

- Facomatose rara, autossômica dominante, multissistêmica:
 - Hemangioblastomas na retina, cérebro e medula
 - Carcinoma de células renais - CCR (**causa de óbito importante!**)
 - Feocromocitoma
 - Tumores do saco endolinfático
 - Cistoadenoma seroso e tumores neuroendócrinos pancreáticos
 - Cistoadenomas do epidídimo e do ligamento largo

- Manifestações oculares descritas por oftalmologistas em 1894 e 1904 (Treacher Collins e Eugène von Hippel). Em 1927, Arvid Lindau, patologista sueco, associou as lesões retinianas aos hemangioblastomas do sistema nervoso central.

- Genética: penetrância e fenótipo variáveis!
 - Tipo 1A: baixo risco de feocromocitomas + alto risco para demais lesões
 - Tipo 1B: baixo risco de feocromocitomas e CCR + alto risco para demais lesões
 - Tipo 2A: alto risco para feocromocitomas, baixo risco de CCR
 - Tipo 2B: alto risco para feocromocitomas, alto risco de CCR
 - Tipo 2C: alto risco para feocromocitomas apenas, sem CCR ou hemangioblastomas

- Início dos sintomas: infância, adolescência ou adultos (média: 26 anos).

- Pacientes com história familiar > presença de ao menos um:
 - Hemangioblastoma do sistema nervoso central
 - Feocromocitoma
 - Carcinoma de células renais

- Pacientes sem história familiar:
 - 2 hemangioblastomas do SNC
ou
 - 1 hemangioblastoma + feocromocitoma ou carcinoma de células renais

Cerca de 20% dos pacientes acometidos não tem história familiar: mutações de novo. Destas, muitas resultam em mosaicismos: sinais clínicos presentes, porém teste genético pode vir negativo.

O diagnóstico por teste genético molecular pode ser feito mesmo em indivíduos que não preenchem todos os critérios clínicos.

➤ SCREENING PERIÓDICO PARA TODOS OS SUBTIPOS GENÉTICOS!

Objetivos:

- detecção precoce de tumores pequenos e assintomáticos, antes de complicações locais e metástases;
- identificação e acompanhamento dos hemangioblastomas do SNC
 - presentes em 60-80% dos pacientes, sendo 40% à primeira apresentação
 - cerca de 33% dos pacientes com hemangioblastomas do SNC têm Sd. de VHL

PROTOCOLOS DE SCREENING

DOENÇA DE VON HIPPEL-LINDAU



Seguimento	Idade de início	Intervalo	Comentários
Avaliação da retina	< 1 ano	A cada 6-12 meses	Anualmente, antes dos 30 anos
Anamnese e exame físico por especialista	1 ano	Anual	
PA e FC	2 anos	Anual	
Metanefrinas	5 anos	Anual	Metanefrinas no plasma de preferência, mas podem ser usadas metanefrinas fracionadas na urina de 24 horas
RM do neuroeixo (cérebro e medula)	11 anos	A cada 2 anos	Realizada com e sem contraste (sem contraste se gravidez); Pode ser coordenada com a RM do abdômen; "Cortes finos" na fossa posterior e no osso temporal; RM única do CAI aos 15 anos de idade
Audiometria	11 anos	A cada 2 anos	
RM abdômen	15 anos	A cada 2 anos	Realizada com e sem contraste (sem contraste se gravidez); Avaliar rins, pâncreas e adrenais; Pode ser coordenada com a RM do neuroeixo

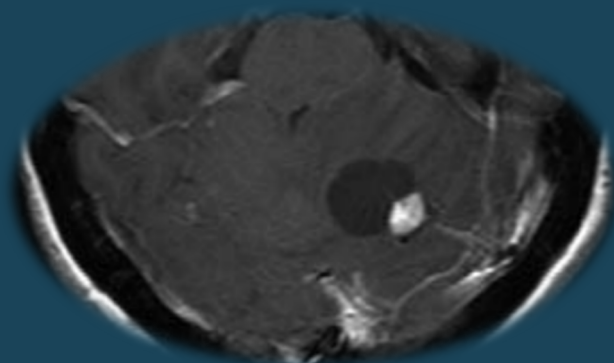
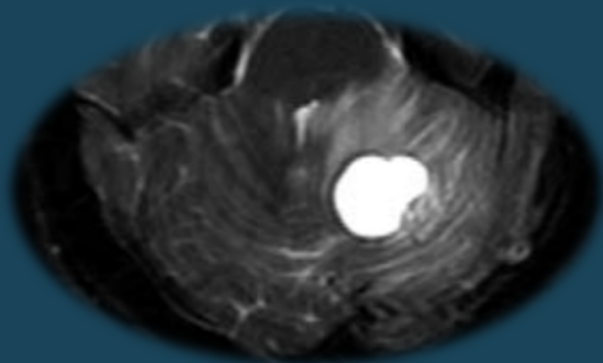
VHLA Suggested Active Surveillance Guidelines 2020. Copyright © 2020 VHL Alliance. Available at: <https://www.vhl.org/clinicians/surveillance/>

HEMANGIOBLASTOMAS

DOENÇA DE VON HIPPEL-LINDAU

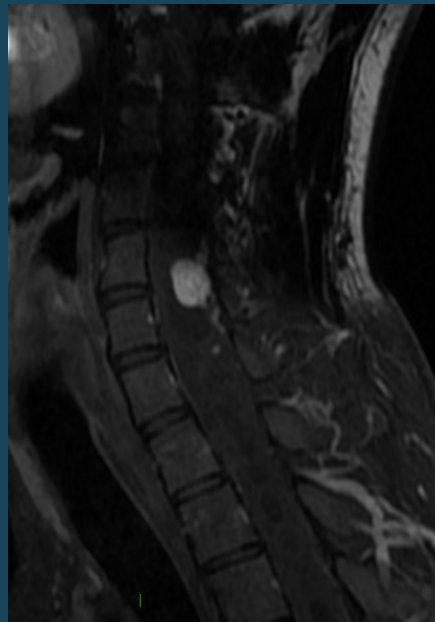


- 60-84% dos pacientes com VHL
 - cerebelo > medula > tronco encefálico > supratentoriais
 - tipicamente infratentoriais e múltiplos, ao contrário dos esporádicos
- São neoplasias benignas!
 - velocidade de crescimento variável, ainda sem biomarcadores claros
 - comportamento imprevisível exige monitoramento constante!
 - hipervasculares, com rede ricamente capilarizadas: **nódulo mural facilita à difusão!**
- Ausência de invasão local ou metástases!
- Sintomas: devido à compressão local, hemorragia, obstrução das vias líquóricas.



Hemangioblastoma típico, com componente cístico em hipersinal T2 (à esquerda) e nódulo mural hipervascularizado e contrastante (à direita).

- Tratamento cirúrgico deve ser racional, pois as lesões são recorrentes e múltiplas
 - para lesões sintomáticas e com crescimento acelerado
 - ainda é o padrão-ouro do tratamento!
- Radiocirurgia estereotáxica e radioterapia convencional fracionada
 - especialmente para lesões de difícil acesso cirúrgico
 - tratamento profilático não é recomendado rotineiramente
- Agentes antiangiogênicos: eficácia limitada (pazopanib, sunitinib)
- Terapia sistêmica eficaz ainda não disponível



Lesões nodulares sólidas altamente vascularizadas na medula cervical, com *flow voids* adjacentes, determinando bloqueio à circulação líquórica e cavidade hidrossiringomiélica.

TUMORES DO SACO ENDOLINFÁTICO

DOENÇA DE VON HIPPEL-LINDAU



- Cistoadenomas papilares ou mistos do saco endolinfático
 - Presentes em cerca de 11-15% dos pacientes com VHL
- Lesões altamente vascularizadas
 - Não metastatizam, mas são localmente agressivos
- Frequentemente bilaterais (~30%)
- Sintomas: perda auditiva, zumbido, vertigem, paresia facial
 - Invasão da cápsula ótica: destruição do labirinto membranoso
 - Hemorragia intralabiríntica: perda neurossensorial irreversível
 - Hidropsia endolinfática (bloqueio de reabsorção endolinfática)
- Opções de tratamento
 - Cirurgia
 - Radiocirurgia estereotáxica
 - Implantes cocleares

TUMORES DO SACO ENDOLINFÁTICO

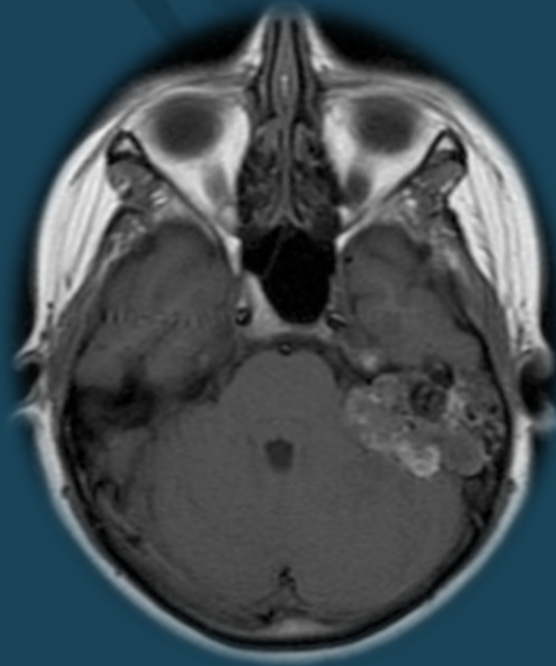
DOENÇA DE VON HIPPEL-LINDAU



TC: erosão óssea permeativa

RM: hipersinal em T1 é característico

Intenso realce pós-contraste nos componentes sólidos!



- ✓ Plon SE, Jonasch E. Clinical features, diagnosis, and management of Von Hippel-Lindau disease. UpToDate, Aug 2020.
- ✓ Dwzer DC, Tu RK. Genetics of Von Hippel-Lindau Disease. AJNR 2017, 38(3) 469-470.
- ✓ Kumar M et al. Endolymphatic sac tumor. Radiology Case Reports 2011;6(3):372.
- ✓ Lin DDM, Barker PB. Neuroimaging of Phakomatoses. Semin Pediatr Neurol 2006;13:48-62.