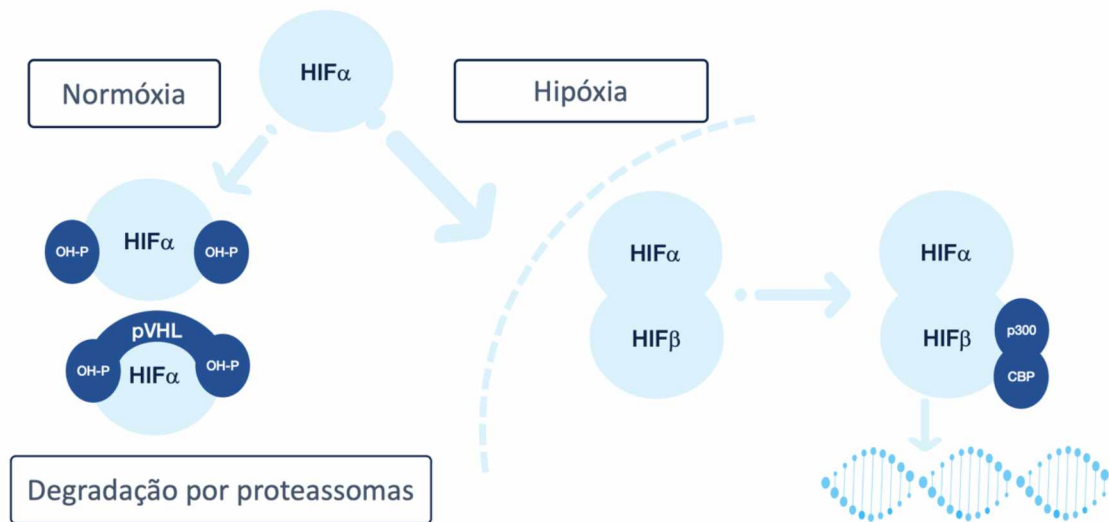
Originalmente, a pVHL interage com as elongina B, C e Cullin-2 (CUL2) para formar o complexo VBC-CUL2 cuja atuação é como uma ubiquitina ligase (GLÄSKER *et al.*, 2020). Em condições de normóxia, ocorre a hidroxilação do HIF α o que permite a interação do complexo VBC-CUL2. Tal interação é responsável pela poliubiquitinação do HIF α , favorecendo sua degradação proteossômica. Já em situações de hipóxia, o HIF α não sofre hidroxilação e anula a capacidade da pVHL em reconhecê-lo. Logo, há um acúmulo dos níveis de HIF α transitoriamente no citoplasma e posteriormente no núcleo, no qual o HIF α sofre uma heterodimerização com a subunidade β estável. O heterodímero sofre, então, ligação dos cofatores p300 e proteína de ligação Creb (CBP). Este novo complexo interage com os elementos responsivos a hipóxia e ativa a transcrição gênica de uma série de processos celulares relevantes, como o transporte de glicose, metabolismo lipídico, homeostase de pH e angiogênese (CHITTIBOINA; LONSER, 2015; NAUTA; VAN HINSBERGH; KOOLWIJK, 2014; NORDSTROM-O'BRIEN *et al.*, 2010) - FIGURA 2.

No cenário de inativação do gene *VHL* há o desencadeamento de múltiplos efeitos dependentes do HIF (estabilização inapropriada dos níveis de HIF α resultando em sinalização ilegítima de hipóxia celular) e efeitos independentes do HIF relacionados a ação direta da pVHL (regulação do depósito de fibronectina e colágeno; estabilização de microtúbulos; e indução de apoptose, por exemplo) (GLÄSKER *et al.*, 2020).

O reconhecimento da pVHL disfuncional que leva a superexpressão de mediadores angiogênicos ampliou o espectro de medicamentos ofertados no cenário de tratamento sistêmico da doença de VHL, tendo a terapia-alvo como pilar. Neste

contexto, por exemplo, os inibidores tirosino-quinase (TKI), como o pazopanibe, já tiveram aprovação para tratamento de CCRcc metastático ou localmente avançado não elegível para intervenção local em pacientes especificamente com doença de VHL (ARONOW *et al.*, 2019; JONASCH *et al.*, 2018).

FIGURA 2 – REPRESENTAÇÃO ESQUEMÁTICA DA REGULAÇÃO DO HIF DEPENDENTE DE OXIGÊNIO E PROTEÍNA VHL



FONTE: Adaptado de Nauta (2014)

Legenda: No cenário de normóxia, ocorre a hidroxilação do HIF α o que permite a interação com o pVHL. Tal interação é responsável pela poliubiquitinação do HIF α , determinando sua degradação proteossômica. Em situações de hipóxia, o HIF α não sofre hidroxilação, logo, anula a capacidade do pVHL em reconhecê-lo, acumulando-se transitoriamente no citoplasma e posteriormente no núcleo. No núcleo, o HIF α sofre uma heterodimerização com a subunidade β estável, que se liga, então, aos cofatores p300 e CBP. Este novo complexo ativa a transcrição gênica de processos relacionados ao transporte de glicose, metabolismo lipídico, homeostase de pH e angiogênese. Abreviaturas: CBP: proteína de ligação Creb; HIF: fator induzido por hipóxia; OH-P: representação de hidroxilação; pVHL: proteína von Hippel Lindau; p300: cofator p300.

2.3.3 Mecanismos de inativação do gene VHL

A maioria dos pacientes com doença de VHL herdam uma mutação germinativa de um familiar afetado e um alelo selvagem do gene VHL de um familiar não afetado (MADDOCK *et al.*, 1996). As mutações germinativas mais comuns são do tipo *missense* (30-38%), grandes deleções ou parciais (20-37%), *nonsense* e *frameshift* (23-27%) (KIM; KAELIN, 2004). Mutações do tipo inserções e de sítios de *splice* são mais infrequentes (STOLLE *et al.*, 1998). Tumores ou o desenvolvimento de cistos na doença de VHL estão relacionados a inativação somática (através, por

exemplo, de hipermetilação ou mutações pontuais) ou perda do alelo selvagem VHL remanescente (CHITTIBOINA; LONSER, 2015).

2.4 PRINCIPAIS MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

2.4.1 Hemangioblastomas do sistema nervoso central

Os HB de SNC ocorrem em 60-80% dos pacientes e comumente afetam cerebelo (16-69%) e medula espinhal (13-53%), sendo mais raros em localização supratentorial, no tronco cerebral e na cauda equina. O diagnóstico, geralmente, ocorre na segunda ou terceira décadas de vida, podendo ser a primeira manifestação da doença (MAHER; NEUMANN; RICHARD, 2011; VARSHNEY *et al.*, 2017).

São lesões benignas, porém o efeito de massa sobre estruturas adjacentes é responsável pelo grande potencial de morbimortalidade. Ele pode ocorrer devido ao crescimento tumoral em si, à cistificação ou a edema vasogênico secundário (COURCOUTSAKIS; PRASSOPOULOS; PATRONAS, 2009; LONSER *et al.*, 2014). Os principais sintomas relacionados aos HB são cefaleia, vômitos, distúrbios de marcha, ataxia, dor e alterações neuromotoras, a depender da localização da lesão (LEEUWAARDE *et al.*, 2018).

O crescimento dos HB pode ser linear, exponencial ou errático, com períodos de estabilidade e crescimento alternados, caracterizando uma heterogeneidade entre as lesões, já que múltiplos tumores em um mesmo paciente podem apresentar padrões e taxas de crescimento diferentes (CHITTIBOINA; LONSER, 2015; WANEBO *et al.*, 2003).

Histologicamente, os HB apresentam-se como massas formadas por células estromais poligonais e numerosas estruturas vasculares. Vasos sanguíneos maiores associados ao tumor derivam de células endoteliais reativas que migram de tecidos normais circundantes (ZHUANG *et al.*, 2014).

Há quatro tipos morfológicos de HB: o tipo 1 caracteriza-se por cisto simples; o tipo 2 é o mais comum e apresenta-se como um cisto com nódulo mural; o tipo 3 é um tumor sólido; e o tipo 4 caracteriza-se, por fim, por ser um tumor sólido entremeado por pequenos cistos (LEE *et al.*, 1989).

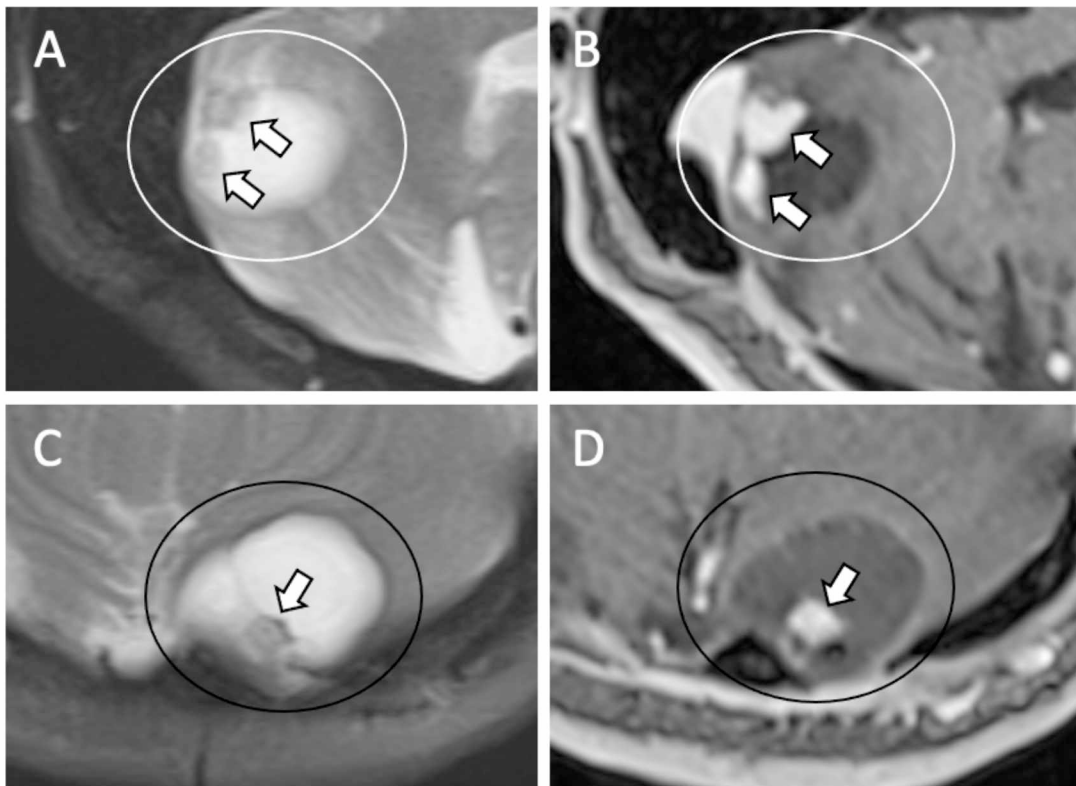
A aparência típica à tomografia computadorizada (TC) demonstra cistos homogêneos bem delimitados com um nódulo mural isoatenuante nas imagens sem

contraste. Após a injeção deste, há realce intenso com padrão hipervasculares (LEUNG *et al.*, 2008). As imagens de ressonância magnética (RM), além de mostrarem estas características, demonstram componente sólido hipointenso em T1 e iso ou hiperintenso em T2, sendo que o componente cístico, usualmente, é hipointenso em T1 e hiperintenso em T2 – FIGURA 3.

É frequente a ocorrência de HB espinhais concomitantemente a HB cerebelares (LONSER *et al.*, 2014), o que torna essencial examinar todo o neuroeixo quando houver suspeita de tal diagnóstico. Na medula espinhal, é mais comum o acometimento das colunas cervical e dorsal (BLATY *et al.*, 2018).

Geralmente o tratamento principal é cirúrgico com remoção de lesão sintomática, porém naqueles pacientes com HB múltiplos, a decisão terapêutica pode ser desafiadora. Neste contexto, radioterapia estereotáxica pode ser uma alternativa para HB não císticos e pequenos, assim como estratégias de vigilância ativa (MAHER; NEUMANN; RICHARD, 2011).

FIGURA 3 - RM DE HEMANGIOBLASTOMAS CEREBELARES



FONTE: O autor (2021)

Legenda: Cortes axiais T2 (A e C) e T1 pós-contraste (B e D) demonstrando hemangioblastomas no hemisfério direito (círculo branco) e no hemisfério esquerdo (círculo preto) do cerebelo de um mesmo paciente. Note os nódulos murais com realce após a injeção do meio de contraste (setas).

2.4.2 Hemangioblastomas/angiomas de retina

Os HR são lesões vasculares benignas de crescimento lento com origem na retina neurossensorial ou no disco óptico. Em cerca de 50% dos casos apresentam-se como múltiplos e bilaterais, sendo uma das primeiras e mais frequentes manifestações da doença de VHL, com idade média de início de 25 anos e prevalência de 49 a 85% nesta síndrome (KARIMI *et al.*, 2020).

Os sintomas decorrentes dessa manifestação ocorrem devido acúmulo de fluido subretiniano e formação de exsudatos na mácula, com impacto na acuidade visual. Possíveis complicações são hemorragia vítrea, glaucoma, exsudatos maculares e descolamento exsudativo ou por tração da retina, além de déficit visual grave (WONG *et al.*, 2008).

Histologicamente são similares ao HB de SNC e os achados de gliose e hemorragias retinianas geralmente estão associadas com lesões mais graves. O diagnóstico é basicamente realizado pelo exame oftalmológico de fundo de olho, mas angiografia com fluoresceína, retinografia e tomografia de coerência óptica podem também ser úteis, principalmente para monitorar o surgimento de novas lesões e de complicações associadas (CHEN *et al.*, 2018; LU *et al.*, 2020). A RM pode mostrar pequenos nódulos com realce após a injeção do meio de contraste, bem como o descolamento de retina – complicação potencialmente associada (GANESHAN *et al.*, 2018).

O tratamento considerado padrão ainda é fotocoagulação a laser ou crioterapia, porém estratégias como cirurgia vitreoretinal e uso de medicamentos antiangiogênicos podem estar indicadas, conforme localização e tamanho das lesões (GLÄSKER *et al.*, 2020; MAHER; NEUMANN; RICHARD, 2011).

2.4.3 Tumores do saco endolinfático

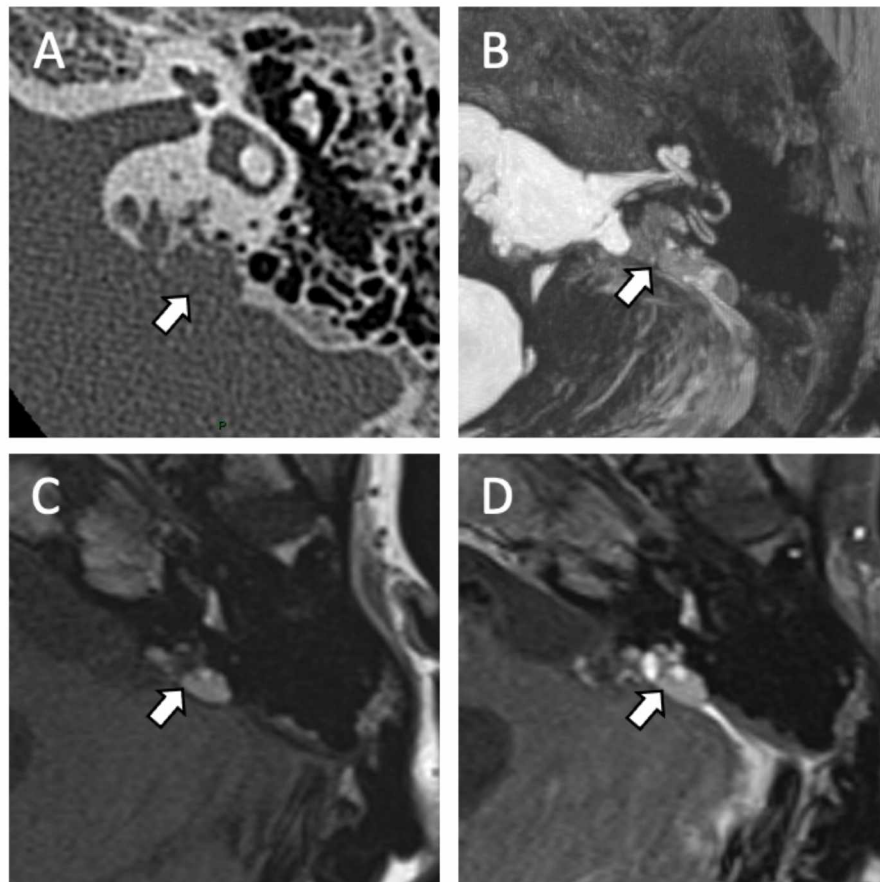
Os TSEL se originam do aqueduto vestibular e apresentam crescimento localmente agressivo com erosão das estruturas adjacentes, como o osso petroso (GLÄSKER *et al.*, 2020). A idade média de apresentação na doença de VHL é 31

anos, sendo tumores raros na população geral, porém encontrados em até 6 a 15% dos pacientes com essa doença (MANSKI *et al.*, 2015).

A apresentação clínica, geralmente, envolve sintomas vestibulares (62%), perda auditiva completa ou parcial (95-100%), *tinnitus* (77%) e/ou paresia facial (8%) (BUTMAN *et al.*, 2007; CHITTIBOINA; LONSER, 2015).

Os TSEL são, histologicamente, neoplasias glandulares císticas com múltiplos padrões e raramente tem comportamento maligno. Devido a associação com erosão óssea e aparência histológica, podem ser denominados como adenocarcinomas de baixo grau de provável origem endolinfática (BELL *et al.*, 2011). À TC, estas lesões apresentam padrão de destruição do osso temporal em roído de traça associada a erosão das estruturas adjacentes, como o aqueduto vestibular, os canais semicirculares e a cóclea. Espiculações centrais e margens com calcificações são comuns. O realce após a injeção do meio de contraste geralmente é intenso e nas imagens de RM, além desse padrão de realce, o sinal pode ser alto em T1 e T2 devido a conteúdo hemorrágico ou hiperproteico (MUKHERJI *et al.*, 1997; PATEL; WIGGINS; SHELTON, 2006) – FIGURA 4.

FIGURA 4 - TC E RM DE TUMOR DE SACO ENDOLINFÁTICO



FONTE: O autor (2021)

Legenda: Cortes axiais de TC (A) e RM em ponderações T2 com projeção de intensidade máxima (B), T1 pré-contraste (C) e T1 pós-contraste (D) de paciente de 14 anos com doença de VHL demonstrando lesão expansiva com comportamento localmente invasivo no osso temporal esquerdo. A lesão foi ressecada cirurgicamente e confirmou-se o diagnóstico por exame histopatológico.

Cirurgia é o tratamento de eleição, sendo a ressecção completa alcançada na maioria dos casos com baixo risco de recorrência. Tal excisão pode reduzir os sintomas audiovestibulares e preservar a acuidade auditiva. O papel da radioterapia nesses tumores ainda é controverso (CHITTIBOINA; LONSER, 2015).

2.4.4 Manifestações renais

O acometimento renal da doença de VHL inclui CR benignos e o CCRcc, sendo as frequências descritas na literatura de 50-70% e até 30% dos pacientes, respectivamente. No entanto, raramente são as primeiras manifestações da síndrome,

já que usualmente a idade de início ocorre na terceira ou quarta décadas de vida (VARSHNEY *et al.*, 2017).

Os CR geralmente são assintomáticos e raramente precisam de intervenção. Podem ocorrer cistos simples, cistos complexos com hiperplasia epitelial e atipias ou CCRcc cístico. É importante salientar, no entanto, que não há correlação entre o número e o tamanho dos cistos e o seu potencial maligno (SOLOMON; SCHWARTZ, 1988) – FIGURA 5.

Já os CCRcc correspondem à principal neoplasia maligna da doença VHL e estão, em cenário de progressão de doença, relacionados a mortalidade dos pacientes (LONSER *et al.*, 2003; MAHER *et al.*, 1991).

Embora o risco de CCRcc varie conforme o subtipo da síndrome, nas formas mais comuns (VHL tipo 1 e tipo 2B) estima-se um risco potencial durante a vida de desenvolvimento de CCRcc de 70% (GLÄSKER *et al.*, 2020). Os CCRcc de maior volume podem se apresentar com dor lombar, hematúria e/ou massa em flanco (VARSHNEY *et al.*, 2017).

FIGURA 5 - EVOLUÇÃO DAS LESÕES RENAIIS

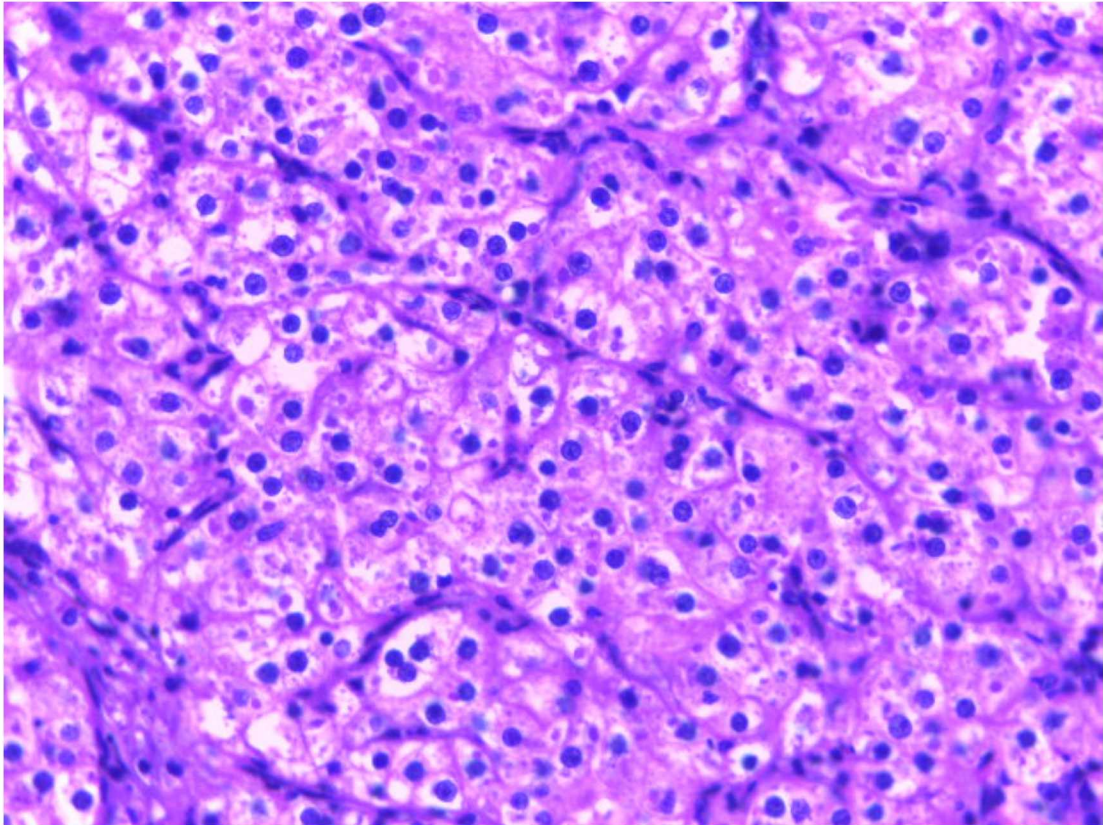


FONTE: O autor (2021)

Legenda: imagens de RM em cortes coronais ponderados em T2 de 2007 (A) com apenas alguns cistos no rim direito e em 2019 (B) com número muito maior de cistos e alguns nódulos sólidos.

Tanto os CR como os carcinomas renais são, histologicamente, do tipo células claras. Em especial, os CCRcc relacionados à doença de VHL apresentam

características histológicas de baixo grau e são similares aos casos de CCRcc esporádicos, porém podem ser diferenciados sob o aspecto morfológico pelo potencial acometimento bilateral, multifocalidade e associação com CR (CHITTIBOINA; LONSER, 2015; WALTHER *et al.*, 1995) – FIGURA 6 E 7.

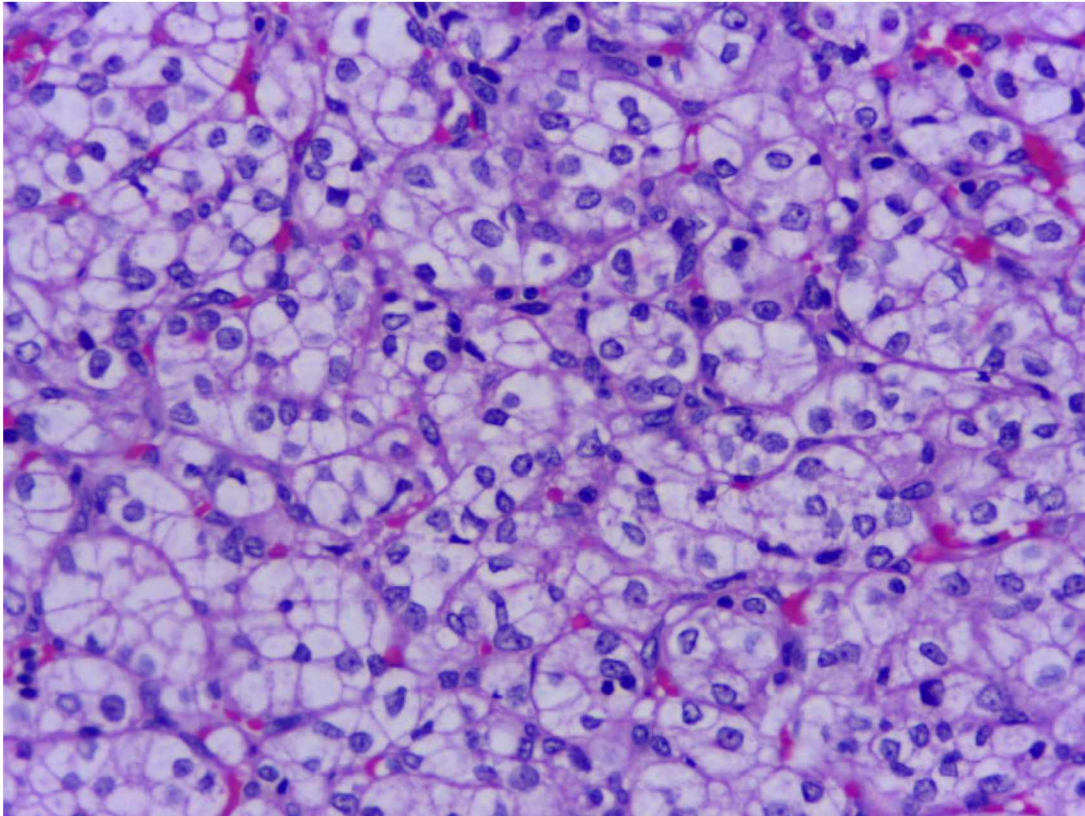
FIGURA 6 – PADRÃO HISTOLÓGICO DE CCR_{cc} GRAU HISTOLÓGICO 1

FONTE: O autor (2021)

Legenda: Coloração em hematoxilina-eosina; Aumento de 400x; Padrão celular: citoplasma claro, ausência de nucléolos proeminentes e atipias, grau histológico/Sociedade Internacional de Patologia Urológica (ISUP): 1

A ultrassonografia (US) tem papel na diferenciação de lesões císticas e sólidas renais. O uso do contraste ultrassonográfico, por sua vez, pode vir a ser promissor na avaliação de cistos complexos, mas seu potencial ainda não está completamente definido. TC e RM, no entanto, tem uma função bem compreendida e são os métodos mais empregados na avaliação dessas lesões. As fases pós-contraste corticomedular e nefrográfica são as mais importantes na avaliação, com eventual auxílio da fase excretora (HES; FELDBERG, 1999; TAOULI *et al.*, 2003).

FIGURA 7 – PADRÃO HISTOLÓGICO DE CCRCC GRAU HISTOLÓGICO 2

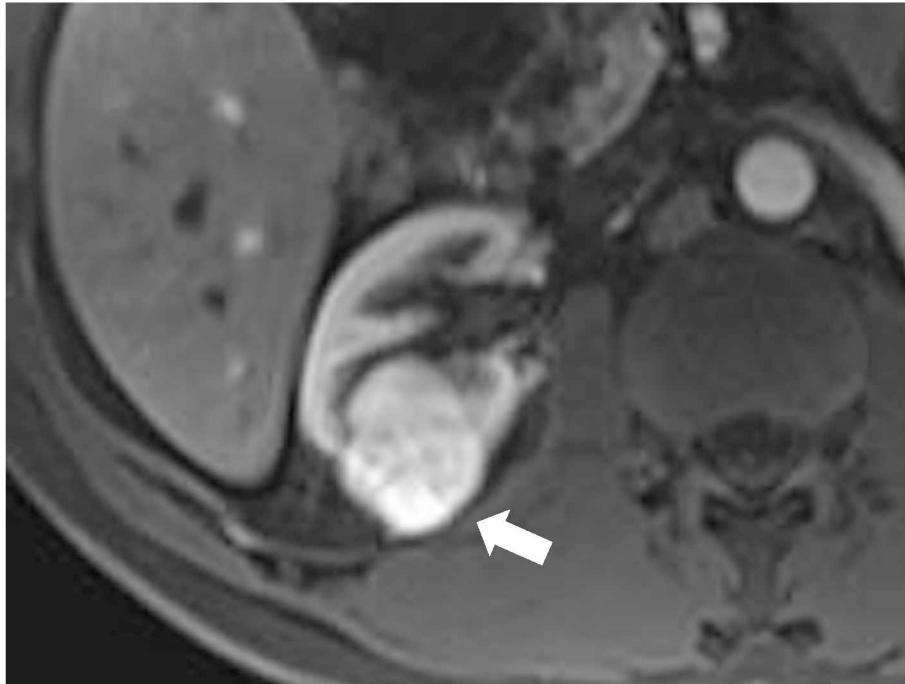


FONTE: O autor (2021)

Legenda: Coloração em hematoxilina-eosina; Aumento de 400x; Padrão celular: citoplasma claro, nucléolos conspícuos e atipias discretas, grau histológico/ISUP: 2

Os CCRcc tendem a ter realce intenso e precoce com *washout* nas fases tardias – FIGURA 8. A atenuação das lesões na TC tende a ser heterogênea e tal método pode não ser de grande valia na avaliação de septos ou lesões pequenas, já que, mesmo após uso de contraste, podem persistir dúvidas quanto à natureza das lesões (se císticas ou sólidas) (SAHI *et al.*, 2014; TAPPOUNI *et al.*, 2012).

FIGURA 8 – RM DE CCRcc



FONTE: O autor (2021)

Legenda: sequência axial T1 pós-contraste em fase arterial demonstrando nódulo sólido com realce hipervascular no rim direito (seta) em paciente de 46 anos com doença de VHL já submetido a nefrectomia parcial contralateral e atualmente em tratamento sistêmico para CCRcc.

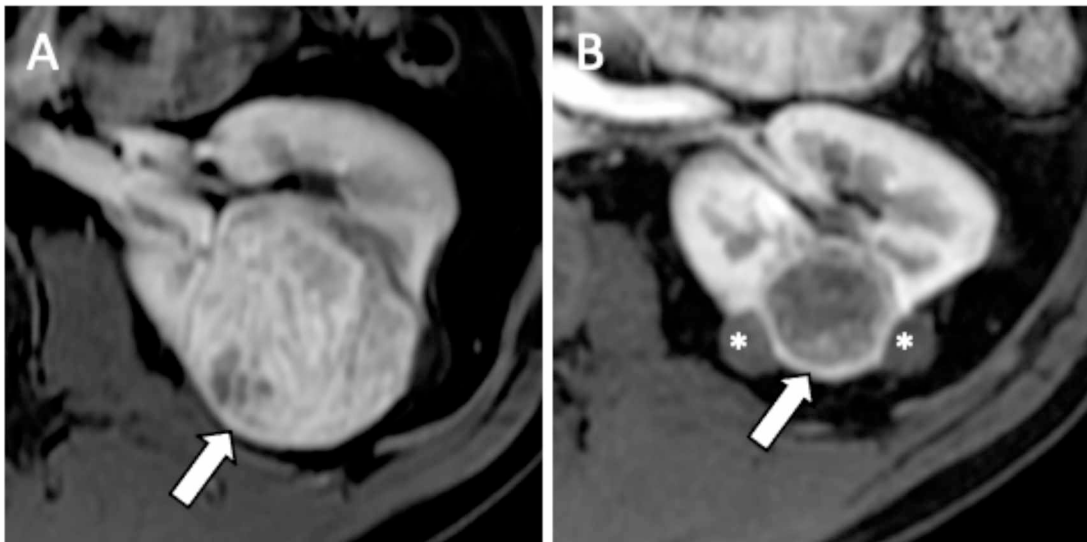
À RM, as lesões sólidas costumam ter baixo sinal em T1 e alto sinal em T2. Raramente pode haver presença de gordura intracelular e, além das clássicas lesões sólidas, podem apresentar-se como lesões sólido-císticas ou císticas com septos espessados. A RM costuma fornecer mais informações sobre as lesões focais renais, permitindo a diferenciação de lesões císticas de sólidas, mesmo sem o uso de contraste. Adicionalmente, não envolve o uso de radiação ionizante e seu contraste (gadolínio) pode ser utilizado em pacientes com alergia ao iodo. Considerando as características supracitadas, a RM tem se tornado o mais importante método de acompanhamento dessas lesões renais na síndrome de VHL, ainda mais levando-se em conta a disfunção renal que esses pacientes podem apresentar após múltiplas intervenções ao longo da vida (GANESHAN *et al.*, 2018).

Lesões tumorais menores que 3 cm em diâmetro podem ser elegíveis para vigilância ativa. Estratégias poupadoras de néfrons (como nefrectomias parciais, crioterapia e ablação por radiofrequência) tem sido prioritariamente escolhidas como tratamento padrão nos pacientes com lesões em progressão, já que o risco de recorrência e eventual necessidade de diálise por comprometimento progressivo de

função renal são altos (MAHER; NEUMANN; RICHARD, 2011; VARSHNEY *et al.*, 2017). Em cenário de doença metastática ou não elegível para procedimentos locais no rim, discute-se o uso de terapia alvo cujos principais expoentes são os TKI, como o pazopanibe e imunoterapia (JONASCH *et al.*, 2018) – FIGURA 9.

Mais recentemente, em 2021, vimos a apresentação e publicação dos dados do belzutifan, um agente anti-HIF2 α , cujos resultados parecem apontar como um dos maiores progressos no manejo da doença de VHL, já que se alcançou taxas de resposta objetiva da ordem de 49% (desfecho principal do estudo) em CCRcc associados à síndrome, além de dados promissores para resposta objetiva e estabilização de manifestações extrarrenais, como lesões pancreáticas e HB. Tal benefício clínico repercutiu na redução expressiva de procedimentos em pacientes com doença de VHL (327 intervenções locais antes do belzutifan para 3 após início do tratamento) com impacto direto em manutenção de qualidade de vida e funcionalidade (JONASCH *et al.*, 2021; SCHMIDINGER, 2021).

FIGURA 9 - RM PRÉ E PÓS-TRATAMENTO DE CCRcc



FONTE: O autor (2021)

Legenda: RM pré e pós-tratamento de CCRcc. Massa no rim direito (setas) em 2018 (A), pré-tratamento, e em 2019 (B), após início de tratamento sistêmico com TKI. Nota-se redução das dimensões da lesão, necrose e aspecto cístico subsequente. Note que em B são mostrados ainda cistos simples (asteriscos), visibilizados nesta imagem devido à angulação do corte.

2.4.5 Feocromocitoma

Mais de 26% dos pacientes com a síndrome de VHL desenvolvem FEO, conforme séries de casos da literatura (GLÄSKER *et al.*, 2020). Os tumores ocorrem bilateralmente em até 39% dos pacientes afetados e a média de idade de apresentação é de 30 anos. Os FEO relacionados à doença de VHL podem ser múltiplos e bilaterais, sendo que alguns pacientes apresentam ainda FEO como única manifestação da síndrome (VHL tipo 2C). Quando se localizam em regiões extra-adrenal são chamados paragangliomas e podem acometer o glomus jugular, corpo carotídeo e tecidos periaórticos (LONSER *et al.*, 2003).

Tais tumores podem produzir catecolaminas (como norepinefrina) de modo excessivo e causar taquicardia, palpitações, cefaleia, hipertensão sustentada, sudorese, palidez e náuseas (VARSHNEY *et al.*, 2017). O rastreamento para FEO inclui dosagens de metabólitos das catecolaminas e metanefrinas. Exames radiológicos são usados para localizar o tumor, uma vez que as evidências bioquímicas e clínicas sejam sugestivas (CHITTIBOINA; LONSER, 2015).

Caracteristicamente, os FEO são tumores sólidos heterogêneos à TC e à RM, mas podem também apresentar áreas císticas. São tumores hipervasculares, com realce intenso na fase arterial – FIGURA 10. Estas características, no entanto, podem não ser suficiente para distingui-lo de adenoma ou metástase hipervasculares e, mesmo os valores de *washout*, absoluto ou relativo, também podem ser similares entre adenomas e FEO (BLAKE *et al.*, 2004). No entanto, o sinal em T2, geralmente elevado (sinal da lâmpada), é uma característica distintiva do FEO com relação a outras lesões (SCHIEDA *et al.*, 2016).

Cintilografia com meta-iodobenzilguanidina (iodo-123 ou iodo-131) tem uma alta especificidade, porém baixa sensibilidade para FEO, porém, apesar disso, pode ser útil para localizar tumores extra-adrenais ou metástases. Por sua vez, a tomografia por emissão de pósitrons (PET-CT), utilizando o Dotatato-Gálio-68, pode ter maior sensibilidade que a cintilografia na detecção de metástases à distância (JANSSEN *et al.*, 2016).

FIGURA 10 – TC DE FEOCROMOCITOMA

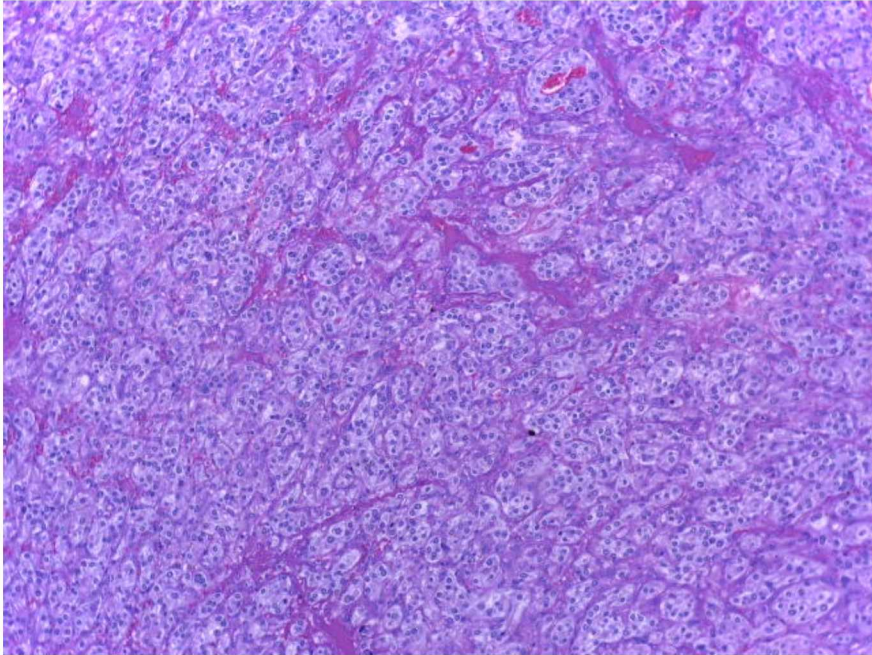


FONTE: O autor (2021)

Legenda: TC pós-contraste demonstrando nódulo com intenso realce na glândula adrenal direita (seta) em paciente com 23 anos com doença de VHL. Veia cava inferior sinalizada para referência (asterisco).

À histologia, o padrão clássico é a formação de pequenos ninhos de células neuroendócrinas intercalados com vasos sanguíneos. Padrões mais variados, com grandes ninhos celulares, células fusiformes e cordões podem ser observados, porém menos frequentemente (VARSHNEY *et al.*, 2017) – FIGURA 11 E 12.

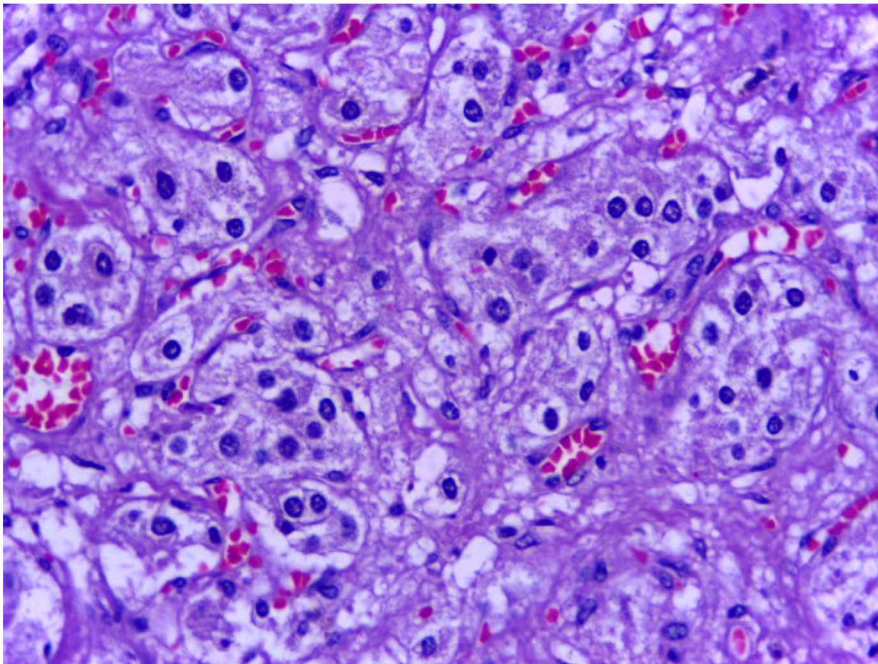
FIGURA 11 – PADRÃO ARQUITETURAL HISTOLÓGICO DE FEOCROMOCITOMA



FONTE: O autor (2021)

Legenda: Coloração em hematoxilina-eosina; Aumento de 100x; Padrão arquitetural: ninhos e células monótonas com discretas atipias, circundadas por estroma fibrovascular.

FIGURA 12 - PADRÃO CELULAR HISTOLÓGICO DE FEOCROMOCITOMA



FONTE: O autor (2021)

Legenda: Coloração em hematoxilina-eosina; Aumento de 400x; Padrão celular: mitoses atípicas

O tratamento de escolha é a ressecção cirúrgica precedida de fase pré-operatória de bloqueio adrenérgico, preferencialmente com adrenalectomia parcial, quando factível (SCHMID *et al.*, 2014).

2.4.6 Manifestações pancreáticas

Pacientes com VHL podem desenvolver múltiplas lesões pancreáticas, como CP, cistoadenoma seroso e TNP, com frequências estimadas de 42%, 11% e 15%, respectivamente (GANESHAN *et al.*, 2018).

Geralmente os CP são assintomáticos, porém a ocorrência de múltiplos cistos e cistoadenomas serosos pode causar insuficiência pancreática exócrina e/ou endócrina através da substituição do parênquima funcional (VARSHNEY *et al.*, 2017) – FIGURA 13.

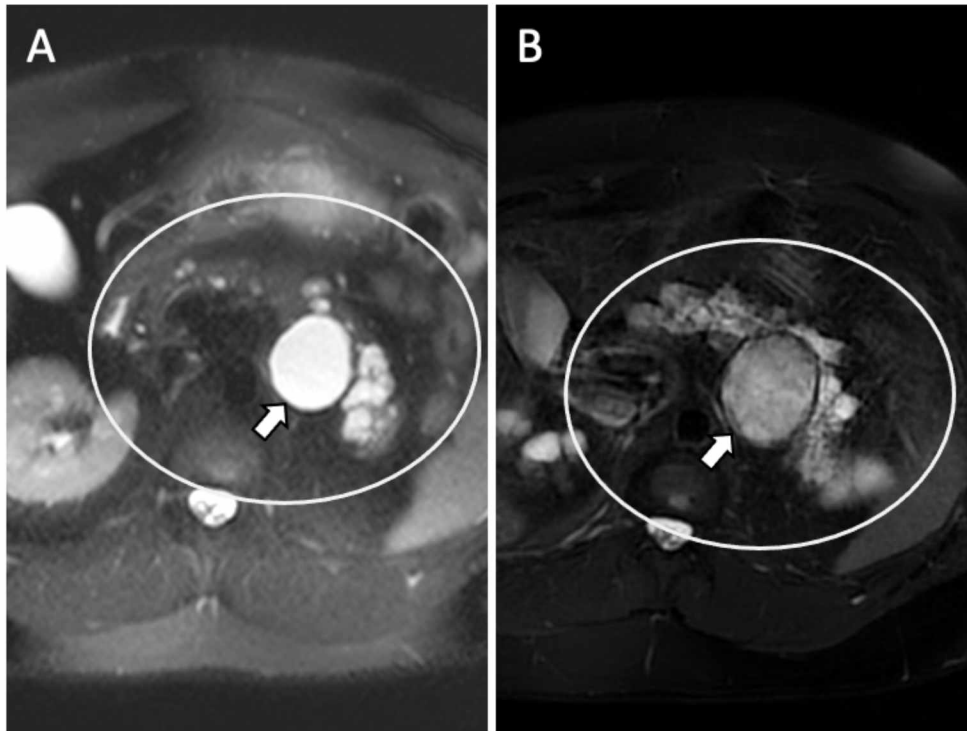
Os TNP raramente são causa de morbimortalidade, já que comumente são não funcionais. No entanto, podem ter comportamento maligno e causar metástases em cerca de 8% dos casos – tumores maiores que 3 cm e *doubling time* menor que 500 dias são indicadores de maior agressividade (CHITTIBOINA; LONSER, 2015).

A partir de análise histológica é sabido que TNP são derivados das células das ilhotas pancreáticas, sendo, portanto, positivos para hormônios pancreáticos e gastrointestinais em painéis de imunohistoquímica. Já os CP e cistoadenomas são constituídos de células claras ricas em glicogênio e estroma fibroso (VARSHNEY *et al.*, 2017).

A TC e a RM são muito importantes na avaliação dessas lesões. À TC, os cistos apresentam hipotenuação e nenhum realce após a injeção do meio de contraste. Já os cistoadenomas serosos apresentam padrão de massas com contornos lobulados, multiloculações e septos. Geralmente há mais de seis cistos medindo isoladamente menos de 2 cm. Podem ainda apresentar uma cicatriz central com realce após a injeção do meio de contraste e calcificação (o que corresponde a 20% dos casos) (DAVENPORT *et al.*, 2010; GANESHAN *et al.*, 2018).

À RM, estas lesões apresentam agrupamento de cistos hipointensos em T1 e hiperintensos em T2. A cicatriz central, por sua vez, geralmente apresenta baixo sinal nestas duas ponderações e um padrão de realce progressivo tardio após a injeção do meio de contraste – FIGURA 14.

FIGURA 13 – EVOLUÇÃO DOS CISTOS PANCREÁTICOS

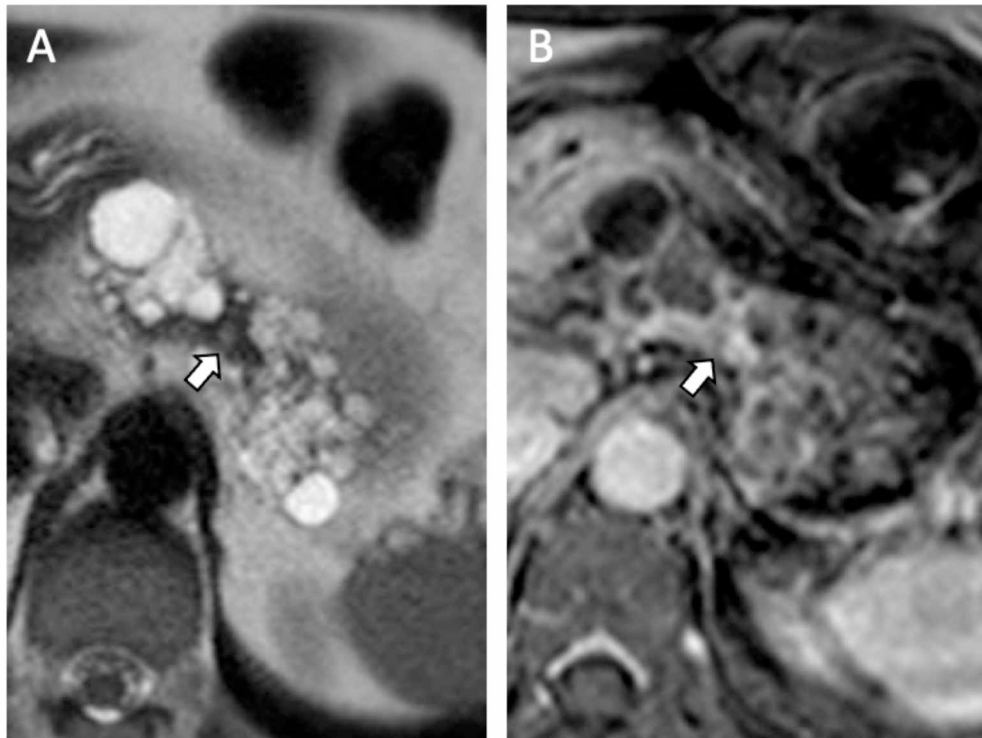


FONTE: O autor (2021)

Legenda: RM com cortes axiais T2 com *fat suppression* (FS) de paciente com doença de VHL em 2007 (A) e 2019 (B) demonstrando o surgimento de múltiplos cistos no pâncreas (círculo) com queda do sinal no maior deles por alteração na composição do seu conteúdo (seta).

A ausência de comunicação com ductos pancreáticos é a principal característica que ajuda a diferenciar estas lesões de neoplasias mucinosas intraductais papilíferas. Pode haver dificuldade na diferenciação entre CP simples agrupados e um cistoadenoma seroso em pacientes com doença de VHL. Entretanto, isso tem relevância clínica limitada, uma vez que ambas as lesões são benignas e não requerem tratamento invasivo (GANESHAN *et al.*, 2018).

FIGURA 14 – RM DE CISTOADENOMA SEROSO DE PÂNCREAS



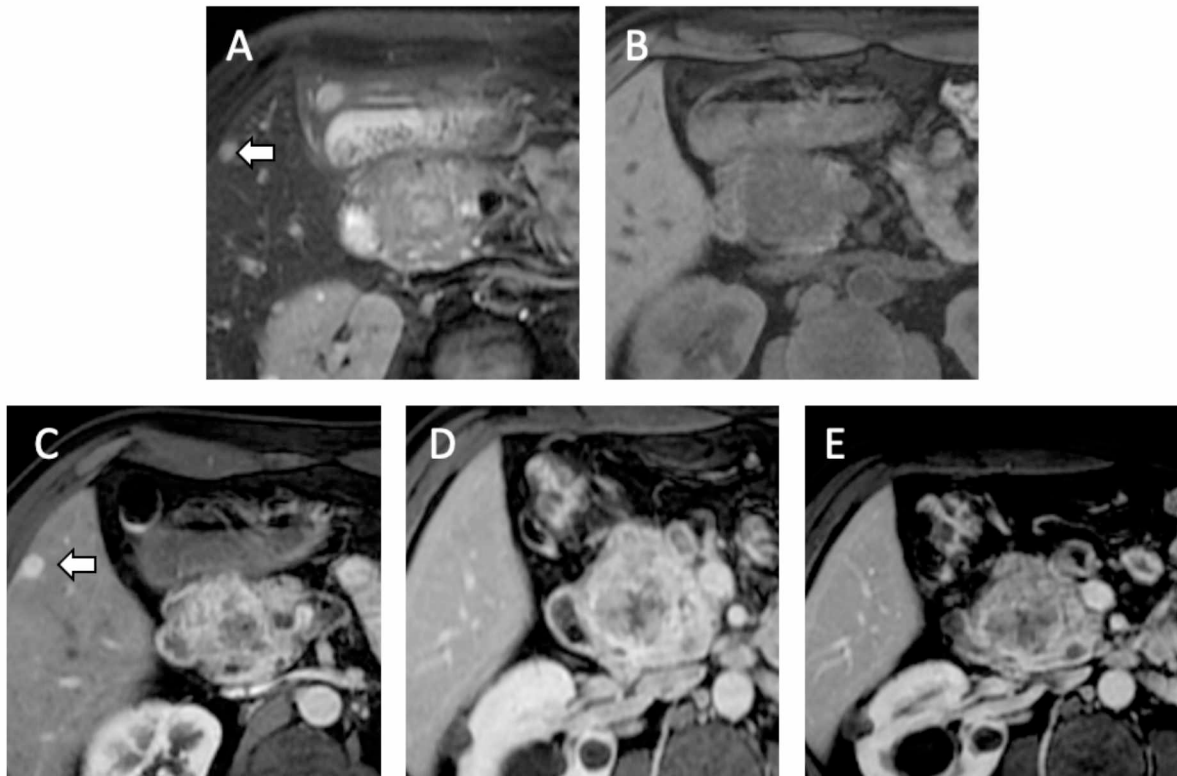
FONTE: O autor (2021)

Legenda: Cortes axiais T2 (A) e T1 pós-contraste em fase tardia (B) de RM de paciente com doença de VHL demonstrando cistoadenoma seroso de pâncreas com múltiplos pequenos cistos agrupados em torno de cicatriz central com baixo sinal em T2 e realce após a injeção do meio de contraste.

Os TNP são geralmente hipo ou isoatenuantes à TC. As lesões menores de 3 cm são geralmente sólidas e homogêneas, enquanto que as maiores podem ser heterogêneas. O padrão de realce após a injeção do meio de contraste é hipervascular (intenso na fase arterial) com *washout* nas fases de equilíbrio ou tardia – FIGURA 15. A inclusão dessas fases, além da fase portal, no protocolo de aquisição das imagens é importante para a avaliação diagnóstica (MARCOS *et al.*, 2002).

Quanto às características à RM, os TNP, além do padrão de realce já descrito, apresentam sinal baixo em T1 e alto em T2. Esses aspectos permitem que o diagnóstico possa ser firmado apenas por métodos de imagem, com a necessidade de eco-endoscopia e biópsia somente em casos específicos. As metástases relacionadas aos TNP mais comumente são hepáticas, que geralmente também apresentam padrão hipervascular, porém acometimento secundário linfonodal no abdome ou à distância também pode ocorrer (GANESHAN *et al.*, 2018).

FIGURA 15 - RM DE TNP



FONTE: O autor (2021)

Legenda: Cortes axiais T2 FS (A), T1 FS pré-contraste (B) e pós-contraste em fases arterial (C), portal (D) e de equilíbrio (E) demonstrando lesão sólida com focos de cistificação na cabeça do pâncreas com sinal elevado em T2 e realce hipervascular. Note a metástase com sinal em T2 e realce semelhantes no fígado (setas).

O PET-CT utilizando 18F-fluorodesoxiglicose pode demonstrar lesões adicionais, além daquelas já identificadas pela TC e RM, podendo também auxiliar na avaliação do potencial maligno, considerando que lesões de mais alto grau tendem a apresentar alto metabolismo (KULKARNI *et al.*, 2013). PET-CT com Gálio-68 também pode desempenhar um papel relevante na avaliação de TNP, a ser melhor explorado em novos estudos (PRASAD *et al.*, 2016; SHELL *et al.*, 2019).

Em relação ao manejo, CP ou cistoadenomas usualmente não requerem intervenção, a menos que se tenha indicação cirúrgica devido eventual compressão de estruturas adjacentes. TNP com maior potencial metastático, no entanto, podem ser ressecados através de cirurgia de *Whipple* ou pancreatectomias parciais (CHITTIBOINA; LONSER, 2015; TAMURA *et al.*, 2010; VARSHNEY *et al.*, 2017)

2.4.7 Cistoadenoma de epidídimo

O cistoadenoma de epidídimo pode ser uma apresentação comum entre homens com VHL e tipicamente se localiza na cabeça do epidídimo. Podem ser unilaterais ou bilaterais, com aparecimento durante a adolescência (GLÄSKER *et al.*, 2020).

Macroscopicamente, os cistoadenomas de epidídimo geralmente se apresentam como massas sólidas com múltiplos cistos preenchidos de material colóide. Microscopicamente são revestidos por células epiteliais claras circundadas por estroma denso (CHITTIBOINA; LONSER, 2015).

O US é o método de eleição para o diagnóstico e pode demonstrar, além das características morfológicas, fluxo vascular aumentado ao modo Doppler e dilatação dos ductulos testiculares. Na síndrome de VHL alguns critérios podem ser adotados para a avaliação dessas lesões: diagnóstico conhecido de doença de VHL; lesão epididimária sólida maior do que 14 x 10 mm; e crescimento lento (AKBAR *et al.*, 2003).

Usualmente, os cistoadenomas de epidídimo apresentam comportamento benigno e raramente necessitam de ressecção cirúrgica, já que comumente são assintomáticos (ODRZYWOLSKI; MUKHOPADHYAY, 2010).

2.4.8 Cistoadenoma do ligamento largo do útero

Cistoadenomas do ligamento largo do útero são raros e surgem dos remanescentes mesonéfricos. Geralmente são encontrados na mesossalpinge e no ligamento largo do útero, podendo ser unilaterais ou bilaterais em mulheres com VHL. A incidência desse achado permanece ainda desconhecida na literatura (CHITTIBOINA; LONSER, 2015).

São, tipicamente, lesões assintomáticas, porém, se muito volumosas, podem se apresentar como massas abdominopélvicas e com sintomas de desconforto abdominal ou massa anexial dolorosa. Tais massas podem ser detectadas por RM de abdome ou US pélvica (GANESHAN *et al.*, 2018).

Morfologicamente são idênticas aos cistoadenomas de epidídimo dos homens e raramente tem indicação de tratamento ativo. Os dados até então publicados

sugerem que maior parte dos cistoadenomas do ligamento largo do útero são ressecados após achado incidental (GLÄSKER *et al.*, 2020; VARSHNEY *et al.*, 2017).

2.5 DIAGNÓSTICO CLÍNICO E MOLECULAR

O diagnóstico da doença de VHL é estabelecido em um probando com achados clínicos típicos associados ou não a história familiar ou através da identificação de variante patogênica do gene VHL em testagem genética molecular.

2.5.1 Critérios clínicos

A definição dos critérios clínicos para diagnóstico da doença de VHL se iniciou com os estudos de Melmon e Rosen (1964) a partir da observação clínica das principais manifestações em pacientes acometidos. Lamiell (1989) e outros autores atualizaram tais critérios com a inclusão de tumores viscerais associados (LAMIELL; SALAZAR; HSIA, 1989; LONSER *et al.*, 2003; MELMON; ROSEN, 1964).

No caso de um indivíduo sem história familiar conhecida para síndrome de VHL, deve-se ter pelo menos duas das seguintes lesões características:

- Dois ou mais HB de retina, medula espinhal ou cérebro ou um HB único em combinação com alguma manifestação visceral:
- CCRcc;
- FEO ou paragangliomas;
- Menos comumente: TSEL, cistoadenomas de epidídimo ou ligamento largo do útero ou TNP.

Se o paciente apresenta história familiar de VHL, basta uma das seguintes manifestações para o diagnóstico clínico:

- HR;
- HB de medula espinhal ou cerebelar;
- FEO ou paragangliomas;
- CCRcc;
- Múltiplos CR ou CP.

Clinicamente, a doença de VHL pode ser classificada conforme a apresentação fenotípica da família em tipos 1 ou 2, de acordo com a presença de FEO ou CCRcc. VHL tipo 1, tipicamente, apresenta alta frequência de HB em SNC, HR e

CCRcc, sem, no entanto, desenvolvimento de FEO. Em contraste, VHL tipo 2 é determinado pela presença obrigatória de FEO e subclassificado em tipo 2A e 2B baseado no risco de CCRcc: baixo risco (tipo 2A) ou alto risco (tipo 2B). Algumas famílias apresentam ainda apenas diagnóstico de FEO, sem outras manifestações associadas, compondo o tipo VHL 2C (KIM; KAELIN, 2004; MAHER *et al.*, 1991; NEUMANN; WIESTLER, 1991).

2.5.2 Critérios moleculares

O teste genético desempenha um papel importante para confirmar ou excluir o diagnóstico de doença de VHL em indivíduos em risco com história familiar estabelecida ou naqueles com manifestações clínicas sugestivas e até mesmo em apresentações atípicas, porém nas quais se suspeita de doença de VHL (ARONOW *et al.*, 2019).

Considerações do *American College of Medical Genetics and Genomics* estabelecem, em *guideline*, que indivíduos com HR, HB em SNC, FEO, TSEL ou CCRcc com determinados critérios (bilateral ou multifocal, diagnóstico com menos de 50 anos de idade ou outros familiares próximos com CCRcc) devem ser submetidos a testagem genética (HAMPEL *et al.*, 2015).

Para tal testagem, amostras de sangue periférico devem ser obtidas e as abordagens podem incluir combinações de testes direcionados a gene (teste de gene único, painel multigênico) e testes genômicos abrangentes (sequenciamento de genoma ou exoma) (LEEUWAARDE *et al.*, 2018).

Historicamente, a taxa de detecção de mutações do gene VHL oscilavam de 36% a 82%, dependendo das técnicas utilizadas (BRAUCH *et al.*, 1995; CROSSEY *et al.*, 1994; RICHARDS *et al.*, 1995). Mais recentemente, com os avanços na análise das variantes e a combinação das técnicas de sequenciamento tem sido possível detectar mutações germinativas no gene VHL em 73% a 100% dos probandos (STOLLE *et al.*, 1998; YOSHIDA *et al.*, 2000).

Análises de duplicações e deleções podem ser realizadas por *Southern blotting* e fluorescência para hibridização *in situ* (FISH) (STOLLE *et al.*, 1998). Alternativamente, *Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification* (MLPA) podem ser usadas para detectar grandes deleções e inserções e sequenciamento do gene

VHL inclui análise dos éxons de codificação e os limites íntron-exón (CHITTIBOINA; LONSER, 2015).

É importante ressaltar que a ausência de identificação de uma variante patogênica conhecida da doença não exclui o diagnóstico de doença de VHL. Hes et al (2007) levantaram que taxas de detecção de mutações podem reduzir para 24% em pacientes com achados clínicos limitados da doença (doença de VHL não clássica) e para até 3,3% nos casos que não apresentam os principais critérios clínicos relacionados à doença de VHL (HES *et al.*, 2007).

O diagnóstico pode ser desafiador também em casos *de novo* da doença de VHL. A frequência estimada, em publicações prévias, é de que tal situação corresponde a cerca de 20% dos casos. A mutação inicial em um caso *de novo* pode ser resultado de mosaicismo, logo, tais pacientes podem ter apresentação clínica da doença, porém com testes genéticos negativos. Mosaicismo pode ocorrer como um gene mutado apenas no tecido somático, apenas no tecido germinativo ou em ambos e a frequência estimada é de 5% dos casos (LONSER *et al.*, 2003).

2.5.3 Acesso a teste genético molecular no Brasil

O Sistema Único de Saúde (SUS) pública do Brasil ainda não contempla suporte financeiro para testagem genética de síndromes hereditárias relacionadas a câncer, como a síndrome de VHL, para seus usuários (os quais correspondem a praticamente 70% da população brasileira). E, infelizmente, a cobertura de serviços de Oncogenética oferecidos pelo SUS ainda é restrita a menos de 5% da população. Para mudança de tal cenário, exige-se o reconhecimento da importância de aconselhamento e testagem genética no SUS, bem como iniciativas de apoio e fomento para novos programas de capacitação multiprofissional e incorporação de novas tecnologias (ASHTON-PROLLA; SEUANEZ, 2016).

Na saúde suplementar, desde 2012, a cobertura de testes genéticos por planos privados de saúde é obrigatória, conforme as diretrizes de procedimentos proposta pela Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS). Em tal rol, na versão atualizada de 2021, no capítulo destinado à síndrome de VHL, prevê-se abrangência obrigatória da análise genética para pacientes que apresentem pelo menos duas das seguintes características: um ou mais HB de SNC ou retina; diagnóstico de CCRcc; FEO ou paragangliomas; TSEL; TNP; e familiar de primeiro grau com história

sugestiva de doença de VHL. Além disso, é previsto cobertura compulsória para aconselhamento genético e análise molecular dos familiares de primeiro, segundo ou terceiros graus assintomáticos de um indivíduo portador de mutação do gene *VHL*. O método de análise conforme a ANS segue o seguinte escalonamento (BRASÍLIA. AGÊNCIA NACIONAL DE SAÚDE SUPLEMENTAR, 2021).

- a. Casos de mutação genética já identificadas na família: pesquisa apenas da mutação específica;
- b. Casos novos de pacientes sintomáticos: realizar sequenciamento de nova geração (NGS - *Next-Generation Sequencing*) de toda a região codificante e junções íntron-éxon do gene *VHL*.
- c. Se NGS não disponível: realizar sequenciamento por Sanger de toda região codificante e junções íntron-éxon do gene *VHL*.
- d. Casos nos quais o diagnóstico não foi possível conforme os itens descritos previamente: realizar MLPA para o gene *VHL*.

2.6 CORRELAÇÕES GENÓTIPO-FENÓTIPO

Correlações genótipo-fenótipo na doença de VHL podem ser úteis no aconselhamento dos pacientes em determinados riscos específicos – TABELA 1. Linhas prévias de pesquisa apontam que a etiologia molecular do FEO parecer ser distinta das demais lesões relacionadas à doença de VHL. A correlação genótipo-fenótipo mais robusta, até então, pontua justamente sobre presença ou ausência de FEO associada a determinada variante (KIM; KAELIN, 2004).

Famílias com fenótipo VHL tipo 1 se caracterizam por baixo risco de FEO e maior associação com variantes que alteram grosseiramente a atividade da pVHL (truncadas), como as do tipo *nonsense*, deleções, microdeleções e inserções (CROSSEY *et al.*, 1994; STEBBINS; KAELIN; PAVLETICH, 1999); mutações do tipo *missense* também podem ocorrer neste fenótipo, porém geralmente pertencem ao subgrupo que determina uma quebra da integridade estrutural da pVHL (ONG *et al.*, 2007).

Mutações tipo *nonsense* e *frameshift* parecem relacionar-se com maior risco de CCRcc e HR, além de idades mais precoces para manifestação inicial, em comparação com variantes *missense* e deleções (ONG *et al.*, 2007). Há ainda dados que sinalizam um risco reduzido de CCRcc em indivíduos com deleção do gene *VHL*,

particularmente deleções completas ou parciais, que incluem o gene *BRK1* (antigamente denominado *C3orf10*) (MCNEILL *et al.*, 2009). Esse genótipo poderia constituir um subtipo fenotípico distinto intitulado VHL tipo 1B, caracterizado por menor risco de CCRcc e FEO (GOMY *et al.*, 2010).

Já as famílias pertencentes ao fenótipo VHL tipo 2 estão altamente associadas a variantes do tipo *missense*, predominantemente aquelas que levam a substituição de aminoácidos na superfície da estrutura conformacional da pVHL, já que este subgrupo, em particular, parece atribuir maior risco para o desenvolvimento de FEO (LEEUWAARDE *et al.*, 2018; ONG *et al.*, 2007; ZBAR *et al.*, 1996).

No trabalho de Brauch (1995) há a descrição de 16 famílias provenientes de uma região específica da Alemanha (Floresta Negra) cuja apresentação fenotípica compartilhada demonstrava diagnósticos de FEO e baixo risco para CCRcc (VHL tipo 2A). Tais indivíduos eram portadores de uma variante *missense* específica do gene *VHL* (p.Tyr169His) causada por um efeito fundador confirmado em análise de haplótipos (BRAUCH *et al.*, 1995).

Mutações *missense* do códon 167 (p. Arg167Gln ou p.Arg167Trp) podem direcionar para fenótipos VHL tipo 2B com alto risco para desenvolvimento de CCRcc (60% aos 60 anos) e FEO (82% aos 50 anos) (MAHER *et al.*, 1996; ZBAR *et al.*, 1996).

Todos esses dados funcionais e estruturais mostram a complexidade da análise das mutações no gene *VHL* e o seu fenótipo resultante. Uma análise italiana recentemente publicada mostrou que diferentes fenótipos descritos em pacientes com doença de VHL correlacionam-se com alterações estruturais específicas na pVHL, demonstrando, portanto, a interface genótipo-fenótipo através da modulação seletiva de tal proteína (MINERVINI *et al.*, 2019).

TABELA 1 - CORRELAÇÃO GENÓTIPO-FENÓTIPO CONFORME CLASSIFICAÇÃO DA SÍNDROME DE VON HIPPEL-LINDAU

Tipo VHL	Achados clínicos	Variantes
Tipo 1	HB de SNC; HR; CCRcc; cistos pancreáticos; TNP	Missense ou truncadas
Tipo 2		
Tipo 2A (baixo risco de CCRcc)	FEO, HB de SNC, HR	Missense
Tipo 2B (alto risco de CCRcc)	FEO, CCRcc, HB de SNC; HR; cistos pancreáticos; TNP	
Tipo 2C	Apenas FEO	

FONTE: Adaptado de Vashney (2017)

2.7 ACONSELHAMENTO GENÉTICO

Diagnóstico genético e aconselhamento subsequente deve ser sempre disponibilizado para melhor compreensão da doença, manejo das manifestações clínicas e aderência aos protocolos de seguimento (SCHMID *et al.*, 2014).

Aproximadamente 80% dos pacientes diagnosticados com VHL tem pelo menos um familiar afetado. Portanto, 20% dos indivíduos com síndrome VHL não possuem história familiar conhecida. Em tal situação, uma história familiar negativa pode, por exemplo, ser consequência de falhas em reconhecer alterações em membros da família, penetrância reduzida, morte prematura dos pais (antes do início dos sintomas) ou até mesmo identificação tardia de manifestações. Logo, tal dado não pode ser confirmado sem aconselhamento genético apropriado e testagem molecular dos pais do probando. No cenário de uma variante patogênica identificada no paciente e não em seus pais há duas justificativas plausíveis: achado de variante patogênica *de novo* ou mosaïcismo germinativo (LEEUWAARDE *et al.*, 2018).

Quanto à avaliação de risco para irmãos do probando, há dependência do status dos pais, já que se um dos pais for afetado ou portador de variante patogênica no gene *VHL*, o risco é de 50%; se os pais não foram testados, mas são clinicamente assintomáticos e tem pelo menos 35 anos, o risco para os irmãos parecer ser baixo (valem as ressalvas sobre eventuais *pitfalls* citados anteriormente no contexto de história familiar negativa); se a variante patogênica do gene *VHL* identificada no probando não puder ser detectada em nenhum dos pais, novamente o risco para os irmãos é baixo, porém ainda maior do que o da população geral devido possibilidade de mosaïcismo da linha germinativa parental (COPPIN *et al.*, 2014; SGAMBATI *et al.*, 2000; WU *et al.*, 2013). Pacientes com mosaïcismo documentado devem ser sempre aconselhados quanto à dificuldade de determinação de risco genético.

Para aconselhamento pré-natal, ressalta-se que cada filho de um indivíduo com doença de VHL tem 50% de risco de herdar a variante patogênica, sendo o grau de gravidade clínica não previsível. Neste cenário, aconselhamento genético inclui uma explicação do risco potencial para a prole e discussão de opções reprodutivas para adultos jovens afetados ou em risco (CHITTIBOINA; LONSER, 2015; VARSHNEY *et al.*, 2017).

É recomendável que médicos solicitantes de teste genético molecular e os indivíduos elegíveis para testagem compreendam os riscos, potenciais implicações psicossociais e éticas, benefícios e limitações do teste, sendo, portanto, de extrema importância avaliação por equipe especializada, usualmente composta por geneticista ou oncogeneticista, a fim de mitigar problemas na interpretação dos resultados e reduzir estresses (LEEUWAARDE *et al.*, 2018).

2.8 PROTOCOLOS DE SEGUIMENTO

Estratégias de seguimento dos pacientes em risco e indivíduos portadores é essencial no manejo da doença de VHL. Programas de vigilância estruturados permitem intervenções mais precoces e redução de morbimortalidade, subsequentemente, com menor frequência de complicações relacionadas às manifestações clínicas (PRIESEMANN *et al.*, 2006).

Os resultados publicados por Poulsen (2010) demonstraram que uma rotina de acompanhamento em pacientes pré-sintomáticos aumentou a incidência cumulativa do diagnóstico clínico da doença de 46% para 72% e de 89% para 94% aos 30 e 50 anos de idade, respectivamente. Além disso, os dados referentes à vigilância de lesões em SNC sinalizam uma redução na quantidade de manifestações sintomáticas, já que apenas 21% dos pacientes em acompanhamento apresentavam sintomas em comparação com 69% dos pacientes pré-vigilância (POULSEN; BUDTZ-JØRGENSEN; BISGAARD, 2010).

Embora a síndrome se manifeste, clinicamente, com maior frequência na segunda e terceira décadas de vida, alguns indivíduos podem apresentar tumores já na infância, o que corrobora a necessidade de elaboração precoce de programas de seguimento adaptados para cada idade e com times multidisciplinares para melhor desempenho (ARONOW *et al.*, 2019).

Tais programas, em geral, contemplam exame clínico completo, incluindo exame neurológico, avaliações oftalmológicas com fundoscopia, audiometria, exames de imagem de SNC, rins, pâncreas e fígado, além de testes laboratoriais (VANBINST *et al.*, 2019).

Múltiplas diretrizes estão disponíveis para auxiliar na sistematização de avaliações, como os propostos pelo *United States National Institutes of Health* (CHOYKE *et al.*, 1995; LONSER *et al.*, 2003), *Danish VHL Coordination Group*

(POULSEN; BUDTZ-JØRGENSEN; BISGAARD, 2010) e *VHL Alliance* (VHL ALLIANCE, 2020) – TABELA 2.

TABELA 2 – RECOMENDAÇÕES DE EXAMES DE SEGUIMENTO CONFORME IDADE DE INÍCIO E INTERVALO

Tipo de acompanhamento	Idade de início	Intervalo
História e exame clínico	1 ano	12 meses
Avaliação de PA e FC	2 anos	12 meses
Avaliação oftalmológica	0	12 meses
Exame neurológico	0	12 meses
Imagem de SNC (RM)	11 anos	24 meses
Imagem de abdome (RM)	15 anos	24 meses
Avaliação catecolaminas (urina 24h)	5 anos	12 meses
Audiometria	11 anos	24 meses
Imagem canal auditivo interno (RM)	15 anos	1 avaliação basal

FONTE: Adaptado de Poulsen (2010) e *VHL Alliance* (2020)
 Abreviaturas: PA – pressão arterial; FC – frequência cardíaca; RM – ressonância magnética;

2.9 PANORAMA NACIONAL

Encontra-se na literatura especializada múltiplos relatos de casos clínicos com comportamentos atípicos ou conduções inovadoras de pacientes brasileiros. O trabalho de Marques (2020), publicado na revista *Molecular and Clinical Oncology*, trouxe um caso interessante de paciente com doença de VHL cuja primeira manifestação clínica foi anorexia, sendo esta resultado de um HB localizado no quarto ventrículo (MARQUES *et al.*, 2020). Um outro relato apresentou um caso de paciente de 13 anos com HR em olho direito tratado com injeção intravítrea de agente antiangiogênico (bevacizumabe) com regressão parcial da lesão. Após tal resposta, paciente foi submetido a remoção completa do HR com vitrectomia seguida de fotocoagulação (KREUZ *et al.*, 2020).

Dois grupos brasileiros participaram de estudos publicados em 2018 relacionados ao tema. Muscarella e colaboradores (2018) fizeram um estudo clínico-patológico de dez pacientes com HB extraneurais com achado de 1 caso relacionado

a doença de VHL (descrição de mutação na linhagem germinativa do gene *VHL*) (MUSCARELLA *et al.*, 2018). Já o outro trabalho, com colaboração do Departamento de Endocrinologia do Instituto do Câncer do Estado de São Paulo (ICESP) abordou estratégias para condução dos casos de TNP relacionados a doença de VHL. Em tal publicação, os autores revisaram os parâmetros de rastreamento indicados em diretrizes, bem como descreveram o perfil diferencial dos TNP associados à síndrome de VHL em comparação com os casos não relacionados. Dentre os resultados, ressalta-se o achado de que mutações no éxon 3 do gene *VHL*, especialmente nos códons 161/167, aumentam o risco para TNP metastático (KRAUSS *et al.*, 2018).

No que tange aos dados clínicos compilados da síndrome, descrição das variantes patogênicas identificadas e programas de acompanhamento às famílias com doença de VHL, estes ainda são incipientes no Brasil.

Rocha (2003) estudou 20 pacientes não relacionados de diferentes regiões do Brasil com diagnóstico de doença de VHL e publicou as variantes patogênicas do gene *VHL* encontradas. Em tal estudo, as mutações foram detectadas em todos os pacientes, através da combinação de sequenciamento direto e *Southern blotting* quantitativo, e contribuiu com a identificação de oito novas mutações germinativas (ROCHA *et al.*, 2003).

Outro trabalho nacional publicado por Gomy (2010) caracterizou 17 indivíduos de 9 famílias com VHL com o objetivo de estabelecer correlações do tipo genótipo-fenótipo. Oito famílias apresentaram fenótipo VHL tipo 1 e uma, VHL tipo 2B. Quanto ao painel de variantes patogênicas, quatro mutações germinativas diferentes no gene *VHL* foram identificadas. Três famílias com apresentação clínica compatível com doença de VHL tipo 1 tinham grandes deleções no gene *VHL*, sendo que em 2 delas, incluía-se deleção concomitante do gene *BRK1* e estas não demonstravam lesões renais, possivelmente compondo o supracitado subtipo VHL 1B (GOMY *et al.*, 2010).

3 MATERIAL E MÉTODOS

3.1 TIPO DE ESTUDO

Trata-se de um estudo observacional, prospectivo.

3.2 LOCAL E PERÍODO DO ESTUDO

O estudo foi realizado no Hospital Erasto Gaertner com aprovação pelo Comitê de Ética em pesquisa com seres humanos do referido Hospital (CAAE: 12891719.6.0000.0098). Atuou como centro coparticipante a Fundação Antônio Prudente (A.C Camargo *Cancer Center*). Foram analisados os casos de pacientes e familiares, conforme critérios de inclusão, no período pré-estabelecido para admissão de dados dos participantes de 01/01/2019 a 01/07/2021.

3.3 SELEÇÃO DE PARTICIPANTES

3.3.1 Critérios de Inclusão

Participaram deste estudo probandos e famílias do Brasil com diagnóstico prévio conhecido de doença de VHL. Para tanto, foi necessária a confirmação de tal diagnóstico, seja através de critérios clínicos ou moleculares. O diagnóstico clínico da doença de VHL depende da avaliação das principais manifestações relacionadas, associadas ou não a histórico familiar. Na presença de história familiar positiva para a doença de VHL, identificação de uma única manifestação dentre as seguintes mais comuns: HR; HB do SNC; CCRcc; ou FEO. Na ausência de história familiar positiva, é necessário que existam duas ou mais lesões características: dois ou mais HR e/ou HB do SNC; um HB e um tumor visceral (FEO ou CCRcc); já o diagnóstico molecular baseia-se no achado de variantes patogênicas do gene *VHL*.

Como a idade do início da doença é variável e depende da expressividade, individual e familiar, bem como da intensidade do rastreamento de lesões assintomáticas, foram levantados dados de todos os indivíduos da família com diagnóstico de doença de VHL, inclusive crianças. Conforme descrição da literatura, manifestações clínicas da doença na infância são raras e a apresentação mais descrita neste cenário é o HR, cujos dados preexistentes referem diagnóstico possível desde o primeiro ano de vida (CHOYKE *et al.*, 1995).

Todos os pacientes contatados e/ou seus responsáveis legais assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) do projeto, consentindo a coleta de dados por meio de entrevista telefônica, em formato virtual ou pessoalmente - se possível - e a constituição de um banco de dados, aqui denominado de Registro

Brasileiro da doença de von Hippel-Lindau (VHLBR), com todos os dados compulsoriamente anonimizados e para finalidade acadêmica exclusiva.

Para adolescentes com 12 anos completos, maiores de 12 anos e menores de 18 anos foi disponibilizado o Termo de Assentimento Livre e Esclarecido (TALE) com texto apropriado para tal faixa etária. Crianças com 5 anos completos, maiores de 5 anos e menores de 12 anos foram submetidas ao TALE ilustrado a fim de facilitar o entendimento.

Foi admitida a inclusão de pacientes e famílias novas externas ao Hospital Erasto Gaertner, desde que assinassem o TCLE do projeto. Tais participantes foram encaminhados para o estudo através do centro coparticipante da pesquisa e associações de suporte a famílias com doença de VHL, a partir dos seus médicos ou ainda por livre vontade de participar após conhecimento do projeto pela internet ou outro meio. Todos os dados coletados e armazenados foram codificados de modo a preservar a identidade do participante além de que os dados pessoais considerados sensíveis foram resguardados e apenas as variáveis não-identificadoras compuseram o VHLBR.

3.3.2 Critérios de exclusão

Foram excluídos do estudo aqueles participantes cuja confirmação diagnóstica de qualquer uma das manifestações clínicas definidoras da doença de VHL fosse insuficiente (seja por falta de relatório médico/prontuário, laudo anatomopatológico inconclusivo ou ausente, falta de evidência radiológica ou dúvida sobre a história familiar). No total, 25 participantes foram excluídos da amostra final do estudo, sendo as principais causas de exclusão: apresentação exclusiva de HB de cerebelo, sem história familiar e sem acesso a testagem molecular (5 participantes); quadro compatível com CCRcc esporádico (4 participantes) e ausência de encaminhamento de documentos-fonte para análise pelos pesquisadores (16 participantes).

3.4 COLETA DE DADOS CLÍNICOS

Foi elaborado um questionário que constituiu a Ficha de Coleta de Dados, cujas informações obtidas estavam assim agrupadas: a) dados epidemiológicos com

perfil sociodemográfico dos pacientes; b) dados da história familiar com elaboração, sempre que possível, de heredogramas; c) dados clínicos com descrição pormenorizada das manifestações da doença, idade ao diagnóstico das lesões, bem como sua evolução temporal, terapêutica utilizada e desfechos; d) dados radiológicos com enumeração de relatórios de exames de imagens realizados bem como a descrição do seguimento de lesões-alvo; e) dados anatomopatológicos de eventuais biópsias ou procedimentos cirúrgicos e descrição de histologia; f) dados de testes moleculares genéticos daqueles pacientes submetidos previamente a tal investigação com descrição das variantes patogênicas do gene VHL.

Todos os dados supracitados foram coletados através de entrevista – guiada pela ficha padrão de coleta de dados- com os membros das famílias portadoras da doença de VHL. Para tal entrevista foram admitidas as seguintes formas de obtenção das informações: a) por contato telefônico ou por formato virtual; b) por entrevista presencial; c) por questionário enviado por *e-mail* (adaptado para autopreenchimento e com possibilidade de esclarecimento de dúvidas eventuais).

3.5 ANÁLISE DOS DADOS

As informações coletadas foram digitadas em planilhas do Microsoft Excel® e validadas para erros. A análise foi realizada após codificação e exportação para o software SPSS versão 2.0, sendo primeiramente realizado estatística descritiva, com cálculo de frequência e medidas de tendência central – medianas, médias e tabelas de frequência para variáveis qualitativas.

Para os pacientes que possuem resultados de testes genéticos, uma análise adicional está programada para correlações genótipo-fenótipo. Nesta segunda análise, utilizaremos estatística inferencial multiníveis para estabelecimento de correlações entre as variáveis avaliadas.

4 APRESENTAÇÃO DOS RESULTADOS

Apresentam-se nas páginas subsequentes os artigos provenientes deste projeto, cujas formatações seguem os parâmetros exigidos pelos periódicos.

O primeiro refere-se à descrição pormenorizada de nossa coorte e foi submetido à revista *Clinical Genetics*, de classificação A2 segundo avaliação da Plataforma Sucupira, com o título “*Comprehensive characterization and building of National Registry of von Hippel-Lindau disease in Brazil*”.

Os outros dois artigos são ensaios pictóricos sobre os principais achados de imagem relacionados às manifestações da síndrome de VHL, com imagens obtidas a partir de revisão dos exames radiológicos realizados pelos pacientes da nossa coorte. Os ensaios foram submetidos à revista *Radiologia Brasileira*, de classificação B2 conforme avaliação da Plataforma Sucupira, com os seguintes títulos: “Achados de imagem na doença de von Hippel-Lindau - Parte I: sistema nervoso central” e “Achados de imagem na doença de von Hippel-Lindau - Parte II: lesões abdominais”.

4.1 ARTIGO DESCRITIVO

Clinical Genetics
Original Article

Delete

Comprehensive characterization and building of National Registry of von Hippel-Lindau disease in Brazil

Submission Status	Draft
Last Modified	27 January 2022 by Tabatha Dallagnol
Submission Started	26 January 2022 by Tabatha Dallagnol

Resume Submission →

Title: Comprehensive characterization and building of National Registry of von Hippel-Lindau disease in Brazil

Short running title: Brazilian National Registry of von Hippel-Lindau disease

Authors: Tabatha Nakakogue Dallagnol^{1a}; Eduardo Da Cás^{2b}, Odery Ramos Junior^{3c}, José Cláudio Casali-da-Rocha^{4d}

Author's institutional affiliations

1. Department of Medical Oncology, Hospital Erasto Gaertner, Curitiba, Brazil; email: tnakakogue@gmail.com

2. Faculty of Medicine, Universidade Positivo, Curitiba, Brazil; email: edudacasup@gmail.com

3. Department of Internal Medicine, Hospital de Clínicas – Universidade Federal do Paraná, Curitiba, Brazil; email: oderyramos@gmail.com

4. Department of Oncogenetics, Hospital do Câncer A.C. Camargo, São Paulo, Brazil; email: casalidarocha@gmail.com

a. <https://orcid.org/0000-0001-9616-7064>; b. <https://orcid.org/0000-0001-5882-8707>; c. <https://orcid.org/0000-0002-9730-6860>; d. <https://orcid.org/0000-0002-1838-2153>

Acknowledgments

We would like to thank the many patients with VHL and their families in Brazil; without their cooperation, this work would not have been possible. Furthermore, we are indebted to our clinical colleagues at the different hospitals, who contributed to our project and supported our database.

Conflict of Interest Statement

No conflicts of interest.

Data Accessibility

The data that support the findings of this study are available on request from the corresponding author (TND). The data are not publicly available due to privacy or ethical restrictions.

Abstract

Von Hippel-Lindau (VHL) disease is an autosomal dominant disorder caused by pathogenic variants in *VHL* gene. The common manifestations include hemangioblastomas (HB) of the central nervous system (CNS) and retina (RH); pheochromocytoma (PHEO); clear cell renal cell carcinoma (ccRCC); pancreatic and renal cysts (PRC) and pancreatic neuroendocrine neoplasm (PNEN). The aim of this study was to collect prospectively both clinical and molecular characteristics of patients with VHL to build the VHL Brazilian Registry (VHLBR). A total of 142 subjects representing 62 unrelated Brazilian families with VHL were registered. The mean age of VHL onset was 28.78 years old and 128 individuals (90.1%) had at least one VHL-related lesion. CNS HB was the most common manifestation occurring in 91 (71%) patients, followed by multiple PRC (48.4%), RH (39.8%), ccRCC (28.9%), PHEO (12.5%) and PNEN (7.8%). Of the 97 subjects whose presence of VHL variants was confirmed, 51 (52.6%) had missense variants, 22 (22.7%) large deletions, 10 (10.3%) frameshift, 7 (7.2%) splice site, 4 (4.1%) nonsense and 3 (3.1%) in-frame deletions. Regarding surveillance, 115 (81%) participants had at least one physician responsible for their outpatient follow-up; however, 69 (60%) of them did not report regular frequency of tests. We built the largest prospective VHLBR which will be helpful to guide policies for VHL care in Brazil.

Keywords: Clinical database, genotype-phenotype correlation, follow-up, von Hippel-Lindau disease, VHL.

Introduction

Von Hippel-Lindau (VHL) disease is an autosomal dominant disorder caused by germline *VHL* gene mutations that affects 1:36,000 individuals worldwide and has similar prevalence in both genders (1,2). This disease predisposes individuals to develop hemangioblastomas (HB) of central nervous system (CNS), hemangioblastomas of retina (RH), clear cell renal cell carcinomas (ccRCC), pheochromocytoma (PHEO), pancreatic neuroendocrine neoplasms (PNEN), endolymphatic sac tumors (ELST), epididymal or broad ligament cystadenomas and cystic disease in several organs, including kidneys, pancreas and liver (3,4). The penetrance of VHL is age-related and almost complete by 60-75 years old (5,6).

The tumor suppressor gene of VHL is located on chromosome 3p25 and consists of only three exons (7,8). This gene encodes the VHL protein (pVHL) that seems to have multiple functions in regulating proteolytic degradation of the alpha subunits of the transcription factors of hypoxia-inducible factor-1 (HIF-1) and hypoxia-inducible factor-2 (HIF-2) (8,9). The HIF transcription factors have a critical role in orchestrating cellular responses to hypoxia and in regulating transcription of a wide variety of genes related to angiogenesis, proliferation and metabolism (10,11).

Clinically, VHL disease is categorized into VHL type 1 or type 2 according to the familial phenotype. Type 1 regards those with typical VHL manifestations, such as CNS HB,

ccRCC, and RH, but does not include PHEO. Therefore, in the presence of PHEO, it is categorized as type 2, which is subdivided into: 2A – PHEO and other typical VHL manifestations except ccRCC; 2B – full spectrum of VHL disease including PHEO, ccRCC and other manifestations; 2C – isolated PHEO (12–14).

Due to its lifetime multi-organ involvement and phenotypic heterogeneity, the clinical management, treatment, and counseling of this population is challenging. Furthermore, the nature of VHL requires patients to be prospectively screened for new manifestations, demanding an skilled multidisciplinary team, as well as a compliant patient (4).

Surveillance is crucial not only for detecting new lesions at an early stage, but also for monitoring small asymptomatic lesions (15). Without clinical surveillance, the median life expectancy of patients with VHL is 41 to 49 years old (5). The most frequent causes of VHL-related death are neurological damage due to CNS lesions and metastasis of ccRCC (1).

The available data of the Brazilian population correlating phenotype and genotype of the VHL syndrome is limited. The first characterization of VHL in Brazil was published in 2003 and included 20 families with VHL (16). The project lasted 12 years and provided access to genetic testing for 85 participants, from 1998 to 2010 (data not published). After 2010, 42 new families were identified, but VHL testing became available only in private laboratories for those with health insurance, while for the patients that depended on the Brazilian public health system, the testing was not available (17). The aim of this study was to expand the previous Brazilian cohort in order to include more families, as well as to collect prospectively both clinical and molecular characteristics of families with VHL, to assess their access to VHL testing, their follow-up, their treatment modalities and their survival. Furthermore, another aim was to build the von Hippel-Lindau Brazilian Registry (VHLBR).

Methods

Database

The national database gathers information on demographics, family history, VHL-related manifestations (onset, location, type, pathology, treatments), access to genetic testing, genetic variant, screening plan and modalities.

Patients

Patients with VHL were retrospectively selected through review of experts' medical records from ophthalmology, urology, endocrinology, oncology, genetics and neurosurgery healthcare services. In addition, the families were also selected from social networks supporting people with VHL in Brazil.

Patients with a clinical diagnosis of VHL regardless of confirmatory genetic testing, as well as those with a positive VHL family history and confirmed genetic variant, were included in the analysis. Demographic, genetic and clinical data were collected and included in the database. The participants were prospectively monitored regarding clinical manifestations of the syndrome, treatments and surveillance.

Previously, 20 families (family VHL 1 to 20) had already been studied and reported, but we proposed to update the clinical data of these families, as well as data regarding their follow-up and treatments. The inclusion of the other 42 families (family VHL 21 to 62) is original in this study. The follow-up period was up to 22 years (the first 20 families were included in 1998) and the data inclusion in the database will be continuous from now on.

This study was approved by the Human Research Ethics Committee of the institution and was conducted according to the Good Clinical Practice. All participants signed an Informed Consent Form. Genetic counseling was offered for all participants and they were advised about the VHL clinical screening program they should participate in throughout their lifetime.

Analysis

Data obtained from the 142 participants were double entered into Microsoft Excel® spreadsheets and validated for data errors. The analysis was conducted after codification of data and exportation to the software SPSS version 2.0. Descriptive statistics, such as frequencies and percentages, were used to describe data.

Results

A total of 142 participants representing 62 unrelated families with VHL were included. Their ages ranged from 11 to 83 years old and they had a mean and median age of 43 and 42.5 years old, respectively. There was a slightly higher proportion of females (53.5%) in comparison to males (46.5%) (Table 1). We observed that 35 families (56.5%) were from the Southeast, 16 (25.8%) were from the South, 4 (6.5%) were from the Central-West and 4 (6.5%) were from the Northeast Brazilian region. Moreover, three families are currently living abroad (in Ecuador, Uruguay and Portugal) (Figure 1).

The Brazilian Unified National Health System (SUS) was the care provider for more than half of the families (53.2%), while in 29 families (46.8%) at least 1 member had access to health insurance.

Of all the 142 VHL cases, 109 underwent genetic testing by a variety of methods, depending on the availability of genetic techniques at the time of testing. Ninety-seven participants had an identified variant in the VHL locus; ten subjects had a record of genetic testing but with no descriptive results and two participants are awaiting the report. Among those participants that were tested, 78% accessed genetic testing through previous research protocol and 22% through health insurance or private coverage.

De novo cases of VHL were suspected in 16 individuals who had no prior family history of the disease. Of the 97 participants with confirmation of VHL variants, 51 (52.6%) had missense variants, 22 (22.7%) had large deletions, 10 (10.3%) had frameshift, 7 (7.2%) had splice site, 4 (4.1%) had nonsense and 3 (3.1%) had in-frame deletion.

The most common variants identified were c.238A>C (p.Ser80Arg) in eight individuals, belonging to the same pedigree, and VHL complete deletion in ten individuals, belonging to three distinct pedigrees. The most common variant among independent families was c.388G>T (p.Val130Phe), present in four different families (Table S1).

VHL-related clinical lesions were present in 128 individuals (90.1%) and 14 (9.9%) were asymptomatic carriers. The majority of participants had at least two different manifestations, demonstrating the overlap of different manifestations in single individuals.

The mean age of VHL onset, defined as the first diagnosis of any VHL-related manifestation detected symptomatically or asymptotically through VHL surveillance, was 28.78 years old, with a median of 26 years old. The age of onset did not differ significantly between VHL type 1 or 2. Cerebellar HB was the most frequently reported manifestation in this cohort (30.5%), followed by RH (16.4%). In families with VHL type 2 (30 families), PHEO was the initial manifestation for 6 participants (20%).

The most prevalent manifestation in our cohort was CNS HB, occurring in 91 (71%) patients, with cerebellar (80 individuals) and spinal cord (39 individuals) HB being the most common subtypes. RH was identified in 51 participants, with a mean onset age of 25 years old. The ccRCC was present in 37 participants (28.9%) and renal cysts in 62 (48.4%), with mean onset age of 40 and 37 years old, respectively. We found PNEN in ten participants (7.8%) and 62 (48.4%) had pancreatic cysts, which were more common and had an earlier age of onset in comparison to PNEN (34.1 years old and 40 years old, respectively). We also identified PHEO in 16 participants (12.5%), with a mean onset age of 28.1 years old, and we observed two ELST diagnoses in this cohort, with a mean onset age of 27.5 years old. Epididymal cysts and cystadenomas were found in 15 participants (23% of male participants with VHL), with a mean onset age of 24.8 years old. In this cohort, there were no diagnoses of broad ligament cystadenoma (Table 2).

According to the familial phenotype, families were categorized in: a) VHL type 1, 50 families (81%); b) VHL type 2A, 7 families (11%); c) VHL type 2B, 5 families (8%); and none were VHL type 2C (Figure S1). To identify preliminarily genotype-phenotype correlations, we investigated the relationship between variant types and main VHL-related manifestations (Figure 2). Of the families with VHL type 1, 49.3% had missense, 19.2% had large deletions, 13.7% had frameshift, 8.2% had splice site, 5.5% had nonsense, and 4.1% had in-frame deletion. As expected, VHL type 2 families mainly had missense mutations (62.5%).

Regarding the treatments that participants with clinical manifestations had already undergone, 22.7% had been subjected to multiple modalities, with surgery (75.8%) and minimally invasive procedures, such as radioablation/embolization (18.8%), being the most frequent (Figure S2).

During the follow-up time (up to 22 years), 39 participants (27.5%) died. The median age of death was 43 years old (ages ranging from 22 to 73 years old) and the most frequent causes of VHL-related death were complications related to CNS HB (38.5%) and the progression of ccRCC (25.6%).

In this cohort, the medical specialties that were mainly responsible for the longitudinal care of the families were genetics (39%) and neurology/neurosurgery (22%); however, 19% of participants did not report to have one physician responsible for their outpatient care (Figure S3). Among those participants in medical follow-up, 69 (60%) did not report undergoing imaging or laboratory tests in general with a regular frequency (Figure S4). Moreover, among those participants who have known VHL-related target lesions (91 patients), 65.9% did not undergo regular monitoring either (Figure S5).

Discussion

Von Hippel-Lindau is a hereditary multisystem syndrome that has peculiar manifestations and affects several visceral organs and the CNS. In this study, we report clinical and genetic characteristics of 142 participants with VHL. Therefore, we created the largest Brazilian cohort of VHL patients to define the main clinical characteristics and follow-up of VHL disease, as well as to investigate genotype-phenotype correlations. The families with VHL included in our study are potentially representative of the Brazilian population since they came from different regions although the caveat is that the largest sampling from the Southeast-South regions of the country.

For prevalence analyses, we used the international diagnostic VHL criteria for direct comparisons with previous estimates (18,19) (Table 3). In our study, the overall frequency of cerebellar HB was similar to the findings reported in 1990 by Maher *et al.* and in 2007 by Ong *et al.* (8,18). The prevalence of RH in our study was 39.8% (51 of 142). There is plenty of variability in the frequency reported in the literature according to heterogeneity and diagnostic methods. Maher *et al.*, Ong *et al.* and Wong *et al.* found an RH frequency of 59%, 73% e 27.9%, respectively (8,18,20).

The mean age of ccRCC diagnosis among our patients with VHL was 40 years old, which is similar to other studies with VHL population and can be considered early when compared to sporadic ccRCC cases (6). The overall frequency of ccRCC in this cohort was 28.9%, similar to that reported by Maher *et al.* but lower than that reported by both Ong *et al.* and Wong *et al.* (8,18,20). A possible reason for this difference is the criteria used to define ccRCC, since it is currently possible to consider radiological diagnosis without histological proof; however, in our cohort, we depended on the information provided by the patients and the referral of follow-up images, and as aforementioned, patients did not undergo regular examinations as was expected.

We found 12.5% of PHEO, which is in agreement with recent publications (8,20). The discrepancy when compared to the Maher's cohort could be explained not only by improvements in screening and detection of PHEO, but also by increased incidence based in age-dependent penetrance (18).

Age of onset of main VHL clinical manifestations in our patients is similar to the previously published data (8,18,20–23). In our cohort, 9.9% (14 of 142 participants) were VHL variant carriers without manifestations.

Estimates of *de novo* VHL cases have been reported ranging from 3% to 21% (4,24). In our study, we estimate that the disease was caused by *de novo* mutations in 11.2%

(16 of 142) cases. However, our assessment was based on family history and was genetically confirmed in only four families. In the other families, proband's parents had not been genetically tested and could represent asymptomatic or mildly affected or germline mosaicism (25). In particular, two cases had lack of access to genetic-relative family health history, one due to early death of parents and separation from other relatives and the other was an adoptee proband with separation from biological parents.

The spectrum of known mutations in the VHL gene is wide and the frequency of variant types that we found was similar to cohorts published previously. In our study, missense mutations in the VHL gene were the most common mutation, a fact that is in agreement with findings presented by Nordstrom-O'Brien *et al.* and Wong *et al.* (Table 4), which comprised different ethnic populations (4,20).

We preliminary examined genotype-phenotype correlation in VHL families and our data support the previously distinction described in the literature between VHL types 1 and 2 regarding missense variants and its association with a higher risk of pheochromocytoma (18,26,27); 80% of our tested individuals with PHEO presented a missense variant. In our study, 39.2% of tested patients with RH had missense variants, followed by 19.6% with large deletions. This is similar to prior findings published by Mettu *et al.* and Wong *et al.* (20,28). Our analysis of pooled information also showed that nonsense and frameshift mutations occur just in VHL type 1, which had also been discussed in previous publications (4).

Regarding access to genetic tests, there is no financial support in SUS for these tests and only recently the coverage of genetic testing by private healthcare insurance became mandatory in Brazil. This feature is reflected in our data, which shows that 78% of participants had access to genetic testing only by means of the previous research protocol. Major challenges still lay ahead in order to facilitate access of individuals who use the public healthcare system to a better genetic care.

In our cohort, VHL surveillance was evaluated according to frequency of medical appointments, indication of a physician responsible for their outpatient follow-up and their examination routine. Our findings suggest an important gap in regular clinical follow-up of families with VHL, both in SUS and in private health care. Since VHL care is complex, this emphasizes the need to build a clear and feasible clinical-radiological screening program for VHL-related lesions adapted for multiple Brazilian realities.

According to the literature, prophylactic surveillance could reduce VHL-associated morbidity and mortality (5). The VHL Alliance and its Clinical Advisory Council recommend that surveillance methods are age-dependent and can be done using noninvasive techniques (Table 5) (29). Modifications of surveillance schedules could be done by physicians familiar with patients and their family history. Therefore, an adapted follow-up plan based on the patients' manifestations and circumstances should take place in order to balance early manifestation detection and over investigation, not only due to patients' psychological strain, but also due to the financial impact on healthcare systems (29).

We demonstrate the potential utility of a comprehensive VHL database, encompassing the standardized collection of clinical and genetic data. Ultimately, we expect that the

national database will provide the basis for a more targeted VHL surveillance and counseling, with the possibility of broad collaboration, definition of specific risks in the Brazilian population, and a better understanding of VHL.

Limitations

This study had some limitations. The inclusion of patients with VHL from referral of by experts and from social networks for supporting patients and families with VHL may contribute to a selection bias. Moreover, in view of the low frequency of regular follow-up by patients with VHL, some clinical manifestations may have been missed if they were not properly screened; thus, it may lead to underestimation of the total number of affected individuals. When a participant did not report having a particular manifestation, in some cases we could not determine if this is due to negative results of investigations or if the patient was asymptomatic and, thus, did not undergo investigation. Furthermore, considering that we had families from multiple Brazilian regions, almost all of our interviews were carried out online or based on answers provided by forms filled out by patients. Also, we depended on the referral of the examinations that the patients had already undergone in order to analyze possible abnormal results regardless of patients' symptoms. These aspects limited our access to data in cases of low engagement in our study's demands.

References

1. Lonser RR, Glenn GM, Walther M, Chew EY, Libutti SK, Linehan WM, et al. Von Hippel-Lindau disease. *Lancet*. 2003;361(9374):2059–67.
2. Leeuwaarde RS Van, Ahmad S, Links TP, Giles RH. Von Hippel-Lindau Syndrome. *GeneReviews* [Internet]. 2018;1–32. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1463/>
3. Maher ER, Neumann HPH, Richard S. Von Hippel-Lindau disease: A clinical and scientific review [Internet]. Vol. 19, *European Journal of Human Genetics*. *Eur J Hum Genet*; 2011 [cited 2021 Feb 28]. p. 617–23. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21386872/>
4. 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.
5. Poulsen MLM, Budtz-Jørgensen E, Bisgaard ML. Surveillance in von Hippel-Lindau disease (vHL). *Clin Genet*. 2010;77(1):49–59.
6. Binderup MLM, Galanakis M, Budtz-Jørgensen E, Kosteljanetz M, Bisgaard ML. Prevalence, birth incidence, and penetrance of von Hippel-Lindau disease (vHL) in Denmark. *Eur J Hum Genet*. 2017;25(3):301–7.
7. Latif F, Tory K, Gnarr J, Yao M, Duh FM, Orcutt M Lou, et al. Identification of

- the von Hippel-Lindau disease tumor suppressor gene. *Science* (80-). 1993;260(5112):1317–20.
8. Ong, Kai Ren; Woodward, Emma R.; Killick, Pip; Lim, Caron; Macdonald, Fiona; Maher ER. Genotype–Phenotype Correlations in von Hippel-Lindau Disease. *Hum Mutat.* 2007;2(28):143–9.
 9. Chittiboina P, Lonser RR. Von Hippel-Lindau disease. In: *Handbook of Clinical Neurology* [Internet]. Elsevier B.V.; 2015 [cited 2021 Feb 28]. p. 139–56. Available from: /pmc/articles/PMC5121930/
 10. Maxwell PH, Wiesener MS, Chang G-W, Clifford SC, Vaux EC, Cockman ME, et al. The tumour suppressor protein VHL targets hypoxia-inducible factors for oxygen-dependent proteolysis. *Nature.* 1999;459(1997):271–5.
 11. Gläsker S, Vergauwen E, Koch CA, Kutikov A, Vortmeyer AO. Von hippel-lindau disease: Current challenges and future prospects. Vol. 13, *OncoTargets and Therapy.* Dove Medical Press Ltd.; 2020. p. 5669–90.
 12. Maher ER, Webster AR, Richards FM, Green JS, Crossey PA, Moore AT. Phenotypic expression in von Hippel-Lindau disease correlations with germline VHL gene mutations. *J Med Genet.* 1996;37(3):328–32.
 13. Neumann HPH, Wiestler OD. Clustering of features of von Hippel-Lindau syndrome: evidence for a complex genetic locus. *Lancet.* 1991;337(8749):1052–4.
 14. Kim WY, Kaelin WG. Role of VHL gene mutation in human cancer. *J Clin Oncol.* 2004;22(24):4991–5004.
 15. Priesemann M, Davies KM, Perry LA, Drake WM, Chew SL, Monson JP, et al. Benefits of screening in von Hippel-Lindau disease - Comparison of morbidity associated with initial tumours in affected parents and children. *Horm Res.* 2006;66(1):1–5.
 16. J C C Rocha, RLA Silva, B B Mendonça, S Marui, AJG Simpson AAC. High frequency of novel germline mutations in the VHL gene in the heterogeneous population of Brazil. *J MedGenet.* 2003;220:1–6.
 17. Ashton-Prolla P, Seuanez HN. The Brazilian hereditary cancer network: Historical aspects and challenges for clinical cancer genetics in the public health care system in Brazil. *Genet Mol Biol.* 2016;39(2):163–5.
 18. Maher, Eamonn R. Iselius, L. Yates, J.R.W. Littler, M. Benjamin, C. Harris, R. Sampson, J. Williams, A. Ferguson-Smith, M.A. Morton N. Von Hippel-Lindau disease: a genetic study. *J Med Genet.* 1991;28:443–7.

19. Maddock IR, Moran A, Maher ER, Teare MD, Norman A, Payne SJ, et al. A genetic register for von Hippel-Lindau disease. *J Med Genet.* 1996;33(2):120–7.
20. Wong M, Chu YH, Tan HL, Bessho H, Ngeow J, Tang T, et al. Clinical and molecular characteristics of East Asian patients with von Hippel-Lindau syndrome. *Chin J Cancer.* 2016;35(1):79.
21. Feletti A, Anglani M, Scarpa B, Schiavi F, Boaretto F, Zovato S, et al. Von Hippel-Lindau disease: An evaluation of natural history and functional disability. *Neuro Oncol.* 2016;18(7):1011–20.
22. 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;4(3):20–9.
23. Salama Y, Albanyan S, Szybowska M, Bullivant G, Gallinger B, Giles RH, et al. Comprehensive characterization of a Canadian cohort of von Hippel-Lindau disease patients. *Clin Genet.* 2019;96(5):461–7.
24. Richards FM, Payne SJ, Zbar B, Affara NA, Ferguson-smith MA, Maher ER. Molecular analysis of de novo germline mutations in the von hippel-lindau disease gene. *Hum Mol Genet.* 1995;4(11):2139–43.
25. Sgambati, M.T.; Stolle, C.; Choyke, P.L.; Walther, M.M.; Zbar, B.; Linehan, W.M.; Glenn GM. Mosaicism in von Hippel–Lindau Disease: Lessons from Kindreds with Germline Mutations Identified in Offspring with Mosaic Parents. *Am J Hum Genet.* 2000;66(3):84–91.
26. Crossey PA, Richards FM, Foster K, Reen JS, Prowse A, Latif F, et al. Identification of intragenic mutations in the von hippel - lindau disease tumour suppressor gene and correlation with disease phenotype. *Hum Mol Genet.* 1994;3(8):1303–8.
27. Zbar B, Kishida T, Chen F, Schmidt L, Maher ER, Richards FM, et al. Germline mutations in the Von Hippel-Lindau disease (VHL) gene in families from North America, Europe, and Japan. *Hum Mutat.* 1996;8(4):348–57.
28. Mettu P, Agrón E, Samtani S, Chew EY, Wong WT. Genotype-phenotype correlation in ocular von hippel-lindau (VHL) disease: The effect of missense mutation position on ocular VHL phenotype. *Investig Ophthalmol Vis Sci.* 2010;51(9):4464–70.
29. VHL Alliance. What you need to know about VHL. Vol. 36, VHL Handbook. 2020.

Tables

Table 1 – Demographic information of participants

	N (range / %)
Total number of participants	142
Total number of families	62
Median age	42.5 (11-83)
Female	76 (53.5)
Male	66 (46.5)
Probands ^a	62 (43.7)
<i>De novo</i> VHL ^b	16 (11.2)
Genetic testing	109 (76%)
Identified VHL variant	97 (89% ^d)
Unknown testing results ^c	12 (11%)
No genetic testing	34 (24%)
Participants with clinical manifestations	128 (90.1%)
Asymptomatic carriers	14 (9.9%)

^a Proband is defined as an affected VHL patient due to a symptomatic VHL manifestation.

^b *De novo* VHL is suspected in the absence of prior family history of clinical VHL.

^c Genetic testing was performed and the results are unknown or awaiting the report.

^d Percentage of those with genetic testing.

Table 2 – Prevalence of manifestations and onset age

Clinical manifestation	Prevalence (%)	Mean onset age (years old)
HB cerebellar	80 (62.5%)	28.8
HB spinal cord	39 (30.5%)	31
HB brainstem/supratentorial	18 (14.1%)	29.1
HB retinal	51 (39.8%)	25.6
Clear cell renal cell carcinoma	37 (28.9%)	40
Renal cysts	62 (48.4%)	37
Pheochromocytoma	16 (12.5%)	28.1
Pancreatic neuroendocrine neoplasm	10 (7.8%)	40
Pancreatic cysts	62 (48.4%)	34.1
Epididymal cysts/cystadenomas	15 (23% ^a)	24.8
Endolymphatic sac tumors	2 (1.6%)	27.5

HB: hemangioblastoma.

^a Percentage of male participants with VHL.

Table 3 – Comparison of frequency of main clinical manifestations of VHL syndrome across different cohorts

Clinical manifestation	Our study (n= 142)	Wong et al. [20] (n=154)	Ong et al. [18] (n=573)	Maher et al. [8] (n=152)
HB cerebellar	62.5%	-	57%	59%
HB spinal cord	30.5%	-	25%	13%
HB CNS	71.1%	81.2%	-	-
RH	39.8%	27.9%	73%	59%
ccRCC	28.9%	57.8%	35%	28%
Pheochromocytoma	12.5%	14.9%	20%	7%

HB: hemangioblastoma; CNS: central nervous system; RH: retinal hemangioblastoma; ccRCC: clear cell renal cell carcinoma.

Table 4 – Comparison of distribution of genetic mutations in the von Hippel-Lindau (VHL) gene across different cohorts (East Asian and Western patients)

Type of VHL mutation	Our study (%)	Wong et al. [20] (%)	Nordstrom-O'Brien et al. [4] (%)
Missense	52.6%	40.9%	52.1%
Frameshift	10.3%	8.4%	13.3%
Nonsense	4.2%	11.7%	11.3%
Large deletion	21.6%	32.5%	10.8%
Splice	8.2%	4.5%	6.8%
In-frame deletion	3.1%	1.3%	5.6%

Table 5 – General recommendations for surveillance adapted from Poulsen et al. and VHL Alliance – VHL suggested Active Surveillance Guidelines (2020).

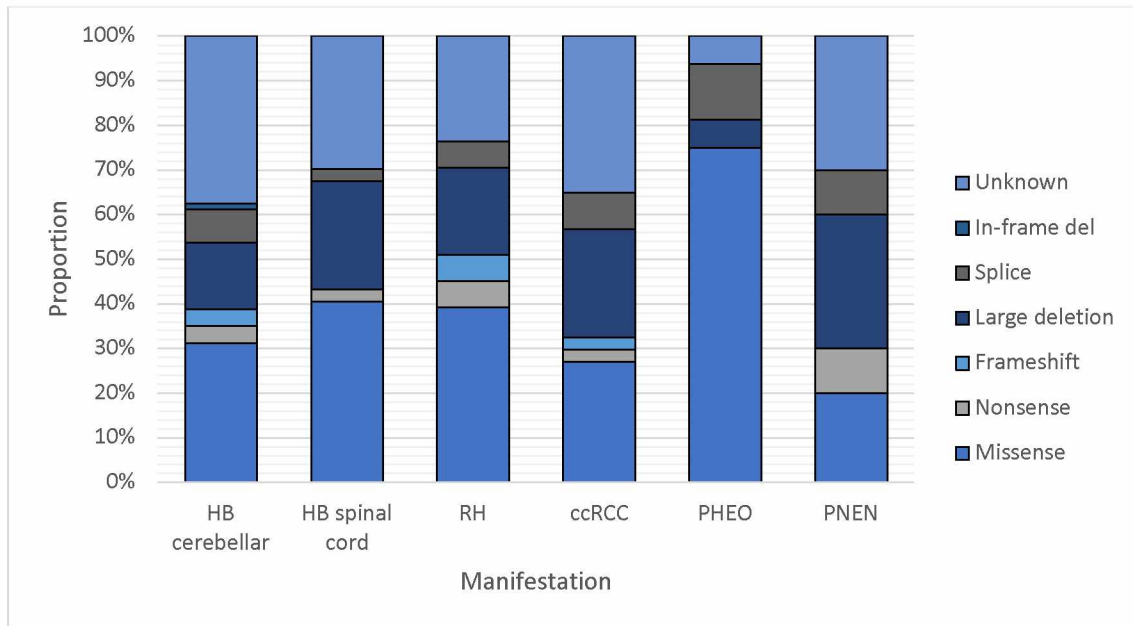
Type of surveillance	Time of surveillance initiation	Time intervals between examinations
History and physical examination	1 year	12 months
Blood pressure and pulse	2 years	12 months
Ophthalmic examination	0	12 months
Neurological examination	0	12 months
Imaging of the CNS (MRI)	11 years	24 months
Imaging of the abdomen (MRI)	15 years	24 months
24h urine-test for catecholamine	5 years	12 months
Audiometry	11 years	24 months
MRI internal auditory canal	15 years	One baseline examination

Figures

Figure 1 - Brazilian georeferencing of VHL families (Each dot represents 1 family with VHL).



Figure 2 – Proportion of variant types by main VHL-related manifestation.



HB: hemangioblastoma; RH: retinal hemangioblastoma; ccRCC: clear cell renal cell carcinoma; PHEO: pheochromocytoma; PNEN: pancreatic neuroendocrine neoplasm.

Supplementary material

Table S1 – VHL genetic and manifestation information of participants.

SUBJECT	CDNA (NM_000551.4)	NT	PROTEIN CHANGE	CODON	VARIANT TYPE	CNS	CCRCC	PNEN	RH	PPGL	EPI
1	c.224_226delTCT	224	p.Phe76del	76	In-frame del	N	N	N	N	N	N
2	Partial deletion	NA	NA	NA	Large deletion	Y	Y	N	N	N	N
3	Complete Deletion	NA	NA	NA	Large deletion	N	Y	N	N	N	N
4	c.407T>C	407	p.Phe136Ser	136	Missense	Y	Y	N	N	N	N
5	c.407T>C	407	p.Phe136Ser	136	Missense	Y	Y	N	N	N	N
6	c.407T>C	407	p.Phe136Ser	136	Missense	Y	N	N	Y	N	N
7	c.407T>C	407	p.Phe136Ser	136	Missense	N	N	N	N	N	N
8	c.407T>C	407	p.Phe136Ser	136	Missense	Y	N	N	N	N	N
9	c.407T>C	407	p.Phe136Ser	136	Missense	Y	N	N	N	N	N
10	c.262T>C	262	p.Trp88Arg	88	Missense	N	N	N	Y	N	N
11	c.305delC	305	p.Pro102ArgfsTer?	102	Frameshift	Y	N	N	N	N	N
12	c.449delA	449	p.Asn150fs	150	Deletion	N	N	N	Y	N	N
13	IVS2 + 1G>A	NA	NA	NA	Splice	N	N	N	N	N	N
14	IVS2 + 1G>A	NA	NA	NA	Splice	Y	N	N	Y	N	N
15	IVS2 + 1G>A	NA	NA	NA	Splice	Y	Y	Y	N	N	N
16	IVS2 + 1G>A	NA	NA	NA	Splice	N	N	N	N	N	N
17	c.238A>C	238	p.Ser80Arg	80	Missense	Y	N	N	N	N	N
18	c.238A>C	238	p.Ser80Arg	80	Missense	Y	N	N	Y	N	N
19	IVS1 + 7G>A	NA	NA	NA	Splice	Y	N	N	N	N	N
20	IVS1 + 7G>A	NA	NA	NA	Splice	Y	N	N	N	N	N
21	c.238A>C	238	p.Ser80Arg	80	Missense	Y	Y	N	N	N	N
22	c.238A>C	238	p.Ser80Arg	80	Missense	Y	Y	N	N	N	Y
23	c.238A>C	238	p.Ser80Arg	80	Missense	Y	N	N	Y	N	N
24	c.238A>C	238	p.Ser80Arg	80	Missense	Y	Y	N	Y	N	N
25	c.238A>C	238	p.Ser80Arg	80	Missense	N	N	N	Y	N	Y
26	c.238A>C	238	p.Ser80Arg	80	Missense	N	N	N	Y	N	N
27	c.238A>C	238	p.Ser80Arg	80	Missense	N	N	N	N	N	N
28	c.238A>C	238	p.Ser80Arg	80	Missense	N	N	N	N	N	N
29	c.499C>T	499	p.Arg167Trp	167	Missense	Y	N	N	Y	Y	N
30	c.499C>T	499	p.Arg167Trp	167	Missense	N	N	N	N	Y	N
31	Partial deletion	NA	NA	NA	Large deletion	N	N	N	Y	N	N
32	Partial deletion	NA	NA	NA	Large deletion	N	N	N	N	N	N
33	Partial deletion	NA	NA	NA	Large deletion	N	N	N	N	N	N
34	c.388G>T	388	p.Val130Phe	130	Missense	N	N	N	N	N	N
35	c.388G>T	388	p.Val130Phe	130	Missense	N	N	N	N	N	N
36	c.388G>T	388	p.Val130Phe	130	Missense	N	N	N	N	N	N
37	c.344delA	344	p.His115Profs*158	NA	Frameshift	N	N	N	N	N	N
38	c.344delA	344	p.His115Profs*158	NA	Frameshift	N	N	N	N	N	N
39	c.344delA	344	p.His115Profs*158	NA	Frameshift	N	N	N	Y	N	N
40	c.344delA	344	p.His115Profs*158	NA	Frameshift	Y	N	N	N	N	N
41	c.344delA	344	p.His115Profs*158	NA	Frameshift	N	Y	N	N	N	N
42	c.344delA	344	p.His115Profs*158	NA	Frameshift	N	N	N	N	N	N
43	c.320G>C	320	p.Arg107Pro	107	Missense	Y	Y	N	Y	Y	Y
44	c.320G>C	320	p.Arg107Pro	107	Missense	N	N	N	N	N	N
45	c.437delC	437	p.P146Lfs*13	146	Frameshift	Y	N	N	Y	N	N
46	c.280G>T	280	p.Glu94Ter	94	Stop Gained	Y	N	N	Y	N	N
47	c.256C>T	256	p.Pro86Ser	86	Missense	N	N	N	Y	N	N
48	c.256C>T	256	p.Pro86Ser	86	Missense	Y	N	N	N	N	N
49	Partial deletion	NA	NA	NA	Large deletion	Y	N	N	N	N	N
50	Partial deletion	NA	NA	NA	Large deletion	Y	N	N	Y	N	N
51	c.371C>T	371	p.Thr124Ile	124	Missense	N	N	N	Y	Y	N
52	c.371C>T	371	p.Thr124Ile	124	Missense	N	N	N	Y	Y	N
53	c.302T>G	302	p.Leu101Arg	101	Missense	Y	N	N	N	N	N
54	c.499C>T	499	p.Arg167Trp	167	Missense	Y	N	Y	N	Y	N
55	c.500G>A	500	p.Arg167Gln	167	Missense	Y	N	N	N	Y	N
56	c.500G>A	500	p.Arg167Gln	167	Missense	N	N	N	N	Y	N
57	c.500G>A	500	p.Arg167Gln	167	Missense	Y	N	N	N	Y	N
58	c.500G>A	500	p.Arg167Gln	167	Missense	N	N	N	N	N	N
59	c.500G>A	500	p.Arg167Gln	167	Missense	N	N	N	N	N	N
60	c.453C>G	453	p.I151M	151	Missense	Y	N	N	Y	Y	N
61	c.453_454delCA	453	p.Leu153fs*20	153	Frameshift	Y	N	N	Y	N	N

62	c.464-1G>C	464	NA	NA	Splice	Y	Y	N	Y	Y	N
63	c.481C>T	481	p.Arg161Ter	161	Nonsense	Y	N	N	Y	N	N
64	c.233A>G	233	p.Asn78Ser	78	Missense	Y	N	Y	N	N	N
65	c.233A>G	233	p.Asn78Ser	78	Missense	N	N	N	N	N	N
66	c.224_226delTCT	224	p.Phe76del	76	In-frame del	Y	N	N	N	N	N
67	c.224_226delTCT	224	p.Phe76del	76	In-frame del	N	N	N	N	N	N
68	Complete deletion	NA	NA	NA	Large deletion	Y	N	N	Y	N	N
69	c.337C>T	337	p.Arg113Ter	113	Nonsense	N	N	N	N	N	N
70	c.(?_ - 213)_(*3705_?)del	NA	NA	NA	Large deletion	Y	N	N	Y	N	N
71	c.(?_ - 213)_(*3705_?)del	NA	NA	NA	Large deletion	N	N	N	N	N	N
72	c.(?_ - 213)_(*3705_?)del	NA	NA	NA	Large deletion	Y	N	N	Y	N	N
73	c.(?_ - 213)_(*3705_?)del	NA	NA	NA	Large deletion	Y	Y	N	Y	Y	N
74	c.(?_ - 213)_(*3705_?)del	NA	NA	NA	Large deletion	N	N	N	N	N	N
75	c.(?_ - 213)_(*3705_?)del	NA	NA	NA	Large deletion	Y	Y	N	Y	N	N
76	c.(?_ - 213)_(*3705_?)del	NA	NA	NA	Large deletion	Y	N	N	Y	N	N
77	c.473T>C	473	p.Leu158Pro	158	Missense	Y	N	N	N	N	N
78	c.245G>C	245	p.Arg82Pro	82	Missense	Y	N	N	Y	N	N
79	c.245G>C	245	p.Arg82Pro	82	Missense	Y	N	N	Y	N	N
80	c.507delG	507	p.Met170TrpfsTer8	170	Frameshift	N	N	N	N	N	N
81	c.1 - ?_340+?del	NA	NA	NA	Large deletion	Y	Y	N	N	N	N
82	c.1 - ?_340+?del	NA	NA	NA	Large deletion	Y	Y	Y	N	N	Y
83	c.388G>T	388	p.Val130Phe	130	Missense	Y	N	N	Y	N	Y
84	c.264G>T	264	p.Trp88Cys	88	Missense	N	Y	N	N	N	N
85	c.264G>T	264	p.Trp88Cys	88	Missense	N	Y	N	N	N	N
86	c.264G>T	264	p.Trp88Cys	88	Missense	N	N	N	N	N	N
87	c.264G>T	264	p.Trp88Cys	88	Missense	Y	N	N	Y	N	N
88	c.264G>T	264	p.Trp88Cys	88	Missense	N	N	N	N	N	N
89	c.496G>T	496	p.Val166Phe	166	Missense	Y	N	N	Y	Y	N
90	c.195G>C	195	p.Ser65=	65	Splice	Y	Y	N	Y	Y	N
91	c.371C>T	371	p.Thr124Ile	124	Missense	Y	Y	N	Y	N	Y
92	c.565delG	565	p.Glu189fs	189	Deletion	Y	Y	Y	Y	N	Y
93	Nt507C>A	507	Y98X	NA	UTR	Y	Y	Y	Y	N	N
94	c.388G>T	388	p.Val130Phe	130	Missense	N	Y	N	Y	Y	N
95	c.(?_ - 213)_(*3705_?)del	NA	NA	NA	Large deletion	Y	Y	Y	N	N	N
96	c.(?_ - 213)_(*3705_?)del	NA	NA	NA	Large deletion	Y	Y	N	N	N	N
97	c.388G>T	388	.Val130Phe	130	Missense	Y	N	N	N	N	N

Figure S1 – Categorization of families according to phenotype.

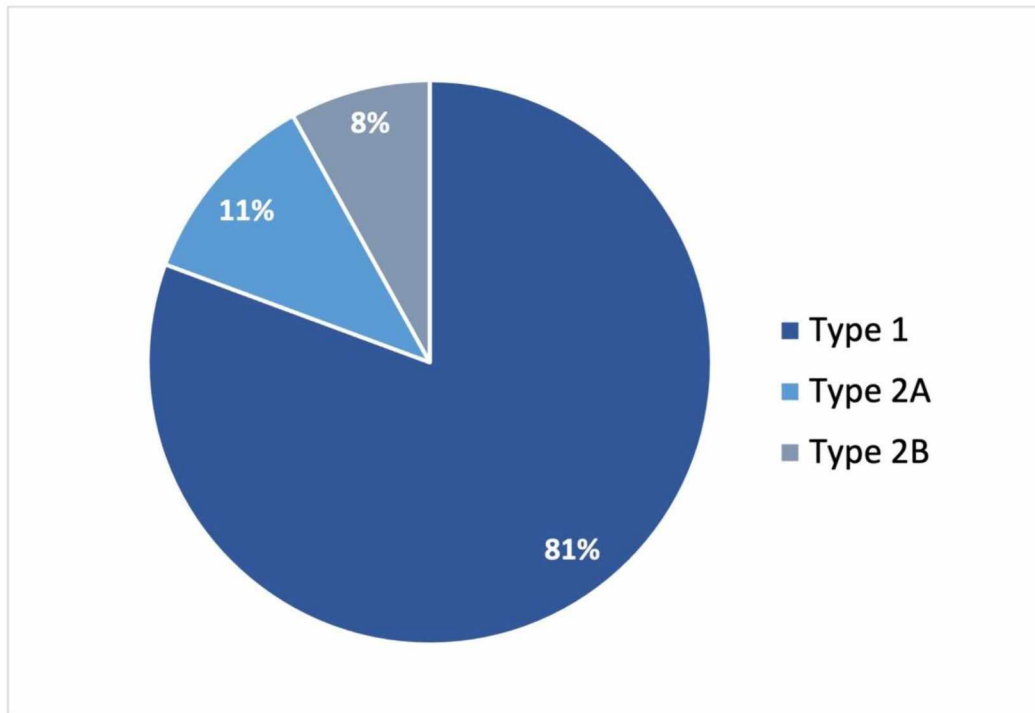


Figure S2 - Treatment modalities reported by participants with VHL manifestations.

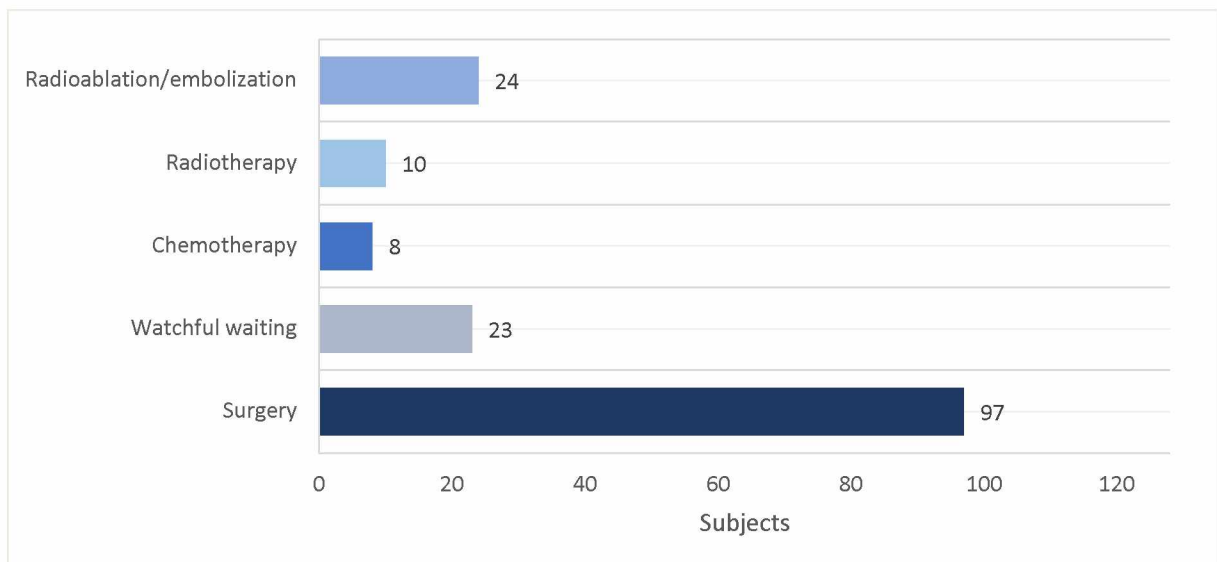


Figure S3 - Reference medical specialty according to the participants.

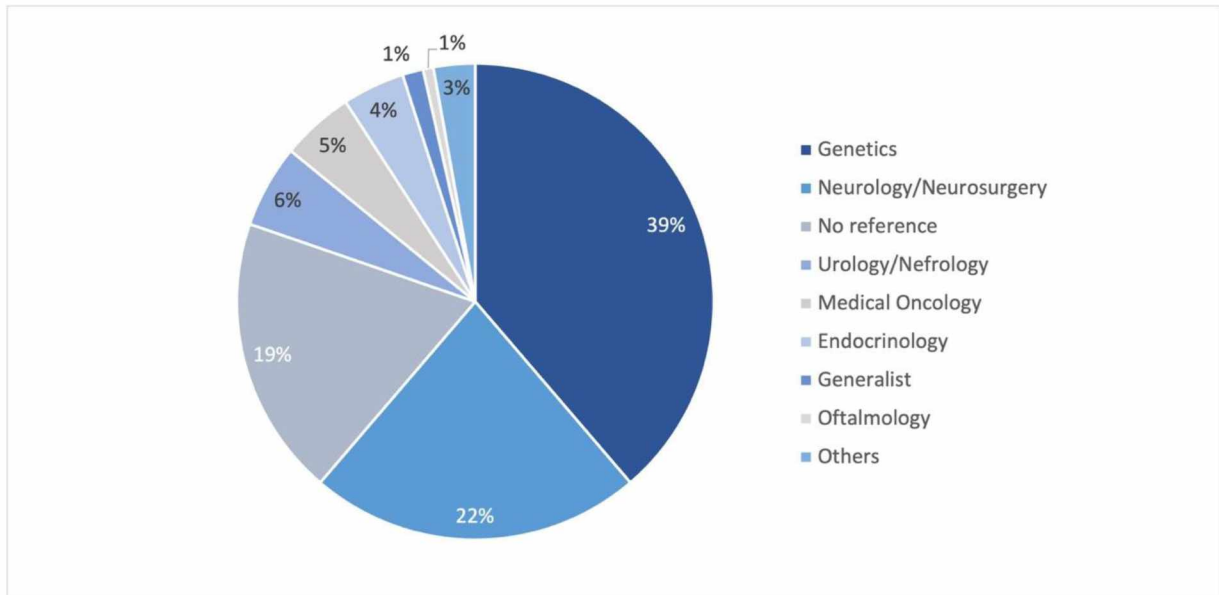


Figure S4 - Frequency of follow-up tests reported by the 115 participants in medical follow-up

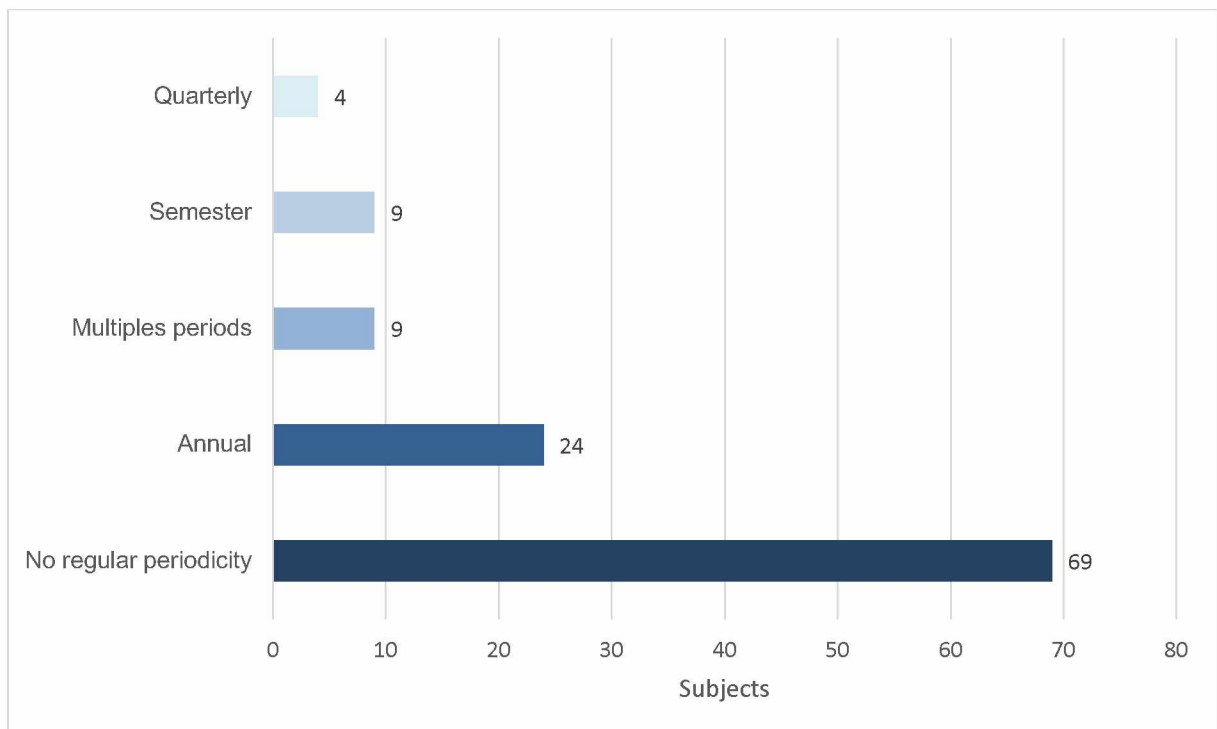
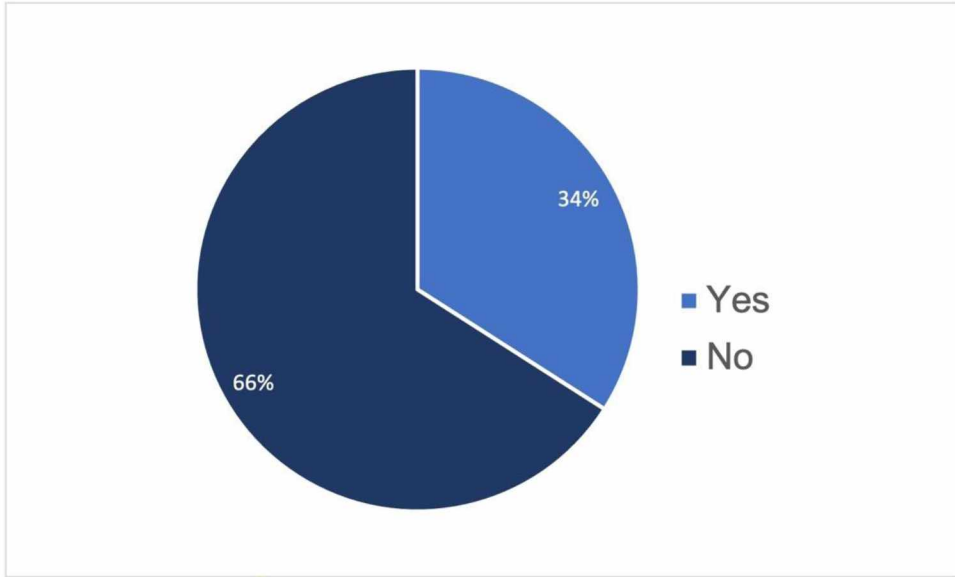


Figure S5 - Regular follow-up of VHL-related target lesions (91 participants)



4.2 ENSAIO PICTÓRICO – PARTE I

Título: “Achados de imagem na doença de von Hippel-Lindau - Parte I: sistema nervoso central”

Title: “Imaging findings in von Hippel-Lindau disease – Part I: central nervous system”

Autores: Tabatha Nakakogue Dallagnol^{1a}; Camilo Dallagnol^{2b}; Eduardo Da Cás^{3c}; Odery Ramos Junior^{2d}; José Cláudio Casali-da-Rocha^{4d}

1. Departamento de Oncologia Clínica, Hospital Erasto Gaertner, Curitiba, PR, Brasil
2. Departamento de Medicina Interna, Complexo Hospital de Clínicas – Universidade Federal do Paraná (HC-UFPR), Curitiba, PR, Brasil
3. Faculdade de Medicina, Universidade Positivo, Curitiba, PR, Brasil.
4. Departamento de Oncogenética, Hospital Erasto Gaertner e Hospital do Câncer A.C. Camargo, São Paulo, SP, Brasil.

Correspondência: Dra Tabatha Nakakogue Dallagnol, Departamento de Oncologia Clínica, Hospital Erasto Gaertner. Rua Dr. Ovande do Amaral, 201, Curitiba, PR, Brasil, 81520-060. Email: tnakakogue@gmail.com

- a. <https://orcid.org/0000-0001-9616-7064>; b. <https://orcid.org/0000-0002-4954-9059>; c. <https://orcid.org/0000-0001-5882-8707>; d. <https://orcid.org/0000-0002-9730-6860>;
<https://orcid.org/0000-0002-1838-2153>

Título resumido – von Hippel-Lindau e sistema nervoso central

Radiologia Brasileira



**Achados de imagem na doença de von Hippel-Lindau - Parte
I: sistema nervoso central**

Journal:	<i>Radiologia Brasileira</i>
Manuscript ID	Draft
Manuscript Type:	Pictorial Essay
Keyword:	Magnetic resonance imaging, multidetector computed tomography, central nervous system injuries, von Hippel-Lindau disease

SCHOLARONE™
Manuscripts

<https://mc04.manuscriptcentral.com/rb-scielo>

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

Resumo

A doença de von Hippel-Lindau é uma síndrome hereditária causada por mutações germinativas no gene von Hippel-Lindau que predispõe indivíduos a desenvolver uma série de lesões típicas durante a vida, sendo as principais: hemangioblastomas do sistema nervoso central e retina; feocromocitomas e paragangliomas; múltiplos cistos em rins e carcinoma de células claras renais; cistos e tumores neuroendócrinos em pâncreas; cistoadenomas de epidídimo e tumores do saco endolinfático. Propomos, então, rever os principais achados de imagem relacionados a tais manifestações através de dois ensaios pictóricos subdivididos em lesões do sistema nervoso central e do abdome. No primeiro artigo enfocaremos as lesões de sistema nervoso central, cuja relevância baseia-se na alta frequência de acometimento em pacientes com esta síndrome (60-90%), no potencial impacto em funcionalidade com sintomas neurológicos graves, incluindo redução de acuidade visual e auditiva e até mesmo em morte. Neste ensaio iconográfico ilustraremos as principais alterações em sistema nervoso central relacionadas à doença de von Hippel-Lindau a partir de casos provenientes da maior coorte brasileira de pacientes com esta doença, discutindo os aspectos de imagem mais relevantes, correlações clínico-patológicas e principais tratamentos disponíveis.

Unitermos: Ressonância magnética; tomografia computadorizada multidetectores; lesões de sistema nervoso central; doença de von Hippel-Lindau

Abstract

Von Hippel-Lindau disease is an inheritable disorder caused by germline Von Hippel-Lindau gene mutations that predisposes individuals to develop multiple typical lesions lifetime, the most common being hemangioblastomas of the central nervous system and retina; pheochromocytoma and paragangliomas; multiple renal cysts and renal cell carcinoma; pancreatic cysts and neuroendocrine tumors; epididymal cystadenomas and endolymphatic sac tumors. We proposed to review the major imaging findings related to such manifestations through two iconography essays subdivided into central nervous system and abdomen lesions. In this first paper we focused on central nervous system manifestations, whose relevance is based on high frequency of involvement in patients with Von Hippel-Lindau disease (60-90%), potential impact on functionality with severe neurologic symptoms, including visual and acoustic impairments, and death. In this pictorial essay, we illustrated the main Von Hippel-Lindau related central nervous system injuries from the largest Brazilian cohort of families with this disease, discussing the most relevant imaging aspects, clinical-pathological correlations and available key treatments.

Keywords: Magnetic resonance imaging; multidetector computed tomography; central nervous system injuries; von Hippel-Lindau disease

Introdução

A doença de von-Hippel-Lindau (VHL) é uma rara síndrome hereditária autossômica dominante causada por mutação germinativa no gene VHL, situado no braço curto do cromossomo 3. Apresenta expressão variável e penetrância de até 90% aos 65 anos. O portador, portanto, tem predisposição a tumores benignos e malignos, incluindo hemangioblastomas/angiomas de retina, hemangioblastomas de sistema nervoso central (SNC), tumores de saco endolinfático, cistos pancreáticos e renais, cistoadenomas serosos e tumores neuroendócrinos pancreáticos, carcinomas de células claras renais, feocromocitomas e cistoadenomas de epidídimo e do ligamento largo do útero (1).

No cenário das manifestações em SNC, estas ganham especial relevância considerando a alta frequência de acometimento em pacientes com VHL (60-90%) e o potencial impacto em funcionalidade, já que tumores com maior volume podem desencadear sintomas neurológicos graves, redução de acuidade visual e auditiva e até mesmo morte, se não tratados apropriadamente. As estratégias atuais de tratamento incluem cirurgia, técnicas de radioablação e radioterapia. Os pacientes, então, usualmente são submetidos a múltiplos procedimentos ao longo da vida e podem, infelizmente, somar também múltiplas consequências de tais intervenções (2).

Neste primeiro artigo, apresentaremos as principais manifestações da doença no SNC ilustradas com imagens provenientes da maior coorte brasileira de pacientes com VHL, com 142 pacientes de 62 famílias não relacionadas avaliadas para constituição de um banco nacional de dados com informações demográficas, histórico familiar, apresentação clínica, acesso a testes genéticos, exames realizados para diagnóstico e seguimento, bem como principais estratégias de tratamento das lesões sintomáticas.

Hemangioblastoma/angioma de retina

Os hemangioblastomas ou angiomas de retina são neoplasias vasculares benignas de crescimento lento com origem na retina neurosensorial ou no disco óptico. Tratam-se, na verdade, de lesões hamartomatosas constituídas por células estromais, endoteliais, pericitos e mastócitos. Geralmente constituem uma das primeiras e mais frequentes manifestações de VHL, com idade média de início de 25 anos e prevalência de 49 a 85%. A maior parte ocorre na periferia da retina, mas podem surgir também próximos ao disco óptico. São geralmente unilaterais, mas o envolvimento bilateral ou multifocal não são incomuns. Geralmente apresentam crescimento progressivo, porém, mesmo em lesões não tratadas, pode-se ter estabilidade por um longo período de seguimento ou até mesmo regressão (3). Os sintomas decorrentes dessa manifestação ocorrem devido acúmulo de fluido subretinal e formação de exsudatos na mácula. Possíveis complicações são hemorragia vítrea, glaucoma, exsudatos maculares e descolamento exsudativo ou por tração, além de déficit visual grave (6% dos casos) (4).

1
2
3 O diagnóstico é basicamente realizado pelo exame oftalmológico de fundo de olho (figura
4 1), mas angiografia com fluoresceína, retinografia e tomografia de coerência óptica podem
5 também ser úteis, principalmente para monitorar o surgimento de novas lesões e de complicações
6 associadas. O papel da tomografia computadorizada (TC) e da ressonância magnética (RM) é
7 limitado. Podem mostrar pequenos nódulos com realce após a injeção do meio de contraste, bem
8 como o descolamento de retina que pode estar associado (figura 2) (1).

9
10
11
12 As opções de tratamento incluem fotocoagulação a laser, crioterapia ou diatermia,
13 cirurgia vitreoretinal e terapias antiangiogênicas, na dependência da localização e do tamanho das
14 lesões (5).

15 16 17 18 **Hemangioblastoma de SNC**

19 A frequência de hemangioblastomas de SNC é de 60 a 80%, sendo a manifestação mais
20 frequentemente associada à VHL. A idade média de apresentação é 33 anos. São tumores de
21 natureza benigna, mas o efeito de massa sobre estruturas adjacentes é responsável pelo seu grande
22 potencial de morbimortalidade. Geralmente apresentam-se como lesões múltiplas, mais
23 frequentemente encontradas no cerebelo (16-69%), tronco cerebral (5-22%) e medula espinhal
24 (13-53%). Localizações supratentoriais (1-7%) e na cauda equina (11%) são menos comuns (5).
25 Raramente podem ocorrer lesões extramedulares intradurais (6). Cerca de 5 a 30% dos
26 hemangioblastomas cerebelares são associados à VHL, enquanto que as lesões medulares estão
27 relacionadas à síndrome em 80% dos casos (7).

28 Há quatro tipos morfológicos de hemangioblastomas de SNC: o tipo 1 caracteriza-se por
29 cisto simples; o tipo 2 é o mais comum e caracteriza-se por cisto com nódulo mural; o tipo 3
30 caracteriza-se por ser um tumor sólido; e o tipo 4 caracteriza-se por ser um tumor sólido
31 entremeado por pequenos cistos (8).

32 O efeito de massa causado por essas lesões pode ocorrer devido ao crescimento tumoral,
33 a cistificação ou a edema vasogênico. O crescimento pode ser linear, exponencial ou errático,
34 com períodos de estabilidade e crescimento alternados. Múltiplos tumores em um mesmo paciente
35 podem apresentar padrões e taxas de crescimento diferentes (5).

36 A aparência típica à TC demonstra cistos homogêneos bem delimitados com um nódulo
37 mural isoatenuante nas imagens sem contraste. Após a injeção deste, há realce intenso com padrão
38 hipervascular (7). As imagens de RM, além destas características, demonstram componente
39 sólido hipointenso em T1 e iso ou hiperintenso em T2, sendo que o componente cístico é
40 hipointenso em T1 e hiperintenso em T2 (Figuras 3 e 4). É frequente a ocorrência de
41 hemangioblastomas espinhais concomitantemente aos cerebelares (9), o que torna essencial
42 examinar todo o neuroeixo (figura 5). Na medula espinhal, é mais comum o acometimento dos
43 segmentos cervical e dorsal. É recomendado o acompanhamento seriado ininterrupto das lesões,
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

1
2
3 mesmo quando estáveis entre um exame e outro, tendo em vista o potencial padrão de crescimento
4 errático (10).

5
6 As lesões assintomáticas geralmente são acompanhadas até ocorrerem manifestações
7 clínicas. As opções de tratamento envolvem embolização arterial para tumores extensos,
8 radiocirurgia estereotáxica para tumores sólidos pequenos (menores do que 3 cm) inoperáveis e
9 ressecção cirúrgica, esta geralmente curativa (5).

12 13 14 **Tumor de saco endolinfático**

15 Os tumores de saco endolinfático são lesões benignas provenientes do epitélio
16 endolinfático do aqueduto vestibular que apresentam comportamento localmente invasivo,
17 erodindo as estruturas adjacentes. A sua idade média de apresentação na síndrome VHL é de 31
18 anos e a prevalência é de 6 a 15%, sendo que em 30% dos casos, são lesões bilaterais
19 (consideradas nestes casos patognomônicas da doença). Os sintomas incluem sensação de
20 plenitude auricular, perda auditiva completa ou parcial e sintomas vestibulares, podendo ocorrer
21 acometimento do nervo facial em lesões maiores do que 3 cm (5,11).

22 À TC estas lesões apresentam padrão de destruição do osso temporal em “roído de traça”
23 associada a erosão das estruturas adjacentes, como o aqueduto vestibular, os canais semicirculares
24 e a cóclea. Espiculações centrais e margens com calcificações são comuns. O realce após a injeção
25 do meio de contraste geralmente é intenso. A RM, além desse padrão de realce, pode evidenciar
26 conteúdo hemorrágico ou hiperproteico com alto sinal em T1 e T2 (12). O conteúdo hemorrágico
27 também pode apresentar baixo sinal em T2* (figura 6).

28 O tratamento é essencialmente cirúrgico, mesmo em casos de pacientes sem tumor
29 detectável aos métodos de imagem, mas com evidência de hemorragia intralabiríntica, uma vez
30 que esta indica presença de lesão microscópica. Radioterapia é uma opção em tumores
31 irresssecáveis, porém ainda com dados controversos (5).

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

Referências

1. Ganeshan D, Menias CO, Pickhardt PJ, Sandrasegaran K, Lubner MG, Ramalingam P, et al. Tumors in von Hippel–Lindau Syndrome: From Head to Toe–Comprehensive State-of-the-Art Review. *Radiographics*. 2018;38:849–66.
2. Schmidinger M. Changing the Course of an Orphan Disease. *N Engl J Med*. 2021;385(22):2090–1.
3. Karimi S, Arabi A, Shahraki T, Safi S. Von Hippel-Lindau disease and the eye. *J Ophthalmic Vis Res*. 2020;15(1):78–94.
4. Wong WT, Agrón E, Coleman HR, Tran T, Reed GF, Csaky K, et al. Clinical Characterization of Retinal Capillary Hemangioblastomas in a Large Population of Patients with von Hippel-Lindau Disease. *Ophthalmology*. 2008;115(1):181–8.
5. 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;4(3):20–9.
6. Blaty D, Malos M, Palmrose T, McGirr S. Sporadic intradural extramedullary hemangioblastoma of the cauda equina: case report and literature review. *World Neurosurg* [Internet]. 2018 Jan 1 [cited 2022 Jan 3];109:436–41. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29107720/>
7. Leung RS, Biswas S V., Duncan M, Rankin S. Imaging Features of Von Hippel-Lindau Disease. *Radiographics*. 2008;28:65–79.
8. Lee SR, Sanches J, Mark AS, Dillon WP, Norman D, Newton TH. Posterior fossa hemangioblastomas: MR imaging. *Radiology* [Internet]. 1989 [cited 2021 Dec 26];171(2):463–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2704812/>
9. Lonser RR, Butman JA, Huntoon K, Asthagiri AR, Wu T, Bakhtian KD, et al. Prospective natural history study of central nervous system hemangioblastomas in von Hippel-Lindau disease. *J Neurosurg*. 2014;120(5):1055–62.
10. 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.
11. Butman JA, Kim HJ, Baggenstos M, Ammerman JM, Dambrosia J, Patsalides A, et al. Mechanisms of Morbid Hearing Loss Associated With Tumors of the Endolymphatic Sac in von Hippel-Lindau Disease. *J Am Med Assoc*. 2007 Jul 4;298(1):41–8.
12. Patel NP, Wiggins RH, Shelton C. The radiologic diagnosis of endolymphatic sac tumors. *Laryngoscope*. 2006 Jan;116(1):40–6.

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

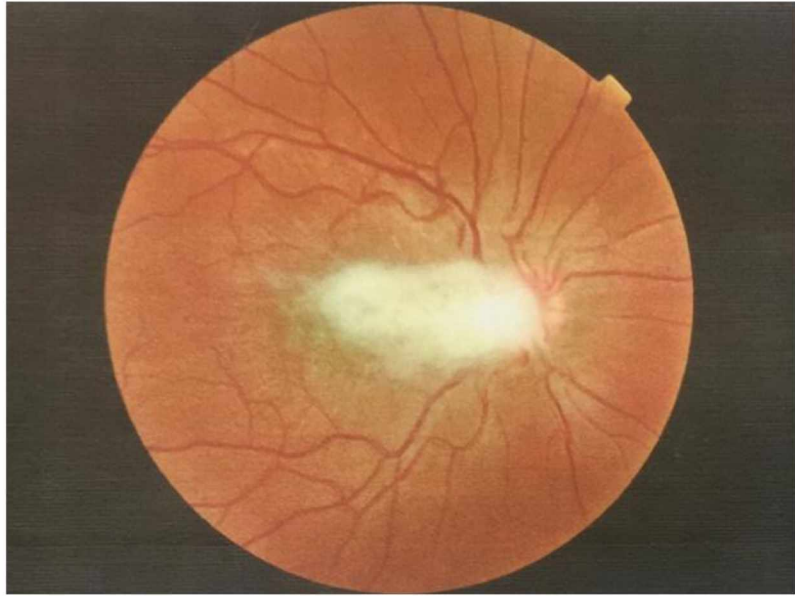


Figura 1 - Exame de fundo de olho direito de mulher de 23 anos portadora de VHL demonstrando angioma de retina envolvendo o disco do nervo óptico

119x90mm (300 x 300 DPI)

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

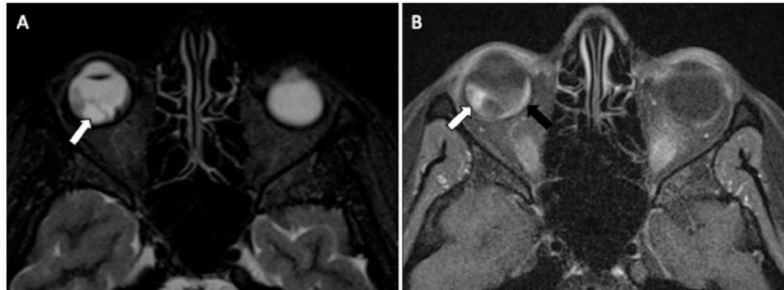


Figura 2 - RM de órbita de uma mulher com 27 anos em paciente portadora de VHL mostrando angioma de retina com descolamento associado no globo ocular direito. Sequências axial STIR (A) demonstrando acúmulo de líquido no espaço subretiniano (seta) e axial T1 com saturação de gordura após a injeção de contraste (B) demonstrando lesões com realce, nodular na retina temporal (seta branca) e plana alongada na retina nasal (seta preta).

243x90mm (300 x 300 DPI)

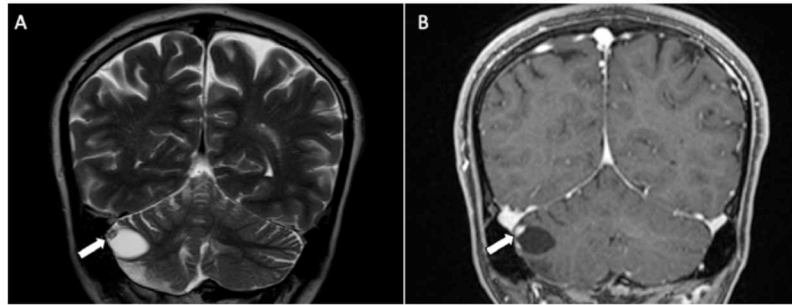


Figura 3 - RM de encéfalo de um homem com 34 portador de VHL com apresentação típica de hemangioblastoma. Sequências coronais em T2 (A) e T1 com saturação de gordura após a injeção do meio de contraste (B) demonstrando lesão cística no hemisfério cerebelar direito com nódulo mural realçando intensamente após a injeção do meio de contraste (setas).

238x90mm (300 x 300 DPI)

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

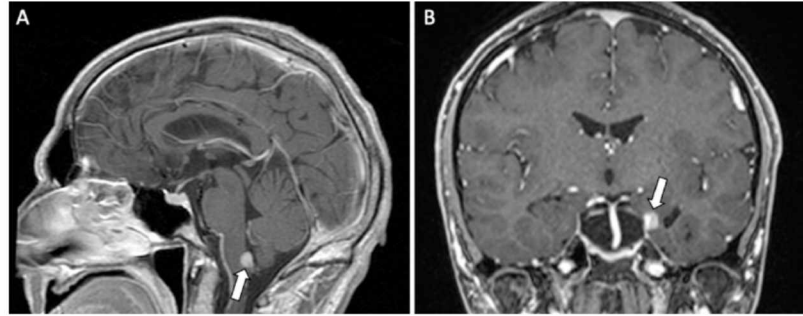


Figura 4 - RM de hemangioblastomas encefálicos extra-cerebelares em pacientes com VHL. Sequências T1 após injeção do meio de contraste demonstrando nódulos com intenso realce no bulbo (plano sagital) de homem com 49 anos (A) e no lobo temporal esquerdo (plano coronal) no mesmo paciente da figura 3 (homem de 34 anos).

231x90mm (300 x 300 DPI)



Figura 5 - RM de hemangioblastomas espinhais e extramedular em pacientes com VHL. Sequências sagitais T2 (A) e T1 após a injeção do meio de contraste (B) de uma mulher de 24 anos demonstrando pelo menos três lesões sólidas na medula espinhal, duas cervicais e uma dorsal (setas) com seringomielia associada na transição cervicotorácica. (C) Diminuta lesão extramedular e intradural com realce após a injeção do meio de contraste entre as raízes da cauda equina em paciente masculino de 47 anos. O diagnóstico diferencial inclui meningioma, Schwannoma e ependimoma, mas hemangioblastoma é muito mais provável em um paciente com VHL.

119x91mm (300 x 300 DPI)

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

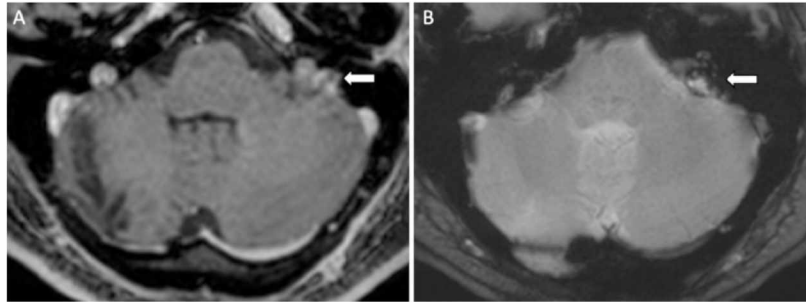


Figura 6 - RM de tumor de saco endolinfático em paciente homem com 35 anos portador de VHL. Sequências axiais T1 após a injeção do meio de contraste e T2* demonstrando lesão expansiva localmente invasiva no osso temporal esquerdo com intenso realce após a injeção do meio de contraste e áreas de baixo sinal em T2* correspondentes a depósitos de produtos da degradação da hemoglobina. O paciente foi submetido a ressecção cirúrgica e o histopatológico confirmou o diagnóstico.

239x89mm (300 x 300 DPI)

4.3 ENSAIO PICTÓRICO – PARTE II

Título: “Achados de imagem na doença de von Hippel-Lindau - Parte II: lesões abdominais”

Title: “Imaging findings in von Hippel-Lindau disease – Part II: abdominal injuries”

Authors: Tabatha Nakakogue Dallagnol^{1a}; Camilo Dallagnol^{2b}; Eduardo Da Cás^{3c}; Odery Ramos Junior^{2d}; José Cláudio Casali-da-Rocha^{4d}

1. Departamento de Oncologia Clínica, Hospital Erasto Gaertner, Curitiba, PR, Brasil

2. Departamento de Medicina Interna, Complexo Hospital de Clínicas – Universidade Federal do Paraná (HC-UFPR), Curitiba, PR, Brasil

3. Faculdade de Medicina, Universidade Positivo, Curitiba, PR, Brasil.

4. Departamento de Oncogenética, Hospital Erasto Gaertner e Hospital do Câncer A.C. Camargo, São Paulo, SP, Brasil.

Correspondência: Dra Tabatha Nakakogue Dallagnol, Departamento de Oncologia Clínica, Hospital Erasto Gaertner. Rua Dr. Ovande do Amaral, 201, Curitiba, PR, Brasil, 81520-060. Email: tnakakogue@gmail.com

a. <https://orcid.org/0000-0001-9616-7064>; b. <https://orcid.org/0000-0002-4954-9059>; c. <https://orcid.org/0000-0001-5882-8707>; c. <https://orcid.org/0000-0002-9730-6860>; d. <https://orcid.org/0000-0002-1838-2153>

Título resumido: von Hippel-Lindau e lesões abdominais

Radiologia Brasileira



**Achados de imagem na doença de von Hippel-Lindau - Parte
II: lesões abdominais**

Journal:	<i>Radiologia Brasileira</i>
Manuscript ID	Draft
Manuscript Type:	Pictorial Essay
Keyword:	Magnetic resonance imaging, multidetector computed tomography, abdominal ultrasonography, abdominal injuries, von Hippel-Lindau disease

SCHOLARONE™
Manuscripts

<https://mc04.manuscriptcentral.com/rb-scielo>

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

Resumo

A doença de von Hippel-Lindau é uma síndrome hereditária causada por mutações germinativas no gene von Hippel-Lindau que predispõe indivíduos a desenvolver uma série de lesões típicas durante a vida, sendo as principais: hemangioblastomas do sistema nervoso central e retina; feocromocitomas e paragangliomas; múltiplos cistos em rins e carcinoma de células claras renais; cistos e tumores neuroendócrinos em pâncreas; cistoadenomas de epidídimo e tumores do saco endolinfático. Propomos, então, rever os principais achados de imagem relacionados a tais manifestações através de dois ensaios pictóricos subdivididos em lesões do sistema nervoso central e do abdome. A frequência de pacientes com doença de von Hippel-Lindau e manifestações abdominais pode ser alta e com grande potencial de morbimortalidade. No entanto, estratégias de vigilância, diagnóstico precoce através de métodos de imagem e otimização dos tratamentos podem contribuir para um melhor prognóstico. Neste segundo ensaio iconográfico enfocaremos as manifestações abdominais da doença de von Hippel-Lindau.

Unitermos: Ressonância magnética; tomografia computadorizada multidetectores; ultrassonografia de abdome; lesões abdominais; Doença de von Hippel-Lindau

Abstract

Von Hippel-Lindau disease is an inheritable disorder caused by germline Von Hippel-Lindau gene mutations that predisposes individuals to develop multiple typical lesions lifetime, the most common being hemangioblastomas of the central nervous system and retina; pheochromocytoma and paragangliomas; multiple renal cysts and renal cell carcinoma; pancreatic cysts and neuroendocrine tumors; epididymal cystadenomas and endolymphatic sac tumors. We proposed to review the major imaging findings related to such manifestations through two iconography essays subdivided into central nervous system and abdomen lesions. The overall frequency of VHL patients with abdominal manifestations may be high, with enormous potential of morbimortality. Although, improved surveillance, earlier diagnosis of lesions by imaging and optimization of treatments could contribute to a better prognosis. In this second pictorial essay, we focused on the main VHL related abdominal injuries.

Keywords: Magnetic resonance imaging; multidetector computed tomography; abdominal ultrasonography; abdominal injuries; von Hippel-Lindau disease

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

Introdução

Neste segundo artigo apresentaremos as manifestações mais comuns relacionadas à doença de von-Hippel-Lindau (VHL), desta vez com foco nas lesões abdominais. A frequência de tais manifestações pode ser alta, apresentando-se com múltiplos sintomas e grande potencial de morbimortalidade. Estratégias de vigilância, diagnóstico precoce através de métodos de imagem e otimização dos tratamentos podem contribuir para um melhor prognóstico (1). As imagens utilizadas pertencem também à maior coorte brasileira de VHL, com 142 pacientes provenientes de 62 famílias não relacionadas.

Manifestações renais

O acometimento renal de VHL inclui cistos renais (CR) benignos e o carcinoma de células renais tipo células claras (CCRcc), sendo as suas frequências descritas na literatura entre 50 a 70% e em cerca de 30% dos pacientes, respectivamente (2) (Figura 1). No entanto, raramente são as primeiras manifestações da síndrome, já que usualmente a idade de início ocorre na terceira ou quarta décadas de vida (3).

Os CCRcc, quando sintomáticos, podem causar dor lombar e hematuria enquanto que os CR geralmente são assintomáticos. Podem ocorrer cistos simples, cistos complexos com hiperplasia epitelial e atípicas ou CCRcc cístico. É importante salientar, no entanto, que não há correlação entre o número e tamanho dos cistos e o eventual potencial maligno (3).

A ultrassonografia (US) tem papel na diferenciação de lesões císticas e sólidas renais (figura 2). O uso do contraste ultrassonográfico, por sua vez, pode vir a ser promissor na avaliação de cistos complexos, mas seu papel ainda não está completamente definido. Tomografia computadorizada (TC) e ressonância magnética (RM), no entanto, tem uma função bem estabelecida e são os métodos mais empregados na avaliação dessas lesões. As fases corticomedular e nefrográfica são as mais importantes na avaliação, com eventual auxílio da fase excretora.

Os CCRcc tendem a ter realce intenso e precoce com lavagem nas fases tardias (figura 3). A atenuação das lesões na TC geralmente é heterogênea. À RM, por sua vez, as lesões sólidas costumam ter baixo sinal em T1 (exceto na presença de hemorragia, que pode produzir alto sinal nesta ponderação) e alto sinal em T2. Raramente pode ocorrer gordura intracelular, o que resulta em perda do sinal das lesões na sequência T1 fora de fase, quando comparado à sequência T1 dentro de fase. Além das clássicas lesões sólidas, podem apresentar-se como lesões sólido-císticas ou císticas com septos espessados (3).

A TC pode não ser tão útil na avaliação de lesões de menores dimensões, mesmo com o uso de contraste intravenoso, uma vez que a existência de realce ou não após a injeção do meio de contraste pode permanecer duvidosa, dificultando a diferenciação entre cistos e nódulos sólidos ou a detecção de possíveis septos (4), no que a RM costuma ter melhor desempenho,

1
2
3 mesmo sem o uso de contraste (figura 4). Além disso, este método não utiliza radiação ionizante
4 e seu contraste (gadolínio) pode ser utilizado em pacientes com alergia ao iodo. Considerando
5 tais dados, a RM tornou-se o principal exame para acompanhamento dessas lesões nos pacientes
6 com VHL, ainda mais quando se pondera o risco potencial de disfunção renal que esses pacientes
7 podem apresentar após múltiplos procedimentos renais, como radioablação ou nefrectomias
8 parciais, ao longo da vida (5).

9
10 Os CCRcc relacionados à VHL geralmente não necessitam de intervenção até atingirem
11 3 cm de diâmetro, como parte de estratégia protetora de função renal. Ao atingirem essas
12 dimensões, no entanto, tratamentos ativos como a cirurgia poupadora de néfrons e nefrectomias
13 são os métodos de eleição. Lesões menores do que 3 cm podem ser abordadas com radioablação,
14 mas necessitam de monitoramento e intervenções frequentes após o procedimento (2).

21 **Feocromocitoma**

22
23 Feocromocitomas (FEO) ocorrem em até 20% dos pacientes com VHL, geralmente
24 descobertos na segunda década de vida, raramente com comportamento maligno. Podem ser uni
25 ou bilaterais e, em alguns casos, multifocais. Como produzem catecolaminas, podem causar
26 taquicardia, palpitações, cefaleia, hipertensão, sudorese, palidez e náuseas (2).

27
28 O diagnóstico é essencialmente feito pelos achados laboratoriais e pelos exames de
29 imagem. Tipicamente, são nódulos sólidos heterogêneos à TC e à RM, mas podem também
30 apresentar áreas císticas. São tumores hipervasculares, com realce intenso na fase arterial (figura
31 5). Estas características, no entanto, podem não ser suficientes para distingui-los de adenoma ou
32 de metástase hipervascular. Os valores de lavagem absoluta ou relativa na TC também podem
33 ser similares entre adenomas e FEO (6). No entanto, o sinal em T2, geralmente elevado (sinal da
34 lâmpada), é uma peculiaridade distintiva do FEO com relação a outras lesões (7).

35
36 Cintilografia com meta-iodobenzilguanidina (iodo-123 ou iodo-131) tem uma alta
37 especificidade, porém baixa sensibilidade para FEO, mas, apesar disso, pode ser útil para localizar
38 tumores extra-adrenais ou metástases. Por sua vez, a tomografia por emissão de pósitrons
39 (PET/CT), utilizando o Dotatato-Gálio-68, pode ter maior sensibilidade que a cintilografia na
40 detecção de metástases à distância (8).

41
42 O tratamento de escolha é a ressecção cirúrgica precedida de fase pré-operatória de
43 bloqueio adrenérgico, preferencialmente com adrenalectomia parcial (2).

51 **Manifestações pancreáticas**

52
53 Pacientes com VHL podem desenvolver múltiplas lesões pancreáticas, como cistos (CP),
54 cistoadenomas serosos (CAS) e tumores neuroendócrinos (TNP), com frequências estimadas de
55 42%, 11% e 15% dos casos, respectivamente (3). A ocorrência de múltiplos CP e CAS pode
56 causar insuficiência pancreática exócrina e/ou endócrina através da substituição do parênquima
57
58
59
60

1
2
3 funcional (figura 6). TNP raramente são causa de morbimortalidade, já que comumente são não
4 funcionantes. No entanto podem ter comportamento maligno e causar metástases em cerca de 8%
5 dos casos (2).
6

7
8 A TC e a RM são primordiais na avaliação de tais lesões (9). À TC, os CP apresentam
9 hipoatenuação e nenhum realce após a injeção do meio de contraste. Os CAS apresentam padrão
10 de massas com contornos lobulados, multiloculações e septos. Geralmente há mais de seis cistos
11 medindo isoladamente menos de 2 cm. Podem ainda apresentar uma cicatriz central com realce
12 após a injeção do meio de contraste e calcificações (20% dos casos). À RM, estas lesões
13 apresentam agrupamento de cistos hipointensos em T1 e hiperintensos em T2. A cicatriz central,
14 em particular, geralmente apresenta baixo sinal nestas duas ponderações e um padrão de realce
15 progressivo após a injeção do meio de contraste (figura 7). A ausência de comunicação com
16 ductos pancreáticos é a principal característica que ajuda na diferenciação das neoplasias
17 mucinosas intraductais papilíferas do pâncreas. Múltiplos CP simples agrupados podem ser de
18 difícil distinção com os CAS em pacientes com VHL. Entretanto, tal desafio tem relevância
19 clínica limitada, uma vez que ambas as lesões são benignas e não requerem tratamento invasivo
20 imediato (3).
21

22
23 Os TNP são geralmente hipo ou isoatenuantes à TC. As lesões menores de 3 cm são
24 geralmente sólidas e homogêneas, enquanto as maiores podem ser heterogêneas. O padrão de
25 realce após a injeção do meio de contraste é hipervascular com lavagem nas fases de equilíbrio
26 ou tardia (figura 8). A inclusão destas, além da fase portal, no protocolo de aquisição das imagens
27 é importante para definição diagnóstica. Quanto às características à RM, os TNP, além do padrão
28 de realce já descrito, apresentam sinal baixo em T1 e alto em T2 (figura 9). Esses aspectos
29 permitem que o diagnóstico possa ser firmado apenas por métodos de imagem, com a necessidade
30 de ecoendoscopia e biópsia apenas em casos específicos. As metástases mais comuns relacionadas
31 aos TNP são hepáticas, que geralmente também apresentam padrão hipervascular. Pode ocorrer
32 ainda acometimento secundário linfonodal no abdome ou a distância. O PET/CT utilizando 18F-
33 fluorodesoxiglicose (18F-FDG) pode demonstrar lesões adicionais, além daquelas já identificadas
34 pela TC e RM, além de auxiliar na avaliação do comportamento maligno, considerando que lesões
35 de mais alto grau tendem a apresentar alto metabolismo. PET/CT com Gálio-68 pode também ter
36 um papel relevante na avaliação de TNP, conforme estudos mais recentes (3).
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

Agradecimentos

Gostaríamos de agradecer aos pacientes e familiares com VHL no Brasil já que sem essa cooperação, este trabalho não seria possível. Além disso, estendemos os agradecimentos aos nossos colegas de diferentes hospitais que contribuíram para o nosso projeto e apoiaram nossa base de dados.

For Review Only

Referências

1. Lonser RR, Glenn GM, Walther M, Chew EY, Libutti SK, Linehan WM, et al. Von Hippel-Lindau disease. *Lancet*. 2003 Jun 14;361(9374):2059–67.
2. 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;4(3):20–9.
3. Ganeshan D, Menias CO, Pickhardt PJ, Sandrasegaran K, Lubner MG, Ramalingam P, et al. Tumors in von Hippel–Lindau Syndrome: From Head to Toe-Comprehensive State-of-the-Art Review. *Radiographics*. 2018;38:849–66.
4. Tappouni R, Kissane J, Sarwani N, Lehman EB. Pseudoenhancement of Renal Cysts: Influence of Lesion Size, Lesion Location, Slice Thickness, and Number of MDCT Detectors. *Am J Roentgenol*. 2012 Jan;198(1):133–7.
5. Poulsen MLM, Budtz-Jørgensen E, Bisgaard ML. Surveillance in von Hippel-Lindau disease (vHL). *Clin Genet*. 2010;77(1):49–59.
6. Blake MA, Kalra MK, Maher MM, Sahani D V., Sweeney AT, Mueller PR, et al. Pheochromocytoma: An imaging chameleon. *Radiographics*. 2004;24:S87–99.
7. Schieda N, Alrashed A, Flood TA, Samji K, Shabana W, McInnes MDF. Comparison of Quantitative MRI and CT Washout Analysis for Differentiation of Adrenal Pheochromocytoma From Adrenal Adenoma. *Am J Roentgenol*. 2016 Jun 1;206(6):1141–8.
8. Janssen I, Chen CC, Millo CM, Ling A, Taieb D, Lin FI, et al. PET/CT comparing (68)Ga-DOTATATE and other radiopharmaceuticals and in comparison with CT/MRI for the localization of sporadic metastatic pheochromocytoma and paraganglioma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2016 Sep 1;43(10):1784–91.
9. Leung RS, Biswas S V., Duncan M, Rankin S. Imaging Features of Von Hippel-Lindau Disease. *Radiographics*. 2008;28:65–79.

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60



Figura 1 - Fotografia de rim de paciente mulher de 50 anos portadora de VHL submetida a nefrectomia total devido múltiplos CCRcc. Note que há nesta peça também múltiplos CR hemorrágicos

119x90mm (300 x 300 DPI)

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60



Figura 2 - US do rim esquerdo de homem com 54 anos portador de VHL apresentando múltiplos CR simples ou complexos (asteriscos) e um nódulo sólido (seta).

119x89mm (300 x 300 DPI)

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60



Figura 3 - RM do mesmo paciente da figura anterior com CCRcc bilaterais. Sequência axial T1 com saturação de gordura pós-contraste em fase portal mostrando nódulos sólidos (asteriscos) com realce nos dois rins.

119x89mm (300 x 300 DPI)

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

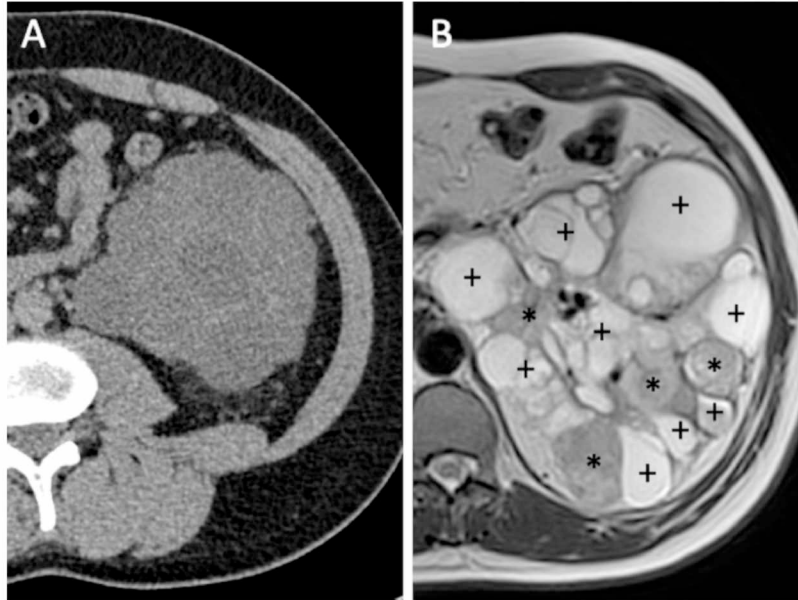


Figura 4 - TC e RM de abdome de um homem com 34 anos portador de VHL. Cortes axiais sem contraste de TC (A) e seqüência T2 de RM (B) demonstrando rim esquerdo com múltiplas lesões. Note que somente é possível diferenciar os cistos (cruzes) de nódulos sólidos (asteriscos) através da RM.

119x90mm (300 x 300 DPI)

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

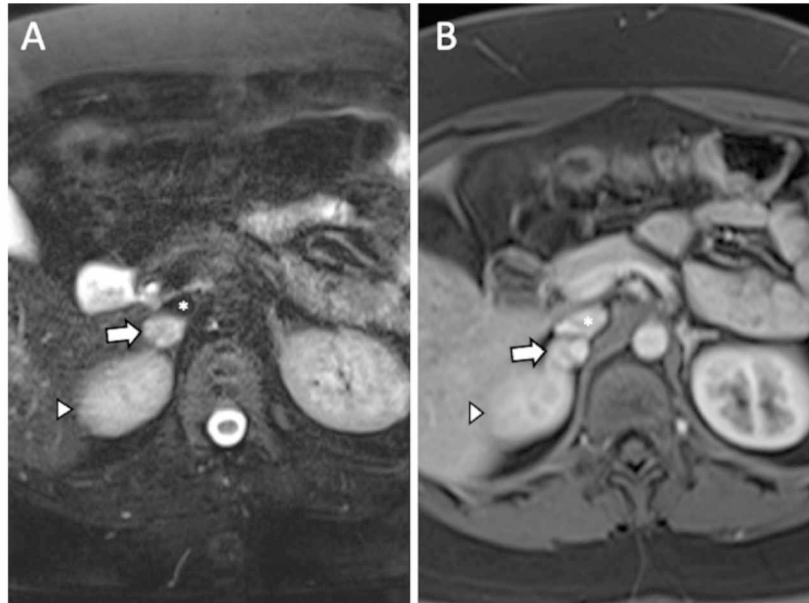


Figura 5 - RM de mulher de 28 anos portadora de VHL com FEO. Cortes axiais T2 com saturação de gordura (A) e T1 com saturação de gordura após a injeção do meio de contraste em fase arterial (B) demonstrando pequeno nódulo (seta) na glândula adrenal direita. Note o rim direito (cabeça de seta) e a veia cava inferior (asterisco). Foi realizada ressecção cirúrgica e o exame histopatológico confirmou o diagnóstico.

119x88mm (300 x 300 DPI)

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

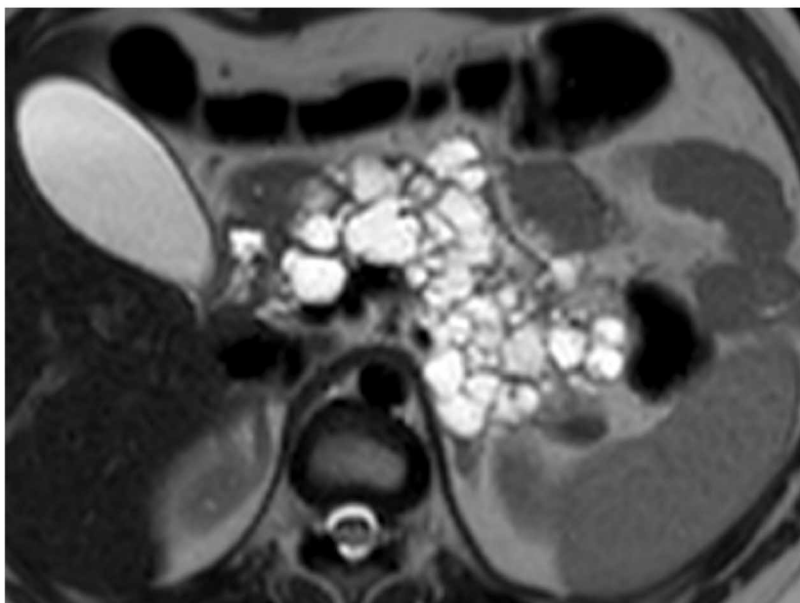


Figura 6 - RM em mulher de 25 anos portadora de VHL. Corte axial T2 demonstrando pâncreas repleto de cistos.

119x89mm (300 x 300 DPI)

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

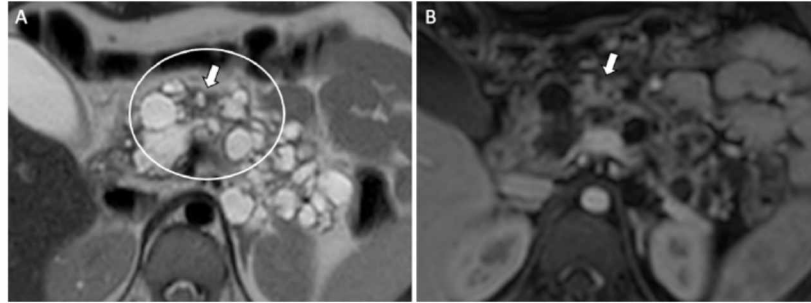


Figura 7 - RM da mesma paciente da figura 6 em cortes axiais T2 (A) e T1 com supressão do sinal da gordura em fase portal (B) em nível superior ao da figura anterior demonstrando cistoadenoma seroso com cicatriz central no colo do pâncreas.

239x88mm (300 x 300 DPI)

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60



Figura 8 - RM de abdome de paciente portador de VHL com 37 anos de idade. Corte axial em ponderação T1 com supressão do sinal da gordura após a injeção do meio de contraste em fase arterial demonstrando o realce hipervascular do TNP (seta branca) e do CCRcc no rim esquerdo (seta preta).

119x90mm (300 x 300 DPI)

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

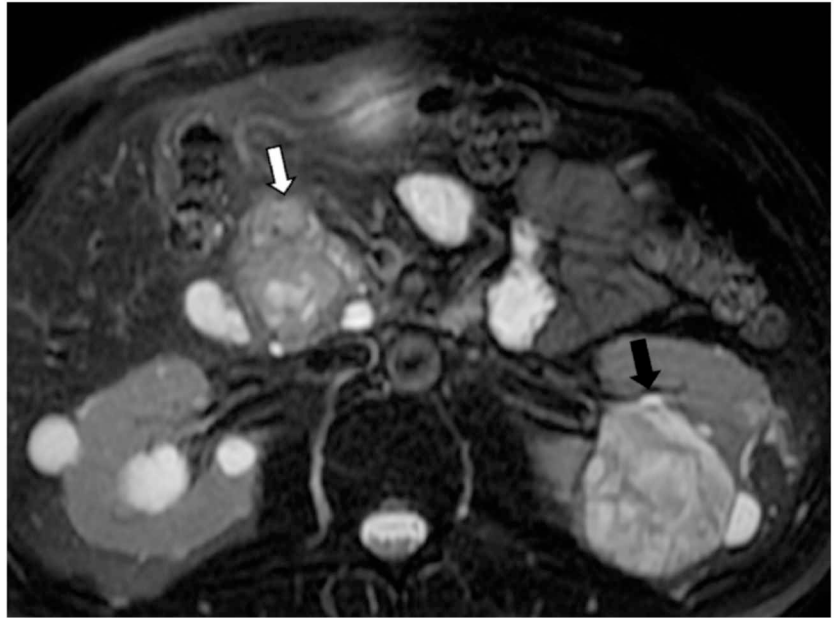


Figura 9 - Corte axial de RM em ponderação T2 do mesmo paciente da figura anterior demonstrando tumor sólido com pequenas áreas císticas de permeio na cabeça do pâncreas (seta branca). Note o CCRcc no rim esquerdo (seta preta).

119x89mm (300 x 300 DPI)

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Avanços na melhor compreensão da patogênese molecular da síndrome de VHL, bem como nos métodos diagnósticos e estratégias de seguimento tem resultado em uma melhor perspectiva de cuidado desses pacientes.

Os dados clínicos e moleculares levantados até então demonstram que a doença de VHL no Brasil tem aspectos símiles ao panorama mundial no que tange ao espectro das principais manifestações relacionadas à doença e principais variantes patogênicas identificadas.

A assistência à doença de VHL é complexa e exige um time multiprofissional alinhado, a fim de melhor orientar pacientes e familiares e compartilhar informações e atualizações de qualidade. Desde o início do projeto objetivou-se a criação de um registro nacional da doença no Brasil, com a descrição das famílias e avaliação do seguimento realizado a fim de viabilizar, por exemplo, um programa de rastreamento único, voltado para a população e realidade brasileiras e aos principais fenótipos aqui expressos. Tais dados podem ser úteis para guiar políticas dirigidas de assistência oncogenética à doença de VHL no Brasil, já que vimos uma importante lacuna no acompanhamento clínico regular das famílias, tanto no sistema público quanto no privado de saúde.

6 PERSPECTIVAS FUTURAS

Intencionamos dar continuidade ao estudo com a segunda etapa de análise estatística pormenorizada das correlações genótipo-fenótipo, além da proposta de mantermos atualizações periódicas do nosso banco de dados e inclusão de novas famílias.

A partir dos contatos realizados com os pacientes e, após análise crítica dos nossos resultados, fomenta-se ainda o projeto de um aplicativo voltado exclusivamente para armazenamento de exames, orientações de seguimento e acesso a uma rede multiprofissional especializada na doença de VHL a fim de facilitar não apenas o fluxo de informações, mas também uma melhor discussão das novas estratégias relacionadas ao manejo da doença.

REFERÊNCIAS

AKBAR, Syed Ali *et al.* Multimodality Imaging of Paratesticular Neoplasms and Their Rare Mimics. **Radiographics**, [s. l.], v. 23, n. 6, p. 1461–1476, 2003. Disponível em: <https://doi.org/10.1148/RG.236025174>

ARONOW, Mary E *et al.* Von Hippel-Lindau Disease - Update on Pathogenesis and Systemic Aspects. **file:///Users/costanzabarresi/Desktop/20337341.nbib**, [s. l.], v. 39, 2019.

ASHTON-PROLLA, Patricia; SEUANEZ, Hector N. The Brazilian hereditary cancer network: Historical aspects and challenges for clinical cancer genetics in the public health care system in Brazil. **Genetics and Molecular Biology**, [s. l.], v. 39, n. 2, p. 163–165, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/1678-4685-GMB-2014-0373>

BELL, Diana *et al.* Endolymphatic sac tumor (aggressive papillary tumor of middle ear and temporal bone): Sine qua non radiology-pathology and the University of Texas MD Anderson Cancer Center experience. **Annals of Diagnostic Pathology**, [s. l.], v. 15, n. 2, p. 117–123, 2011. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.anndiagpath.2010.08.009>

BINDERUP, Marie Louise Mølgaard *et al.* Prevalence, birth incidence, and penetrance of von Hippel-Lindau disease (vHL) in Denmark. **European Journal of Human Genetics**, [s. l.], v. 25, n. 3, p. 301–307, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/ejhg.2016.173>

BLAKE, Michael A. *et al.* Pheochromocytoma: An imaging chameleon. **Radiographics**, [s. l.], v. 24, p. S87–S99, 2004. Disponível em: <https://doi.org/10.1148/rg.24si045506>

BLATY, Douglas *et al.* Sporadic intradural extramedullary hemangioblastoma of the cauda equina: case report and literature review. **World neurosurgery**, [s. l.], v. 109, p. 436–441, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/J.WNEU.2017.10.104>. Acesso em: 3 jan. 2022.

BRASÍLIA. AGÊNCIA NACIONAL DE SAÚDE SUPLEMENTAR, Agência Nacional de

Saúde. **ROL DE PROCEDIMENTOS E EVENTOS EM SAÚDE 2021**. [S. l.: s. n.], 2021.

BRAUCH, Hiltrud *et al.* Von Hippel-Lindau (VHL) disease with pheochromocytoma in the Black Forest region of Germany: evidence for a founder effect. **Human Genetics**, [s. l.], v. 95, n. 5, p. 551–556, 1995. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/BF00223868>

BUTMAN, John A. *et al.* Mechanisms of Morbid Hearing Loss Associated With Tumors of the Endolymphatic Sac in von Hippel-Lindau Disease. **Journal of the American Medical Association**, [s. l.], v. 298, n. 1, p. 41–48, 2007. Disponível em: <https://doi.org/10.1001/jama.298.1.41>

CHEN, Xuejing *et al.* EARLY DETECTION of RETINAL HEMANGIOBLASTOMAS in von HIPPEL-LINDAU DISEASE USING ULTRA-WIDEFIELD FLUORESCCEIN ANGIOGRAPHY. **Retina**, [s. l.], v. 38, n. 4, p. 748–754, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1097/IAE.0000000000001601>

CHITTIBOINA, Prashant; LONSER, Russell R. Von Hippel-Lindau disease. *In*: HANDBOOK OF CLINICAL NEUROLOGY. [S. l.]: Elsevier B.V., 2015. v. 132, p. 139–156. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-62702-5.00010-X>. Acesso em: 28 fev. 2021.

CHOYKE, Peter L. *et al.* von Hippel-Lindau disease: Genetic, clinical, and imaging features. **Radiology**, [s. l.], v. 194, n. 3, p. 629–642, 1995. Disponível em: <https://doi.org/10.1148/radiology.194.3.7862955>

COPPIN, Lucie *et al.* VHL mosaicism can be detected by clinical next-generation sequencing and is not restricted to patients with a mild phenotype. **European Journal of Human Genetics**, [s. l.], v. 22, n. 9, p. 1149–1152, 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/ejhg.2013.279>

COURCOUTSAKIS, N. A.; PRASSOPOULOS, P. K.; PATRONAS, N. J. Aggressive leptomenigeal hemangioblastomatosis of the central nervous system in a patient with von hippel-lindau disease. **American Journal of Neuroradiology**, [s. l.], v. 30, n. 4, p. 758–760, 2009. Disponível em: <https://doi.org/10.3174/ajnr.A1360>

CRESPIGIO, J. *et al.* Von Hippel–Lindau disease: a single gene, several hereditary tumors. **Journal of Endocrinological Investigation**, [s. l.], v. 41, n. 1, p. 21–31, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s40618-017-0683-1>

CROSSEY, Paul A. *et al.* Identification of intragenic mutations in the von hippel - lindau disease tumour suppressor gene and correlation with disease phenotype. **Human Molecular Genetics**, [s. l.], v. 3, n. 8, p. 1303–1308, 1994. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/hmg/3.8.1303>

DANDANELL, Mette *et al.* Identification of 3 novel VHL germ-line mutations in Danish VHL patients. **BMC Medical Genetics**, [s. l.], v. 13, p. 1–6, 2012. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/1471-2350-13-54>

DAVENPORT, Matthew S. *et al.* Pancreatic manifestations of von Hippel-Lindau disease-effect of imaging on clinical management. **Journal of Computer Assisted Tomography**, [s. l.], v. 34, n. 4, p. 517–522, 2010. Disponível em: <https://doi.org/10.1097/RCT.0b013e3181d561e4>

FELETTI, Alberto *et al.* Von Hippel-Lindau disease: An evaluation of natural history and functional disability. **Neuro-Oncology**, [s. l.], v. 18, n. 7, p. 1011–1020, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/neuonc/nov313>

GANESHAN, Dhakshinamoorthy *et al.* Tumors in von Hippel–Lindau Syndrome: From Head to Toe-Comprehensive State-of-the-Art Review. **Radiographics**, [s. l.], v. 38, p. 849–866, 2018a.

GANESHAN, Dhakshinamoorthy *et al.* Tumors in von Hippel – Lindau Syndrome : From Head to Toe — Comprehensive State-of-the-Art Review. **RadioGraphics**, [s. l.], n. Fig 1, p. 849–866, 2018b.

GLÄSKER, Sven *et al.* **Von hippel-lindau disease: Current challenges and future prospects**. [S. l.]: Dove Medical Press Ltd., 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.2147/OTT.S190753>. Acesso em: 10 fev. 2021.

GOMY, Israel *et al.* Clinical and molecular characterization of Brazilian families with von Hippel-Lindau disease: A need for delineating genotype-phenotype correlation.

Familial Cancer, [s. l.], v. 9, n. 4, p. 635–642, 2010. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s10689-010-9357-2>

HAMPEL, Heather *et al.* A practice guideline from the American College of Medical Genetics and Genomics and the National Society of Genetic Counselors: Referral indications for cancer predisposition assessment. **Genetics in Medicine**, [s. l.], v. 17, n. 1, p. 70–87, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/gim.2014.147>

HES, F. J. *et al.* Frequency of Von Hippel-Lindau germline mutations in classic and non-classic Von Hippel-Lindau disease identified by DNA sequencing, Southern blot analysis and multiplex ligation-dependent probe amplification. **Clinical Genetics**, [s. l.], v. 72, n. 2, p. 122–129, 2007. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/j.1399-0004.2007.00827.x>

HES, F J; FELDBERG, M a M. Urogenital radiology Review article Von Hippel-Lindau disease : strategies in early detection. **European Journal of Radiology**, [s. l.], v. 610, n. 9, p. 598–610, 1999.

JANSSEN, Ingo *et al.* PET/CT comparing (68)Ga-DOTATATE and other radiopharmaceuticals and in comparison with CT/MRI for the localization of sporadic metastatic pheochromocytoma and paraganglioma. **European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging**, [s. l.], v. 43, n. 10, p. 1784–1791, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s00259-016-3357-x>

JONASCH, Eric *et al.* Belzutifan for Renal Cell Carcinoma in von Hippel–Lindau Disease. **New England Journal of Medicine**, [s. l.], v. 385, n. 22, p. 2036–2046, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1056/nejmoa2103425>

JONASCH, Eric *et al.* Pazopanib in patients with von Hippel-Lindau disease: a single-arm, single-centre, phase 2 trial. **The Lancet Oncology**, [s. l.], v. 19, n. 10, p. 1351–1359, 2018. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(18\)30487-X](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30487-X)

KARIMI, Saeed *et al.* Von Hippel-Lindau disease and the eye. **Journal of Ophthalmic and Vision Research**, [s. l.], v. 15, n. 1, p. 78–94, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.18502/jovr.v15i1.5950>

KIM, William Y.; KAELIN, William G. Role of VHL gene mutation in human cancer. **Journal of Clinical Oncology**, [s. l.], v. 22, n. 24, p. 4991–5004, 2004. Disponível em: <https://doi.org/10.1200/JCO.2004.05.061>

KNUDSON, Alfred G. Genetics of human cancer. **Journal of Cellular Physiology**, [s. l.], v. 129, n. 4 S, p. 7–11, 1986. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/jcp.1041290404>

KRAUSS, Tobias *et al.* Preventive medicine of von Hippel-Lindau disease-associated pancreatic neuroendocrine tumors. [s. l.], 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1530/ERC-18-0100>

KREUZ, André Carvalho *et al.* MASSIVE RETINAL NEOVASCULARIZATION IN VON HIPPEL–LINDAU DISEASE. **RETINAL Cases & Brief Reports**, [s. l.], n. Publish Ahead of Print, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1097/ICB.0000000000000960>

KRUIZINGA, Roeliene C. *et al.* Calculating optimal surveillance for detection of von Hippel-Lindau-related manifestations. **Endocrine-Related Cancer**, [s. l.], v. 21, n. 1, p. 63–71, 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.1530/ERC-13-0308>

KULKARNI, Mukta *et al.* FDG PET/CT detects clinically occult pancreatic cancer in a case of von Hippel-Lindau syndrome. **Clinical Nuclear Medicine**, [s. l.], v. 38, n. 7, p. 302–303, 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.1097/RLU.0b013e31826c0de9>

LAMIELL, J.M.; SALAZAR, F.G.; HSIA, E. Von Hippel-Lindau Disease affecting 43 members of a single kindred. **Medicine**, [s. l.], v. 68, p. 1–29, 1989.

LATIF, Farida *et al.* Identification of the von Hippel-Lindau disease tumor suppressor gene. **Science**, [s. l.], v. 260, n. 5112, p. 1317–1320, 1993. Disponível em: <https://doi.org/10.1126/science.8493574>

LEE, S. R. *et al.* Posterior fossa hemangioblastomas: MR imaging. **Radiology**, [s. l.], v. 171, n. 2, p. 463–468, 1989. Disponível em: <https://doi.org/10.1148/RADIOLOGY.171.2.2704812>

LEEUWAARDE, Rachel S Van *et al.* Von Hippel-Lindau Syndrome. **GeneReviews**, [s. l.], p. 1–32, 2018. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1463/>

LEUNG, Rebecca S. *et al.* Imaging Features of Von Hippel-Lindau Disease. **Radiographics**, [s. l.], v. 28, p. 65–79, 2008.

LONSER, Russell R. *et al.* Prospective natural history study of central nervous system hemangioblastomas in von Hippel-Lindau disease. **Journal of Neurosurgery**, [s. l.], v. 120, n. 5, p. 1055–1062, 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.3171/2014.1.JNS131431>

LONSER, Russell R. *et al.* Von Hippel-Lindau disease. **Lancet**, [s. l.], v. 361, n. 9374, p. 2059–2067, 2003. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(03\)13643-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(03)13643-4)

LU, Yifan *et al.* Detection of retinal microvascular changes in von Hippel-Lindau disease using optical coherence tomography angiography. **E**, [s. l.], v. 15, n. 2, p. PLoS ON1-11, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0229213>

MADDOCK, I. R. *et al.* A genetic register for von Hippel-Lindau disease. **Journal of Medical Genetics**, [s. l.], v. 33, n. 2, p. 120–127, 1996. Disponível em: <https://doi.org/10.1136/jmg.33.2.120>

MAHER, E. R. *et al.* Phenotypic expression in von Hippel-Lindau disease correlations with germline VHL gene mutations. **J Med Genet**, [s. l.], v. 37, n. 3, p. 328–332, 1996.

MAHER, E.R. *et al.* Von Hippel-Lindau disease: a genetic study. **J Med Genet**, [s. l.], v. 28, p. 443–447, 1991.

MAHER, E.R.; NEUMANN, H.P.H.; RICHARD, S. **Von Hippel-Lindau disease: A clinical and scientific review**. [S. l.]: Eur J Hum Genet, 2011. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/ejhg.2010.175>. Acesso em: 28 fev. 2021.

MANSKI, Thomas J *et al.* Endolymphatic Sac Tumors - A Source of Morbid Hippel-Lindau. [s. l.], 2015.

MARCOS, Hani B. *et al.* Neuroendocrine tumors of the pancreas in von Hippel-Lindau disease: Spectrum of appearances at CT and MR imaging with histopathologic comparison. **Radiology**, [s. l.], v. 225, n. 3, p. 751–758, 2002. Disponível em: <https://doi.org/10.1148/radiol.2253011297>

MARQUES, Julia Hatagami *et al.* Anorexia as the first clinical manifestation of von Hippel-Lindau syndrome. **Molecular and Clinical Oncology**, [s. l.], v. 13, n. 5, p. 1–4, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.3892/mco.2020.2135>

MCNEILL, Alisdair *et al.* Genotype-phenotype correlations in VHL exon deletions. **American Journal of Medical Genetics, Part A**, [s. l.], v. 149, n. 10, p. 2147–2151, 2009. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.33023>

MELMON, Kenneth L.; ROSEN, Saul W. Lindau's disease. Review of the literature and study of a large kindred. **The American Journal of Medicine**, [s. l.], v. 36, n. 4, p. 595–617, 1964. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/0002-9343\(64\)90107-x](https://doi.org/10.1016/0002-9343(64)90107-x)

MINERVINI, Giovanni *et al.* Genotype-phenotype relations of the von hippel-lindau tumor suppressor inferred from a large-scale analysis of disease mutations and interactors. **PLoS Computational Biology**, [s. l.], v. 15, n. 4, p. 1–23, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1006478>

MUKHERJI, Suresh K. *et al.* Papillary endolymphatic sac tumors: CT, MR imaging, and angiographic findings in 20 patients. **Radiology**, [s. l.], v. 202, n. 3, p. 801–808, 1997. Disponível em: <https://doi.org/10.1148/radiology.202.3.9051037>

MUSCARELLA, Lucia Anna *et al.* Extraneuraxial hemangioblastoma: A clinicopathologic study of 10 cases with molecular analysis of the VHL gene. **Pathology Research and Practice**, [s. l.], v. 214, n. 8, p. 1156–1165, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.prp.2018.05.007>

NAUTA, Tessa D.; VAN HINSBERGH, Victor W.M.; KOOLWIJK, Pieter. Hypoxic signaling during tissue repair and regenerative medicine. **International Journal of Molecular Sciences**, [s. l.], v. 15, n. 11, p. 19791–19815, 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/ijms151119791>

NEUMANN, H. P.H.; WIESTLER, O. D. Clustering of features of von Hippel-Lindau syndrome: evidence for a complex genetic locus. **The Lancet**, [s. l.], v. 337, n. 8749, p. 1052–1054, 1991. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/0140-6736\(91\)91705-Y](https://doi.org/10.1016/0140-6736(91)91705-Y)

NORDSTROM-O'BRIEN, Morgan *et al.* Genetic analysis of von Hippel-Lindau disease.

Human Mutation, [s. l.], v. 31, n. 5, p. 521–537, 2010. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/humu.21219>

ODRZYWOLSKI, Karen J.; MUKHOPADHYAY, Sanjay. Papillary cystadenoma of the epididymis. **Archives of Pathology and Laboratory Medicine**, [s. l.], v. 134, n. 4, p. 630–633, 2010. Disponível em: <https://doi.org/10.5858/134.4.630>

ONG, K.R.; *et al.* Genotype–Phenotype Correlations in von Hippel-Lindau Disease. **Hum Mutation**, [s. l.], v. 2, n. 28, p. 143–149, 2007. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/humu>

PATEL, Nirmal P.; WIGGINS, Richard H.; SHELTON, Clough. The radiologic diagnosis of endolymphatic sac tumors. **Laryngoscope**, [s. l.], v. 116, n. 1, p. 40–46, 2006. Disponível em: <https://doi.org/10.1097/01.mlg.0000185600.18456.36>

POULSEN, M. L.M.; BUDTZ-JØRGENSEN, E.; BISGAARD, M. L. Surveillance in von Hippel-Lindau disease (vHL). **Clinical Genetics**, [s. l.], v. 77, n. 1, p. 49–59, 2010. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/j.1399-0004.2009.01281.x>

PRASAD, Vikas *et al.* Potential role of 68Ga-DOTATOC PET/CT in screening for pancreatic neuroendocrine tumour in patients with von Hippel-Lindau disease. **European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging**, [s. l.], v. 43, n. 11, p. 2014–2020, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s00259-016-3421-6>

PRIESEMANN, M. *et al.* Benefits of screening in von Hippel-Lindau disease - Comparison of morbidity associated with initial tumours in affected parents and children. **Hormone Research**, [s. l.], v. 66, n. 1, p. 1–5, 2006. Disponível em: <https://doi.org/10.1159/000093008>

RICHARDS, Frances M. *et al.* Molecular analysis of de novo germline mutations in the von hippel-lindau disease gene. **Human Molecular Genetics**, [s. l.], v. 4, n. 11, p. 2139–2143, 1995. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/hmg/4.11.2139>

ROCHA, J.C. C. *et al.* High frequency of novel germline mutations in the VHL gene in the heterogeneous population of Brazil. **J MedGenet**, [s. l.], v. 220, p. 1–6, 2003.

SAHI, K. *et al.* The Valeu of “Liver Windows” settings in the detection of small renal

cell carcinomas on unenhanced computed tomography. **Canadian Association of Radiologists Journal**, [s. l.], v. 65, p. 6, 2014.

SCHIEDA, Nicola *et al.* Comparison of Quantitative MRI and CT Washout Analysis for Differentiation of Adrenal Pheochromocytoma From Adrenal Adenoma. **American Journal of Roentgenology**, [s. l.], v. 206, n. 6, p. 1141–1148, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.2214/AJR.15.15318>

SCHMID, Sabine *et al.* Management of von Hippel-Lindau disease: An interdisciplinary review. **Oncology Research and Treatment**, [s. l.], v. 37, n. 12, p. 761–771, 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.1159/000369362>

SCHMIDINGER, Manuela. Changing the Course of an Orphan Disease. **New England Journal of Medicine**, [s. l.], v. 385, n. 22, p. 2090–2091, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1056/nejme2114846>

SEIZINGER, Berndt R. *et al.* Von Hippel-Lindau disease maps to the region of chromosome 3 associated with renal cell carcinoma. **Nature**, [s. l.], v. 332, n. 17, p. 268–269, 1988.

SGAMBATI, M.T.; *et al.* Mosaicism in von Hippel-Lindau Disease: Lessons from Kindreds with Germline Mutations Identified in Offspring with Mosaic Parents. **Am J Hum Genet**, [s. l.], v. 66, n. 3, p. 84–91, 2000. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/brain/awl362>

SHELL, Jasmine *et al.* The utility of 68 Gallium-DOTATATE PET/CT in the detection of von Hippel-Lindau disease associated tumors. **European Journal of Radiology**, [s. l.], v. 112, p. 130–135, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2018.11.023>

SOLOMON, D.; SCHWARTZ, A. Renal pathology in von Hippel-Lindau disease. **Human Pathology**, [s. l.], v. 19, n. 9, p. 1072–1079, 1988. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S0046-8177\(88\)80089-3](https://doi.org/10.1016/S0046-8177(88)80089-3)

STEBBINS, Charles E.; KAELIN, William G.; PAVLETICH, Nikola P. Structure of the VHL-elonginC-elonginB complex: Implications for VHL tumor suppressor function.

Science, [s. l.], v. 284, n. 5413, p. 455–461, 1999. Disponível em: <https://doi.org/10.1126/science.284.5413.455>

STOLLE, Catherine *et al.* Improved detection of germline mutations in the von Hippel-Lindau disease tumor suppressor gene. **Human Mutation**, [s. l.], v. 12, n. 6, p. 417–423, 1998. Disponível em: [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1098-1004\(1998\)12:6<417::AID-HUMU8>3.0.CO;2-K](https://doi.org/10.1002/(SICI)1098-1004(1998)12:6<417::AID-HUMU8>3.0.CO;2-K)

TAMURA, Kenji *et al.* Diagnosis and management of pancreatic neuroendocrine tumor in von hippel-lindau disease. **World Journal of Gastroenterology**, [s. l.], v. 16, n. 36, p. 4515–4518, 2010. Disponível em: <https://doi.org/10.3748/wjg.v16.i36.4515>

TAOULI, Bachir *et al.* Spectrum of abdominal imaging findings in von Hippel-Lindau disease. **American Journal of Roentgenology**, [s. l.], v. 181, n. 4, p. 1049–1054, 2003. Disponível em: <https://doi.org/10.2214/ajr.181.4.1811049>

TAPPOUNI, Rafel *et al.* Pseudoenhancement of Renal Cysts: Influence of Lesion Size, Lesion Location, Slice Thickness, and Number of MDCT Detectors. **American Journal of Roentgenology**, [s. l.], v. 198, n. 1, p. 133–137, 2012. Disponível em: <https://doi.org/10.2214/AJR.10.6057>

V. HIPPEL, Eugen. Über eine sehr seltene Erkrankung der Netzhaut - Klinische Beobachtungen. **Albrecht von Græfe's Archiv für Ophthalmologie**, [s. l.], v. 59, n. 1, p. 83–106, 1904. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/BF01994821>

VANBINST, Anne Marie *et al.* A focused 35-minute whole body MRI screening protocol for patients with von Hippel-Lindau disease. **Hereditary Cancer in Clinical Practice**, [s. l.], v. 17, n. 1, p. 1–6, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s13053-019-0121-9>

VARSHNEY, Neha *et al.* A Review of Von Hippel-Lindau Syndrome. **Journal of Kidney Cancer and VHL**, [s. l.], v. 4, n. 3, p. 20–29, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.15586/jkcvhl.2017.88>

VHL ALLIANCE. **What you need to know about VHL**. [S. l.: s. n.], 2020. ISSN 15388689.v. 36 Disponível em: <https://doi.org/10.1097/00152193-200601000-00014>

WALTHER, McClellan M. *et al.* Prevalence of microscopic lesions in grossly normal renal parenchyma from patients with von Hippel-Lindau disease, sporadic renal cell carcinoma and no renal disease: clinical implications. **The Journal of urology**, [s. l.], v. 154, n. 6, p. 2014, 1995. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S0022-5347\(01\)66674-6](https://doi.org/10.1016/S0022-5347(01)66674-6). Acesso em: 26 dez. 2021.

WANEBO, John E. *et al.* The natural history of hemangioblastomas of the central nervous system in patients with von Hippel-Lindau disease. **Journal of Neurosurgery**, [s. l.], v. 98, n. 1 SUPPL., p. 82–94, 2003. Disponível em: <https://doi.org/10.3171/jns.2003.98.1.0082>

WILDING, Anna *et al.* Life expectancy in hereditary cancer predisposing diseases: An observational study. **Journal of Medical Genetics**, [s. l.], v. 49, n. 4, p. 264–269, 2012. Disponível em: <https://doi.org/10.1136/jmedgenet-2011-100562>

WONG, Wai T. *et al.* Clinical Characterization of Retinal Capillary Hemangioblastomas in a Large Population of Patients with von Hippel-Lindau Disease. **Ophthalmology**, [s. l.], v. 115, n. 1, p. 181–188, 2008. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2007.03.009>

WU, P. *et al.* Mosaicism in von Hippel-Lindau disease with severe renal manifestations. **Clinical Genetics**, [s. l.], v. 84, n. 6, p. 581–584, 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/cge.12092>

YOSHIDA, Minoru *et al.* Germ-line mutation analysis in patients with von Hippel-Lindau disease in Japan: An extended study of 77 families. **Japanese Journal of Cancer Research**, [s. l.], v. 91, n. 2, p. 204–212, 2000. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/j.1349-7006.2000.tb00933.x>

ZBAR, Berton *et al.* Germline mutations in the Von Hippel-Lindau disease (VHL) gene in families from North America, Europe, and Japan. **Human Mutation**, [s. l.], v. 8, n. 4, p. 348–357, 1996. Disponível em: [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1098-1004\(1996\)8:4<348::AID-HUMU8>3.0.CO;2-3](https://doi.org/10.1002/(SICI)1098-1004(1996)8:4<348::AID-HUMU8>3.0.CO;2-3)

ZHUANG, Zhengping *et al.* Tumor derived vasculogenesis in von Hippel-Lindau

disease-associated tumors. **Scientific Reports**, [s. l.], v. 4, p. 1–6, 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/srep04102>

APÊNDICE 1 – PARECER CONSUBSTANCIADO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA



**HOSPITAL ERASTO
GAERTNER - LIGA
PARANAENSE DE COMBATE**

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Estudo Clínico longitudinal da doença de von Hippel-Lindau (VHL) e criação de uma base de dados nacional para registro das famílias com VHL.

Pesquisador: JOSE CLAUDIO CASALI DA ROCHA

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 12891719.6.0000.0098

Instituição Proponente: Hospital Erasto Gaertner

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 3.481.178

Apresentação do Projeto:

Introdução:

A doença de von Hippel-Lindau (VHL) é uma doença hereditária multissistêmica, causada por mutação no gene VHL no cromossomo 3 que predispõe o portador a manifestações benignas e malignas em diversos órgãos (CHITTIBOINA e LONSER, 2015). A descoberta desta entidade data de 1864 quando alguns oftalmologistas relataram lesões angiomasos da retina associadas a lesões cerebelares semelhantes. Eugen von Hippel, um oftalmologista alemão, reconheceu a natureza familiar dos angiomas de retina e o patologista sueco Arvin Lindau foi o responsável pelo reconhecimento da similaridade patogênica entre o hemangioblastoma de cerebello e o angioma de retina. A primeira revisão da literatura veio com o clássico estudo de Melbon e Rosen que estabeleceu os critérios diagnósticos clínicos utilizados até hoje e que descreveu uma família extensamente afetada pela síndrome por eles denominada de “von Hippel-Lindau” (CHOYKE et al, 1995). Tal síndrome afeta aproximadamente uma em cada 35.000 pessoas, sendo transmitida em um padrão de herança autossômico dominante. A penetrância é estimada em 84-97% até os 60 anos de idade. Apesar de comumente encontrarem-se indícios de outras pessoas afetadas na família, mutações novas são responsáveis por 20% dos casos de novo (ROCHA e SIMPSONS, 2002). A idade do início da doença é variável e depende da expressividade, individual e familiar, bem como da intensidade do rastreamento de lesões assintomáticas. Como característica

Endereço: Rua Dr. Ovande do Amaral 201

Bairro: Jardim das Américas

CEP: 81.520-060

UF: PR

Município: CURITIBA

Telefone: (41)3361-5271

E-mail: cep@erastogaertner.com.br



Continuação do Parecer: 3.481.178

peculiar da síndrome VHL, a apresentação clínica pode ser a combinação de tumores malignos e benignos em mais de dez órgãos alvo diferentes. Aproximadamente 60.2% dos pacientes desenvolvem hemangioblastoma (HB) cerebelar, 41% angioma de retina (AR), 25.3% carcinoma renal de células claras (CR), 14.5% HB espinhal e 14.5% feocromocitoma (FE), além de cistos renais, pancreáticos, hepáticos e de epidídimo que são na grande maioria assintomáticos, múltiplos e representam os achados clínicos mais frequentes. Relativamente poucos pacientes desenvolvem todas as manifestações da doença e cerca de 50% tem apenas uma manifestação (NEWMANN e WIESTLER 1991; MAHER et al. 1990). O diagnóstico clínico da síndrome pode ser estabelecido, na presença de história familiar positiva para a doença de VHL, pela identificação de uma única manifestação dentre as seguintes: angioma de retina; hemangioblastoma do sistema nervoso central; carcinoma renal; ou feocromocitoma. Na ausência de história familiar positiva, para o diagnóstico clínico é necessário que existam duas ou mais lesões características: dois ou mais hemangioblastomas de retina e/ou do SNC; um hemangioblastoma e um tumor visceral (feocromocitoma ou carcinoma renal) (KIM & KAELIN, 2004). Clinicamente, a doença de VHL é classificada de acordo com os tumores incidentes nas famílias. Aquelas sem história de feocromocitoma são classificadas como tipo 1, e as que tenham história de feocromocitoma como tipo 2. As famílias do tipo 2 são ainda subdivididas quanto ao risco de desenvolvimento de carcinoma de células renais em 2A (baixo risco de CR), 2B (alto risco de CR) e 2C (apenas feocromocitoma, sem outras lesões) (MAHER et al. 1990; NEWMANN & WIESTLER 1991; KIM & KAELIN, 2004). O diagnóstico molecular da doença baseia-se na aplicação de técnicas de biologia que visam a detecção de mutações germinativas no gene VHL. O teste genético em pacientes com VHL permite avaliar a amplitude do fenótipo da doença baseado no estudo de outras famílias com a mesma mutação. Também pode ser utilizado como teste preditivo, selecionando os indivíduos considerados como de alto risco e, portanto candidatos ao programa de rastreamento clínico de lesões. A pesquisa de mutação no gene VHL é particularmente importante nos indivíduos com lesões relacionadas a VHL sem história familiar (ROCHA et al, 2003). É recomendado que os pacientes e seus familiares em risco sejam acompanhados por uma equipe multidisciplinar, coordenada por um médico geneticista ou oncologista com formação em oncogenética. Estão em risco para o desenvolvimento de câncer, todos os parentes em primeiro e segundo grau (filhos, irmãos, pais/avós, tios) de um indivíduo com diagnóstico de doença de VHL. Após a avaliação inicial do caso índice, todos esses familiares

Endereço: Rua Dr. Ovide do Amaral 201

Bairro: Jardim das Américas

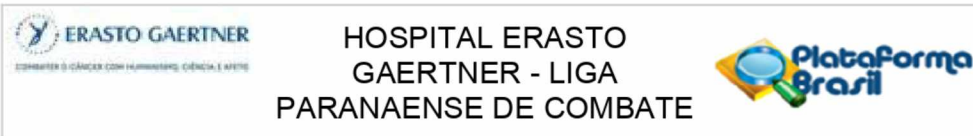
UF: PR

Município: CURITIBA

CEP: 81.520-060

Telefone: (41)3361-5271

E-mail: cep@erastogaertner.com.br



Continuação do Parecer: 3.481.178

devem ser orientados sobre a doença eo aconselhamento genético deve ser oferecido. A identificação das pessoas com alto risco permite ao médico que gerencia o atendimento elaborar um programa de prevenção e de detecção precoce das lesões (GLENN et al., 1990; MARTZ, 1991; MANSKI et al. 1997; LONSER et al., 2003). Tal aconselhamento genético e avanços dos métodos de diagnóstico e de tratamento vêm mudando o curso desta enfermidade com diminuição da morbidade e da mortalidade, contribuindo para a melhoria da qualidade de vida das famílias afetadas e para o melhor entendimento da doença (PRIESEMANN et al, 2006). No Brasil, os dados clínicos da síndrome, variantes e perfil genético ainda necessitam de expansão. Rocha e colaboradores estudaram 20 famílias de várias regiões do Brasil com diagnóstico de doença de VHL e demonstraram mutações causadoras da doença. Em oito dessas famílias foram encontradas mutações que até então não haviam sido descritas na literatura, e que podem ter implicações únicas para o desenvolvimento de tumores (ROCHA et al, 2003). Outro trabalho nacional caracterizou 7 famílias com VHL com o objetivo de estabelecer correlações do tipo genótipofenótipo (GOMY et al., 2010). Mais recentemente, 2 grupos brasileiros participaram de estudos publicados

em 2018. Muscarella e colaboradores fizeram um estudo clinico patológico de dez casos de hemangioblastomas extraneurais com achado de 1 caso relacionada a doença VHL (com descrição de mutação na linhagem germinativa do gene VHL atestando a inativação bialélica) e três casos esporádicos com perfil molecular indicando perda de heterozigose no gene VHL (consistente com o fenômeno "two-hit" de inativação gênica) ou achado de mutação somática pontual (MUSCARELLA et al, 2018). Já o outro trabalho, com colaboração do Departamento de Endocrinologia do Instituto do Câncer do Estado de São Paulo (ICESP) abordou estratégias para condução dos casos de tumores neuroendócrinos de pâncreas relacionados a doença VHL (PanNET-VHL), revisando os parâmetros de rastreamento indicados em guidelines bem como descrevendo o perfil diferencial dos PanNET -VHL em comparação com os casos não relacionado a síndrome (KRAUSS et al, 2018).

Hipótese:

1) Existe um padrão genuinamente brasileiro de mutações germinativas no gene VHL? Se sim, seria possível que as mutações novas, nunca descritas, reflitam os fatores de risco regionais genéticos e ambientais. 2) Alguma mutação é recorrente nas famílias brasileiras? Se sim, seria possível levantar a hipótese de um efeito fundador. 3) Como as mutações germinativas interferem na apresentação clínica e no prognóstico de pacientes com VHL? É possível que diferentes padrões de mutações germinativas, mais ou menos

Endereço: Rua Dr. Ovide do Amaral 201

Bairro: Jardim das Américas

CEP: 81.520-060

UF: PR

Município: CURITIBA

Telefone: (41)3361-5271

E-mail: cep@erastogaertner.com.br



Continuação do Parecer: 3.481.178

danosas para a proteína VHL, possam se correlacionar com o fenótipo. Isso poderia auxiliar a individualizar o rastreamento e o tratamento conforme padrões de risco distintos.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Traçar o cenário da doença de von Hippel-Lindau (VHL) no Brasil ao longo dos últimos 20 anos, avaliando os avanços no acesso (ao aconselhamento genético, ao teste de DNA, ao rastreamento clínico e ao tratamento) e o impacto na sobrevida de portadores de mutação VHL sintomáticos e assintomáticos.

Objetivo Secundário:

- 1) Avaliar a incidência das lesões associadas à doença de VHL, idade de apresentação, sintomatologia, resultado do tratamento e rastreamento, além de sobrevida;
- 2) Determinar a correlação genótipo-fenótipo naqueles pacientes em que as mutações do gene VHL tiverem sido previamente estudadas, definindo riscos familiares específicos;
- 3) Criar uma base de dados nacional para registro das famílias com VHL, constituindo o primeiro banco de dados brasileiro da doença de von Hippel-Lindau (VHLBR – VHL Brazilian Registry).
- 4) Descrever e documentar as abordagens medicamentosas mais utilizadas no controle das lesões associadas ao VHL e suas respostas.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

Não haverá necessidade de coletar sangue ou de qualquer outro tecido do seu corpo para este estudo, uma vez que a pesquisa tem foco nos dados clínicos da doença confirmados por exames complementares ou laudos histopatológicos cirúrgicos prévios. Esta pesquisa oferece riscos mínimos diretos a você, como leve abalo emocional por lembrar perdas familiares ou momentos difíceis.

Benefícios:

O projeto apresentado visa contribuir com o desenvolvimento da pesquisa de câncer hereditário no Brasil, propondo a atualização dos dados clínicos de todas as famílias com VHL que participaram de estudos anteriores, acrescentar os novos casos levantados a fim de que possamos organizar um cadastro nacional dos pacientes com doença de VHL vinculado ao serviço de Oncogenética do Hospital Erasto Gaertner. A partir do conhecimento do comportamento clínico da doença no Brasil poderemos definir os riscos na população brasileira e guiar, por exemplo, um programa de

Endereço: Rua Dr. Ovide do Amaral 201
Bairro: Jardim das Américas **CEP:** 81.520-060
UF: PR **Município:** CURITIBA
Telefone: (41)3361-5271 **E-mail:** cep@erastogaertner.com.br



Continuação do Parecer: 3.481.178

rastreamento fidedigno a nossa realidade.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Ver no item "Considerações Finais a Critério do CEP".

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Não se aplica.

Recomendações:

Não se aplica.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Pendências respondidas, acrescentadas no projeto e fundamnetadas.

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1342018.pdf	17/05/2019 10:44:05		Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TALE_6anos.pdf	17/05/2019 08:39:57	Tabatha Nakakogue	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TALE_12anos.pdf	17/05/2019 08:39:38	Tabatha Nakakogue	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_Atualizado.pdf	17/05/2019 08:36:11	Tabatha Nakakogue	Aceito
Outros	Carta_resposta_ao_CEP.pdf	17/05/2019 08:34:50	Tabatha Nakakogue	Aceito
Folha de Rosto	FOLHADEROSTO.pdf	02/05/2019 11:22:33	JOSE CLAUDIO CASALI DA ROCHA	Aceito
Outros	Fichadecoletadedados.pdf	26/04/2019 11:12:59	JOSE CLAUDIO CASALI DA ROCHA	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLMaiores12anos.pdf	26/04/2019 11:12:11	JOSE CLAUDIO CASALI DA ROCHA	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de	TCLMenores7anos.pdf	26/04/2019 11:11:44	JOSE CLAUDIO CASALI DA ROCHA	Aceito

Endereço: Rua Dr. Ovide do Amaral 201

Bairro: Jardim das Américas

CEP: 81.520-060

UF: PR

Município: CURITIBA

Telefone: (41)3361-5271

E-mail: cep@erastogaertner.com.br



Continuação do Parecer: 3.481.178

Ausência	TCLMenores7anos.pdf	26/04/2019 11:11:44	JOSE CLAUDIO CASALI DA ROCHA	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.pdf	26/04/2019 11:10:57	JOSE CLAUDIO CASALI DA ROCHA	Aceito
Outros	Qualificacao.pdf	26/04/2019 11:09:30	JOSE CLAUDIO CASALI DA ROCHA	Aceito
Outros	Responsabilidadepesquisador.pdf	26/04/2019 11:07:20	JOSE CLAUDIO CASALI DA ROCHA	Aceito
Outros	Usodematerial.pdf	26/04/2019 11:06:45	JOSE CLAUDIO CASALI DA ROCHA	Aceito
Outros	Confidencialidade.pdf	26/04/2019 11:06:12	JOSE CLAUDIO CASALI DA ROCHA	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto.pdf	26/04/2019 11:05:18	JOSE CLAUDIO CASALI DA ROCHA	Aceito
Outros	FichaResumo.pdf	26/04/2019 11:01:42	JOSE CLAUDIO CASALI DA ROCHA	Aceito
Outros	Chefedeservico.pdf	26/04/2019 11:00:17	JOSE CLAUDIO CASALI DA ROCHA	Aceito
Outros	Orientador.pdf	26/04/2019 10:59:38	JOSE CLAUDIO CASALI DA ROCHA	Aceito
Outros	Encaminhamento.pdf	26/04/2019 10:59:03	JOSE CLAUDIO CASALI DA ROCHA	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

CURITIBA, 01 de Agosto de 2019

Assinado por:
Jeanine Marie Nardin
(Coordenador(a))

Endereço: Rua Dr. Ovide do Amaral 201

Bairro: Jardim das Américas

UF: PR **Município:** CURITIBA

Telefone: (41)3361-5271

CEP: 81.520-060

E-mail: cep@erastogaertner.com.br

APÊNDICE 2 – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

1. Título do projeto

Estudo Clínico longitudinal da doença de von Hippel-Lindau (VHL) e criação de uma base de dados nacional para registro das famílias com VHL

2. Objetivo do estudo

Você está sendo convidado a participar desta pesquisa porque faz parte de uma família com diagnóstico clínico ou molecular da doença de von Hippel-Lindau (VHL). Várias informações importantes serão explicadas, e você deve compreender todas elas adequadamente. Caso você tenha alguma dúvida ou não entender algo, por favor, pergunte novamente até que você tenha compreendido tudo completamente. A doença de von Hippel-Lindau é uma doença hereditária, afetando igualmente homens e mulheres em qualquer idade, mas geralmente com manifestações clínicas após os 25 anos, sendo as principais: tumores benignos no cerebelo e na retina (hemangioblastomas), cistos múltiplos renais e pancreáticos, feocromocitoma e carcinoma renal do tipo de células claras. Todas estas lesões podem ser curadas se detectadas nos estádios iniciais e por isso o diagnóstico precoce, aliado ao conhecimento da apresentação da doença é tão importante. Este estudo visa identificar o perfil de manifestações clínicas da doença de von Hippel-Lindau nas famílias brasileiras para que possamos saber prevalência, tratamentos realizados e propor esquemas de rastreamentos específicos na população brasileira. As informações coletadas serão registradas em uma base de dados confidencial para estabelecimento de um registro brasileiro de famílias com a doença de von Hippel-Lindau que será chamado de VHLBR. O VHLBR será uma base de dados importante para estudos futuros. Mesmo que você não tenha benefícios diretamente com sua participação, você estará contribuindo para entendermos um pouco mais sobre o VHL no Brasil.

3. Procedimentos do estudo

Você responderá um questionário através de três formas possíveis: 1) por telefone, após contato por celular ou meio eletrônico (Whatsapp, Skype ou outro); 2) por entrevista presencial; ou 3) por email. Nesse questionário, você deverá recordar todos

os diagnósticos relacionados ao VHL e seus tratamentos. Serão coletados: a) dados gerais sobre você, como sua idade, procedência e ocupação; b) dados clínicos de todos os seus diagnósticos relacionados ao VHL, incluindo resultados de exames de imagens, comprovantes dos tratamentos realizados, laudos de biópsias ou cirurgias, as consequências do VHL em você e como você vem fazendo seus exames preventivos e de monitoramento; c) dados da sua história familiar e árvore genealógica da família.

Todas essas informações são confidenciais e restritas aos pesquisadores e colaboradores deste projeto. Todos os dados coletados serão desidentificados em um processo que cria códigos de modo a preservar sua identidade; seus dados pessoais considerados sensíveis serão resguardados e apenas os dados autorizados por você serão disponibilizadas para projetos futuros. Você poderá ser re-contatada (o) no futuro para atualização dos dados sobre seu estado de saúde. Por outro lado, você deve se comprometer a manter atualizado seu cadastro de endereço e contatos.

4. Riscos

Não haverá necessidade de coletar sangue ou de qualquer outro tecido do seu corpo para este estudo, uma vez que a pesquisa tem foco nos dados clínicos da doença confirmados por exames complementares ou laudos histopatológicos cirúrgicos prévios. Esta pesquisa oferece riscos mínimos diretos a você, como leve abalo emocional por lembrar perdas familiares ou momentos difíceis.

5. Benefícios

Este estudo irá formar uma base de dados clínicos da doença de von Hippel-Lindau em famílias brasileiras, constituindo o Registro Brasileiro de VHL (VHLBR). A análise dos dados levantados irá fornecer um panorama das características nacionais da doença, permitindo, por exemplo, elaborar programas de prevenção e monitoramento mais eficazes para nossa população.

6. Garantia de acesso

Em qualquer etapa do estudo, você terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas. O responsável principal por todo o projeto é o Dr José Cláudio Casali da Rocha que pode ser encontrado no seguinte

endereço: Hospital Erasto Gaertner – R. Dr. Ovande do Amaral, 201 – Bairro Jardim das Américas – Fone: (41) 3361-5297. Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP), no Hospital Erasto Gaertner– R Dr. Ovande do Amaral, 201. – Bairro Jardim das Américas – Fone: (41) 3361-5271.

7. Liberdade de retirada de consentimento

É garantida a liberdade da retirada de consentimento a qualquer momento e deixar de participar do estudo, sem qualquer prejuízo à continuidade de seu tratamento na Instituição;

8. Direito de confidencialidade

As informações obtidas serão analisadas em conjunto com outros pacientes, não sendo divulgado a identificação de nenhum paciente;

9. Despesas e compensações

Não há despesas pessoais para o participante em qualquer fase do estudo. Também não há compensação financeira relacionada à sua participação.

10. Dano pessoal

Esta pesquisa não implica em danos para a sua saúde, pois se trata de um estudo de coleta de informações da história natural da sua doença. Seu tratamento e acompanhamento médico independem de sua participação neste estudo.

11. Compromisso

É importante que você saiba que os registros médicos e resultados desta pesquisa estarão disponíveis para serem consultados apenas pela equipe de saúde que cuidará de você, pelo Comitê de Ética e equipe de pesquisadores envolvidos.

12. Declaração de Consentimento e assinatura

Acredito ter sido suficientemente informado a respeito das informações que li ou que foram lidas para mim, descrevendo “Estudo Clínico longitudinal da doença de von Hippel-Lindau (VHL) e criação de uma base de dados nacional para registro das famílias com VHL”

Eu discuti com o pesquisador sobre a minha decisão em participar nesse estudo. Ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. Ficou claro também que minha participação é isenta de despesas e que tenho garantia do acesso a tratamento hospitalar quando necessário. Concordo voluntariamente em participar deste estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidades ou prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido, ou no meu atendimento neste Serviço.

Assinatura do paciente/representante legal

Data

Assinatura da testemunha

Data

Assinatura do Pesquisador

Data

APÊNDICE 3 – TERMO DE ASSENTIMENTO INFORMADO LIVRE E ESCLARECIDO (ADOLESCENTES COM 12 ANOS COMPLETOS, MAIORES DE 12 ANOS E MENORES DE 18 ANOS)

O assentimento informado para a criança/adolescente não substitui a necessidade de consentimento informado dos pais ou guardiães. O assentimento assinado pela criança demonstra a sua cooperação na pesquisa.

Título do Projeto: Estudo Clínico longitudinal da doença de von Hippel-Lindau (VHL) e criação de uma base de dados nacional para registro das famílias com VHL

Investigador principal: Tabatha Nakakogue Dallagnol

Local da Pesquisa: Hospital Erasto Gaertner - Rua Dr Ovande do Amaral, 201 – Bairro Jardim das Américas – Fone: (41) 3361-5271.

O que significa assentimento?

O assentimento significa que você concorda em fazer parte de um grupo de crianças/ adolescentes, da sua faixa de idade, para participar de uma pesquisa. Serão respeitados seus direitos e você receberá todas as informações por mais simples que possam parecer. Pode ser que este documento denominado TERMO DE ASSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO contenha palavras que você não entenda. Por favor, peça ao responsável pela pesquisa ou à equipe do estudo para explicar qualquer palavra ou informação que você não entenda claramente.

Informação ao participante da pesquisa:

Você está sendo convidado(a) a participar dessa pesquisa porque faz parte de uma família com diagnóstico de uma doença chamada doença de von Hippel-Lindau (VHL). Seus pais permitiram que você participe. A doença de von Hippel-Lindau é uma doença que é herdada da família, afeta meninos e meninas de forma igual e em qualquer idade – mas é mais comum aparecer após os 25 anos. A doença pode se apresentar em vários lugares do corpo, sendo mais comuns as alterações no cérebro, em uma parte do olho chamada retina, nos rins, pâncreas e em uma glândula dentro

da barriga chamada adrenal. Essas alterações podem ser curadas se achadas bem cedo.

O estudo que você está sendo convidado (a) a participar tem o objetivo de conhecer como essa doença aparece nas famílias brasileiras e estabelecer um registro nacional desses dados. Não haverá necessidade de coletar sangue ou qualquer outro material do seu corpo para este estudo, uma vez que a pesquisa foca na história da doença contada pelos participantes e confirmada por exames já realizados. O que a gente espera de bom com essa pesquisa é entender melhor essa doença aqui no Brasil e tentar ajudar a tratá-la melhor.

Você só precisa participar da pesquisa se quiser, é um direito seu e não terá nenhum problema se desistir. Ninguém saberá que você está participando da pesquisa; não falaremos a outras pessoas, nem daremos a estranhos as informações que você nos der. Os resultados da pesquisa vão ser publicados mas sem identificar as crianças /adolescentes que participaram.

CONSENTIMENTO PÓS INFORMADO

Eu _____ aceito participar da pesquisa Estudo Clínico longitudinal da doença de von Hippel-Lindau (VHL) e criação de uma base de dados nacional para registro das famílias com VHL

Entendi as coisas ruins e as coisas boas que podem acontecer.

Entendi que posso dizer “sim” e participar, mas que, a qualquer momento, posso dizer “não” e desistir e que ninguém vai ficar com raiva de mim.

Os pesquisadores tiraram minhas dúvidas e conversaram com os meus responsáveis. Recebi uma cópia deste termo de assentimento e li e concordo em participar da pesquisa.

Curitiba, ____ de _____ de _____.

Assinatura do menor

Assinatura do pesquisador

APÊNDICE 4 – TERMO DE ASSENTIMENTO INFORMADO LIVRE E ESCLARECIDO (CRIANÇAS COM 6 ANOS COMPLETOS, MAIORES DE 6 ANOS E MENORES DE 12 ANOS)

O assentimento informado para a criança não substitui a necessidade de consentimento informado dos pais ou guardiães. O assentimento assinado pela criança demonstra a sua cooperação na pesquisa.

Título do Projeto: Estudo Clínico longitudinal da doença de von Hippel-Lindau (VHL) e criação de uma base de dados nacional para registro das famílias com VHL

Investigador principal: Tabatha Nakakogue Dallagnol

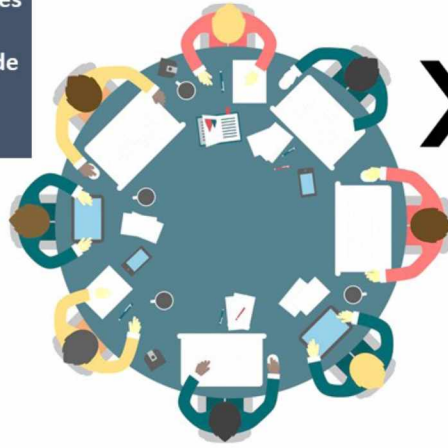
Local da Pesquisa: Hospital Erasto Gaertner - Rua Dr Ovande do Amaral, 201 – Bairro Jardim das Américas – Fone: (41) 3361-5271.

Como trata-se de um assentimento para crianças de 6 até 12 anos de idade, fizemos um encarte ilustrativo das principais etapas do projeto – com foco na manifestação clínica da doença de von Hippel-Lindau mais comum nessa faixa etária (angioma de retina).



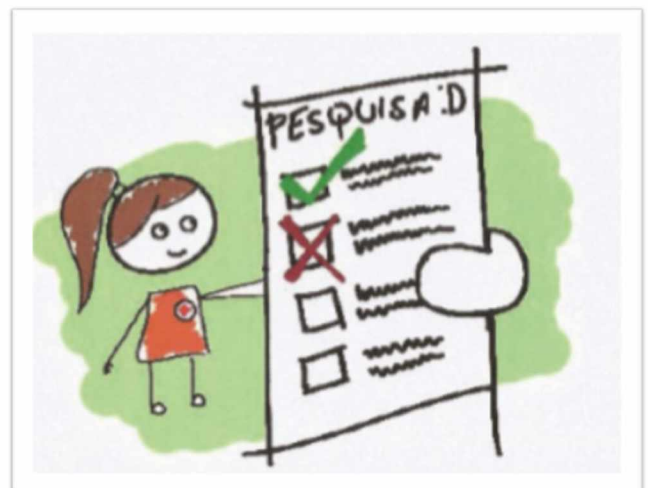
Objetivos

Reunir todas as informações e estudar melhor essa doença chamada Doença de von Hippel-Lindau



Tratar cada vez melhor as pessoas com essa doença

Termo de assentimento



Você aceita participar? Circule sua resposta



Sim



Não

APÊNDICE 5 – FICHA DE COLETA DE DADOS

A) Identificação

Nome: _____

Idade (anos): _____ Gênero _____

Identificação família: _____ Grupo: _____

Escolaridade: _____

Endereço: _____

Cidade: _____ Estado: _____ CEP: _____

Telefone contato: _____

Médico assistente principal: _____

Especialidade médica referência: _____

B) Manifestações Clínicas (marcar com um X as manifestações confirmadas)

		Único	Múltiplo	Bilateral	Idade ao diagnóstico	Não avaliado
<input type="checkbox"/> Hemangioblastoma	<input type="checkbox"/> Cerebelo	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/> Espinhal	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/> Outro	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> Hemangioblastoma de retina		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> Carcinoma Renal de céls claras		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> Feocromocitoma		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> Cisto	<input type="checkbox"/> Pancreático	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/> Epidídimo	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/> Renal	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> Cisto Adenoma de Epidídimo		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> Tumor neuroendócrino de pâncreas		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> Outros:		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

C) Exames realizados para diagnóstico

- () Fundo de olho
- () Tomografia – Especifique: _____
- () Ressonância – Especifique _____
- () Ultrassonografia – Especifique: _____
- () Dosagem VMA urinário () Dosagem de catecolaminas
- () Biópsia de: _____
- () Outros: _____
-

D) Tratamentos realizados

- () Cirurgias: _____
- () Quimioterapia: _____
- () Outros procedimentos: _____
-

E) Exames realizados para acompanhamento

- () Fundo de olho – Periodicidade _____
- () Tomografias – Tipo / Periodicidade _____
- () Ressonâncias -- Tipo / Periodicidade _____
- () Ultrassonografias – Tipo / Periodicidade _____
- () Dosagem VMA urinário – Periodicidade _____
- () Dosagem de Catecolaminas – Periodicidade _____
- () Outros: _____

F) Lista de exames comprobatórios

Códigos: 1 – Laudo anatomopatológico; 2 – Laudo de imagem conclusivo; 3
 – Atestado médico; 4 – Atestado de óbito; 5 – Outros (especifique)

Data	Código	Descrição / Resultado

G) Testes genéticos realizados

Data	Técnica	Resultado

H) História Familiar:

Existe algum outro membro da família com alguma das manifestações clínicas acima?

() Sim () Não

Em caso positivo, complete o quadro a seguir:

Nome (Iniciais)	Gênero	Idade	Grau de parentesco	Vivo/falecido	Manifestação Clínica