

# Síndrome de von Hippel-Lindau em um Serviço Privado de Câncer em São Paulo: Informe de Caso

doi: <https://doi.org/10.32635/2176-9745.RBC.2023v69n1.2686>

## Von Hippel-Lindau Syndrome in a Private Cancer Service in São Paulo: Case Report

## Síndrome de von Hippel-Lindau em um Serviço Privado de Câncer em São Paulo: Relato de Caso

Letícia Marchioro Leandro da Costa<sup>1</sup>; Ana Paula Bedin<sup>2</sup>; Nicolli Romualdo Coutinho<sup>3</sup>; Rafael Araujo Ferro do Lago<sup>4</sup>; Thaís Neves Macruz Oliveira<sup>5</sup>; Victor André de Almeida Zia<sup>6</sup>

### RESUMEN

**Introducción:** El síndrome de von Hippel-Lindau (VHL) es una patología hereditaria autosómica dominante que consiste en el crecimiento de tumores en diferentes regiones del cuerpo humano debido a una mutación en el gen VHL. **Informe del caso:** Paciente, masculino, 38 años, consulta por cefalea recurrente desde hace 3 años, con empeoramiento progresivo. Se diagnosticó lesión en cerebelo, cuya resonancia magnética encontró una formación expansiva en la porción posteroinferior del hemisferio cerebeloso izquierdo. Se realizó tomografía multicorte de abdomen, que mostró formación nodular esplénica con realce marginal. Las imágenes de la columna cervical demostraron un pequeño nódulo ubicado en el cordón cervical (intramedular) adyacente a vértebra cervical 3 (C3). Ante los hallazgos se procedió a la resección macroscópica total de la lesión cerebelosa, con informe anatomopatológico de hemangioblastoma cerebeloso grado 1, de acuerdo con la clasificación de la Organización Mundial de Salud (OMS) que es un tumor benigno con baja agresividad y recurrencia. La prueba inmunohistoquímica mostró *cluster of differentiation 34* (CD34) positivo, índice de proliferación celular (Ki67) positivo (<5%), alfa inhibina positiva y *epithelial membrane antigen* (EMA) negativo. Como el paciente no tenía antecedentes familiares de cáncer, debido a los hallazgos radiológicos, se realizó una secuenciación de nueva generación identificando la variante patogénica VHL c.292T>C, encontrada en el linaje germinal, que, a pesar del desconocimiento de antecedentes familiares positivos para el síndrome, confirmó el diagnóstico del paciente. **Conclusión:** El conjunto de hallazgos clínicos y la variante en el gen VHL confirman el diagnóstico del síndrome.

**Palabras clave:** enfermedad de von Hippel-Lindau; mutación de línea germinal; hemangioblastoma.

### ABSTRACT

**Introduction:** Von Hippel-Lindau (VHL) syndrome is an autosomal dominant hereditary pathology that involves the growth of tumors in different regions of the human body due to mutation of the VHL gene.

**Case report:** Male patient, 38 years old, complained of recurrent headache for 3 years, with progressive worsening. A lesion in the cerebellum was diagnosed, whose magnetic resonance imaging found an expansive formation in the posteroinferior portion of the left cerebellar hemisphere. Multislice tomography of the abdomen was performed, showing splenic nodular formation with marginal enhancement. Cervical spine imaging demonstrated a small nodule located in the cervical (intramedullary) cord adjacent to cervical vertebra 3 (C3). In view of the findings, the patient underwent total macroscopic resection of the cerebellar lesion, with an anatomopathological report of World Health Organization (WHO) grade 1 cerebellar hemangioblastoma, which is a benign tumor with lower risk of aggressiveness and recurrence. Immunohistochemical test showed positive cluster of differentiation 34 (CD34), cell proliferation index positive (Ki67) (<5%), positive alpha inhibin and epithelial membrane antigen (EMA) negative. As the patient had no family history of cancer, a new generation sequencing was performed due to the radiological findings, which identified the pathogenic variant VHL c.292T>C found in germ lineage; although the family was unaware of any past family history of the syndrome, the patient's diagnosis was confirmed. **Conclusion:** The set of clinical findings and the variant in the VHL gene confirm the diagnosis of the syndrome.

**Key words:** von Hippel-Lindau disease; germ-line mutation; hemangioblastoma.

### RESUMO

**Introdução:** A síndrome de von Hippel-Lindau (VHL) é uma patologia hereditária autossômica dominante que envolve o crescimento de tumores em diversas regiões do corpo humano em razão da mutação no gene VHL.

**Relato do caso:** Paciente, sexo masculino, 38 anos, há três anos queixava-se de cefaleia recorrente, com piora progressiva. Foi diagnosticado com uma lesão em cerebelo cuja ressonância magnética cerebral encontrou uma formação expansiva na porção posteroinferior do hemisfério cerebelar esquerdo. Foi realizada tomografia *multislice* de abdome, que evidenciou formação nodular esplênica com realce marginal. A imagem da coluna cervical demonstrou pequeno nódulo localizado na medula cervical (intramedular) adjacente à vértebra cervical 3 (C3). Diante dos achados, o paciente foi submetido à ressecção macroscópica total da lesão do cerebelo, com laudo anatomopatológico de hemangioblastoma cerebelar grau 1, de acordo com a classificação da Organização Mundial da Saúde (OMS), que é um tumor benigno com baixa agressividade e recorrência. O teste imuno-histoquímico mostrou *cluster of differentiation 34* (CD 34) positivo, índice de proliferação celular (Ki67) positivo (<5%), alfa inibina positiva e *epithelial membrane antigen* (EMA) negativo. Como o paciente não tinha história familiar de câncer, em função dos achados radiológicos, foi realizado sequenciamento de nova geração identificando a variante patogénica VHL c.292T>C, constatado em linhagem germinativa que, apesar do desconhecimento de história familiar positiva para a síndrome, confirmou o diagnóstico do paciente. **Conclusão:** O conjunto de achados clínicos e a variante no gene VHL confirmam o diagnóstico da síndrome.

**Palavras-chave:** doença de von Hippel-Lindau; mutação em linhagem germinativa; hemangioblastoma.

<sup>1,3</sup>Centro Universitário de Volta Redonda (UnifOA), Volta Redonda (RJ), Brasil. E-mails: leticiamarchioro17@gmail.com; nicolli.rcoutinho@gmail.com. Orcid iD: <https://orcid.org/0000-0002-1771-8372>; Orcid iD: <https://orcid.org/0000-0002-4375-721x>

<sup>2,4</sup>Universidade Municipal de São Caetano do Sul, São Paulo (SP), Brasil. E-mails: ana-paula-bedin@hotmail.com; rafaelago\_15@hotmail.com. Orcid iD: <https://orcid.org/0000-0003-4464-6236>; Orcid iD: <https://orcid.org/0000-0003-3793-2744>

<sup>5</sup>Universidade Nove de Julho, São Paulo (SP), Brasil. E-mail: thaismacruz@cloud.com. Orcid iD: <https://orcid.org/0000-0002-0870-8121>

<sup>6</sup>Universidade de São Paulo (USP), Ribeirão Preto (SP), Brasil. E-mail: victor.z@uol.com.br. Orcid iD: <https://orcid.org/0000-0003-3558-9604>

**Dirección para correspondencia:** Letícia Marchioro Leandro da Costa. Rua Carlos Gomes, 85, Apto. 801 – Centro, Volta Redonda (RJ), Brasil. CEP 27250-620. E-mail: leticiamarchioro17@gmail.com



## INTRODUCCIÓN

El síndrome de von Hippel-Lindau (VHL) es una patología hereditaria autosómica dominante que consiste en el crecimiento de tumores en varias regiones del cuerpo humano<sup>1</sup>. La mutación ocurre en el gen VHL, supresor tumoral, que está en el locus cromosómico 3p25.3<sup>2,3</sup>. La enfermedad genera una predisposición para el desarrollo de neoplasias hipervascularizadas, siendo las más comunes: hemangioblastomas del sistema nervioso central (SNC) y retina, carcinoma de células renales, quistes renales, feocromocitoma y tumores quísticos y sólidos del páncreas<sup>4</sup>.

En 1991, Neumann clasificó este síndrome de acuerdo con la frecuencia de tumores<sup>5</sup>. Hay cinco subtipos descritos actualmente: el tipo 1, causado por deleciones o mutaciones truncas, está caracterizado por presentar alto riesgo para el carcinoma renal de células claras y hemangioblastoma de SNC y retina, y bajo riesgo para feocromocitoma, siendo la forma clínica más común; el tipo 1B, causado por exclusiones genéticas contiguas que abarcan el VHL, presenta alto riesgo para hemangioblastoma de SNC y retina y bajo riesgo para feocromocitoma y carcinoma renal de células claras; el tipo 2, causado por mutaciones missense, presenta alto riesgo para el feocromocitoma, siendo dividido en: 2A – alto riesgo para feocromocitoma, hemangioblastoma de SNC y retina y bajo riesgo para carcinoma renal de células claras; 2B – alto riesgo para feocromocitoma, hemangioblastoma de SNC y retina y carcinoma de células claras; 2C – alto riesgo para feocromocitoma y bajo riesgo para hemangioblastoma de SNC y retina, y carcinoma renal de células claras<sup>6</sup>.

La manifestación de la enfermedad cambia según el tipo de mutación que se encuentra. El carcinoma de células renales tiene como subtipo más común el de células claras, y es una causa frecuente de muerte<sup>7</sup>.

Se puede hacer el diagnóstico clínico de dos maneras: paciente con historial familiar positivo y solo una manifestación clínica, hemangioblastoma en retina o cerebelo, por ejemplo, y en pacientes sin historial familiar, con dos o más manifestaciones clínicas características del síndrome<sup>7</sup>.

El objetivo del siguiente informe es aclarar a la comunidad médica sobre cómo el síndrome de VHL se presenta en la práctica clínica, así como facilitar su reconocimiento y diagnóstico por los profesionales.

## INFORME DEL CASO

El presente caso es de un paciente de sexo masculino, de 38 años, anteriormente saludable. Tres años antes de

su ingreso, se quejaba de cefalea recurrente, con peoría progresiva. Debido a esto, buscó un neurólogo, habiendo sido diagnosticado con lesión en el cerebelo y encaminado para investigación complementaria.

Una resonancia magnética del cráneo mostró una formación expansiva en la porción posteroinferior del hemisferio cerebelar izquierdo de 27 × 26 × 25 mm y que era caracterizada por isoseñal en T1, hiperseñal en T2/FLAIR, con aspecto multilobulado, y prominente realce heterogéneo al medio de contraste, siendo caracterizada vascularización intralesional, conforme se puede ver en la Figura 1.



**Figura 1.** Resonancia magnética del cráneo demostrando sitio de hemangioblastoma en el hemisferio cerebelar izquierdo

Se ha hecho una tomografía *multislice* en el abdomen superior, que mostró bazo (cuya topografía, dimensiones y densidad estaban normales) con formación nodular ligeramente lobulada y con realce marginal de hasta 2,9 cm. Los demás órganos se encontraban sin alteraciones significativas.

Asimismo, se realizó una resonancia magnética de la columna cervical, de la columna torácica y de la columna lumbar que presentó un pequeño nódulo isointenso en T1 e hiperintenso en T2, con límites bien definidos, con realce ávido por el medio de contraste, midiendo 0,9 cm, ubicado en la médula cervical (intramedular) adyacente a la vértebra cervical 3 (C3).

Frente a los hallazgos, el paciente fue sometido a una resección macroscópica total de la lesión en cerebelo, con informes de hemangioblastoma cerebelar grado 1 de la Organización Mundial de la Salud (OMS)<sup>8</sup>, siendo

un tumor benigno con menor riesgo de agresividad y recidiva. La prueba inmunohistoquímica mostró *cluster of differentiation 34* (CD 34) positivo, índice de proliferación celular (Ki67) positivo (<5%), alfa inhibina positiva y *epithelial membrane antigen* (EMA) negativo.

Debido a los hallazgos sugestivos para el síndrome de VHL, el paciente fue evaluado por un genetista que, frente a las sospechas, solicitó una secuenciación de nueva generación del gen VHL, en la cual fue identificada la variante *chr3:10142139 T>C* (VHL c.292T>C, NM\_000551), en heterocigosis en el gen VHL que promueve la sustitución del aminoácido tirosina en el codón 98 por histidina (VHL p.Tyr98His)<sup>9</sup>. Según los criterios de la *American College of Medical Genetics* (ACGM)<sup>10</sup>, la variante *chr3:10142139 T>C* (VHL c.292T>C, NM\_000551) es considerada patogénica.

Fue realizada otra resonancia magnética craneoencefálica de control, que mostró las señales de craneotomía occipital bilateral, orificio de trepanación occipital a la derecha, reducción volumétrica del hemisferio cerebelar izquierdo asociado a la prominencia de las folias cerebelosas, además de imágenes con hiperseñal en T2, predominio de hiperseñal con algunos focos de hiperseñal en FLAIR de permeo, caracterizando áreas de gliosis y focos de encefalomalacia.

Actualmente, el paciente mantiene seguimiento oftalmológico, neurológico (anual, basado en la evaluación clínica) y radiológico (bianual – resonancia de neuroeje y abdomen, pudiendo la resonancia ser remplazada por tomografía de abdomen o ecografía, cuando la resonancia no esté disponible), de acuerdo con los últimos *guidelines*<sup>11</sup>.

Este estudio cumplió con la Resolución n.º 466/2012<sup>12</sup> del Consejo Nacional de Salud y fue aprobado por el Comité de Ética en Investigación de la Notre Dame Intermédica Saúde S.A. por la Invitare Pesquisa Clínica Auditoria e Consultoria Ltda, bajo el número de registro 4.869.492 (CAAE: 49966321.0.0000.8098).

## DISCUSIÓN

El síndrome de VHL es una patología con herencia autosómica dominante y defectos en el gen VHL ubicado en el brazo corto del cromosoma 3. Latif et al.<sup>13</sup> identificaron reorganizaciones en el gen VHL, siendo una parte por causa de las deleciones en el gen, una de estas *in-frame* de tres nucleótidos. Crossey et al.<sup>14</sup> identificaron 40 tipos diferentes de mutaciones, siendo las dos más frecuentes: arg238-to-gln y arg238-to-trp. Lenglet et al.<sup>15</sup> identificaron mutaciones complejas en heterocigosis en el E1-prime del gen VHL, obteniendo como resultado las sustituciones leu128-to-val (L128V) y leu138-reportstopro (L138P). El gen VHL codifica la proteína VHL

(pVHL), supresora de tumor involucrada en las vías de señalización celular. Hay dos isoformas de proteína VHL: VHL30 y VHL19 y ambas son importantes para los efectos supresores de tumor<sup>4</sup>.

Mayormente, el individuo afectado hereda el alelo mutado del progenitor también portador de VHL (80% de los casos), los demás casos provienen de mutaciones nuevas<sup>16</sup>. La producción anormal de la pVHL genera la transcripción de varios genes y el aumento de producción de factores de crecimiento, incluido eritropoyetina, factor de crecimiento endotelial vascular, factor de crecimiento derivado de plaquetas B y otros genes involucrados en la captación y metabolismo de la glucosa, llevando a la formación de quistes y tumores hipervasculares característicos de VHL<sup>17</sup>.

Se trata de una enfermedad rara que representa un desafío para el diagnóstico médico debido a la aparición de tumores infrecuentes que, al ser observados de manera aislada, acaban no levantando la sospecha del síndrome. Afecta a uno de entre 36 000 y 45 000 nacidos vivos y hay prevalencia de uno entre 38 000 a 91 000. La mayoría de los pacientes manifiesta el síndrome hasta los 70 años. Teniendo en cuenta la posibilidad actual del diagnóstico molecular, la mitad de los portadores son identificados antes de las manifestaciones clínicas de la enfermedad<sup>18</sup>.

De esta manera, la VHL está definida por la formación de varios tumores benignos y eventualmente malignos hipervasculares, tanto en SNC como en órganos viscerales, además de múltiples quistes en el páncreas y riñones<sup>7,18</sup>.

De esta manera, los criterios diagnósticos propuestos para el síndrome reúnen hallazgos clínicos y moleculares: historial familiar de VHL que presenta lesión característica de la enfermedad como hemangioblastoma del SNC o retina o lesión visceral (carcinoma de células renales, feocromocitoma, quistes o tumor endócrino pancreático o cistoadenoma del epidídimo); aquellos sin antecedentes familiares de VHL necesitan tener dos o más hemangioblastomas del SNC o retina o un hemangioblastoma asociado a la lesión visceral para cumplir con los criterios de diagnóstico<sup>4,19</sup>.

Hemangioblastomas son neoplasias vasculares benignas y los pacientes que poseen VHL tienen mayor oportunidad de desarrollarlas, principalmente en el cerebelo (16-69%) y retina (49%-62%). Sin embargo, este tumor también puede aparecer en el tronco cerebral (5-22%), en la médula espinal (13-53%), cauda equina (11%) o supratentorial (1-7%)<sup>20</sup> (Tabla 1). Comúnmente, aparecen entre la segunda y tercera décadas de vida y muchas veces son las primeras manifestaciones del síndrome<sup>3,17</sup>. Estos tumores pueden ser asintomáticos, así como pueden manifestar síntomas por el efecto de masa y compresión de estructuras

adyacentes, como cefaleas, náuseas y vómitos o hasta déficits sensoriales y/o motores y ataxia. Por lo tanto, están relacionados a la morbilidad y a la mortalidad en el síndrome de VHL<sup>3,17,18</sup>. Su diagnóstico en el SNC es por medio de la resonancia magnética con contraste y, en tumores con componentes sólidos, se tiene isoseñal en T1 y hiperseñal en T2, y el de componente quístico tiene hiposeñal en T1 y hiperseñal en T2<sup>5</sup>. Su tratamiento, de manera general, involucra resección quirúrgica<sup>17</sup>.

El paciente reportado tenía quistes en el bazo. El acometimiento de vísceras es una característica marcante de los pacientes que presentan el síndrome de VHL. Aunque en este caso no haya acometimiento renal, quistes benignos y carcinomas de células claras se destacan en el síndrome de VHL.

La posibilidad de desarrollar carcinoma de células renales hasta los 60 años es hasta del 60%, siendo la principal causa de muerte de estos pacientes. Ellos inicialmente son asintomáticos, evolucionando hacia cuadros de hematuria, dolor en el flanco o masa abdominal palpable (Tabla 1). El diagnóstico se hace por medio de tomografía computarizada con contraste. Pacientes con carcinoma de células renales pueden desarrollar metástasis, con predilección por el hueso, pulmón e hígado<sup>3</sup>. El tratamiento de estos pacientes involucra resección quirúrgica para aquellos tumores con más de 3 cm.

**Tabla 1.** Frecuencias de las manifestaciones clínicas del síndrome de von Hippel-Lindau

Manifestación clínica	Frecuencia %
Hemangioblastomas de SNC	44
Hemangioblastomas de retina	45-59
Feocromocitomas	16-20
Tumores pancreáticos	32
Carcinoma renal de células claras	30

Fuente: Gatti et al.<sup>5</sup>

Leyenda: SNC = sistema nervioso central.

Los feocromocitomas surgen de células cromafínicas en la médula adrenal. Ocurren en el 16-20% de los pacientes y suelen aparecer en la segunda década de vida<sup>17,20</sup> (Tabla 1). Estos tumores producen catecolaminas causando un cuadro de hipertensión, taquicardia, palpitación, dolores de cabeza, sudoración, palidez y náuseas, pero también pueden ser asintomáticos<sup>17,18</sup>. Los estudios laboratoriales muestran exceso de catecolaminas que, en conjunto con una imagen sugestiva, confirman el diagnóstico<sup>20</sup>. El cuadro puede causar complicaciones potencialmente fatales como arritmias y síndrome coronario agudo. De esta manera, la elección de tratamiento es quirúrgica.

Asimismo, es válido relatar el surgimiento de lesiones pancreáticas en los cuadros de VHL que raramente se convierten en malignos, además de adenomas quísticos endimarios y adenomas quísticos de ligamento ancho<sup>17</sup>.

El paciente en cuestión es del subtipo 2A de la clasificación de síndrome de VHL, dato corroborado por la alteración genética encontrada. No es el subtipo más común, siendo más común el subtipo I. En la investigación del caso, el hallazgo de hemangioblastoma de SNC lanzó la sospecha inicial hacia el síndrome, aunque el paciente no tenga los otros hallazgos clínicos esperados – hemangioblastoma de retina y feocromocitoma (Cuadro 1).

Liu et al.<sup>9</sup> reportaron la primera familia china con la mutación VHL p.Tyr98His (Y98H) ampliamente considerada en pacientes con mutación del VHL del tipo 2A. Han sido evaluadas cuatro generaciones, contabilizando un total de 15 familiares portadores de la mutación en cuestión, de los cuales solo cuatro fueron diagnosticados con feocromocitomas característicos del tipo 2. El estudio también verificó que todavía hay un número pequeño de pacientes portadores de la mutación que presentan carcinoma de células renales, frecuentemente presente en el subtipo 2A, indicando que la incompatibilidad genotipo-fenotipo no es imposible, lo que está demostrado también por el caso descrito en este estudio<sup>9</sup> (Cuadro 1).

De esta manera, se trata de un caso raro de VHL del tipo 2A luego de la identificación de la variante VHL c.292T>C. Frente a esto, manifestaciones características del síndrome, pruebas clínicas cuidadosas y análisis de mutaciones pueden ayudar en el diagnóstico y, de hecho, confirmar el síndrome. el *guideline* de la “VHL Alliance”<sup>21</sup> sugiere seguimiento clínico por medio de consultas con anamnesis y examen físico anualmente en los primeros cinco años del diagnóstico, con medición de la presión arterial y pulso, examen de retina y metanefrinas urinarias. Exámenes de imagen como resonancia del cerebro, columna y abdomen total con contraste deben ser hechos cada dos años de los 30 a los 65 años.

Respecto a la sobrevida de los pacientes con VHL, históricamente es menor que la de la población en general, con una expectativa de vida de 49 años; sin embargo, se trata de un estudio realizado hace más de 25 años. No obstante, un estudio retrospectivo reciente con hombres y mujeres daneses nacidos en 2000 con síndrome de VHL demostró una expectativa de vida de 67 y 60 años respectivamente<sup>19</sup>.

De este modo, es válido resaltar la importancia de la multidisciplinariedad en el cuidado del paciente con VHL, ya que, debido a la alta frecuencia de múltiples tumores en varios órganos y sistemas, un equipo multidisciplinario

Cuadro 1. Clasificación del síndrome de von Hippel-Lindau de acuerdo con la naturaleza del tumor encontrado

Subtipo	Tipo de mutación	Fenotipo típico
Tipo 1	Deleciones exónicas, variantes de proteínas missense truncadas, causando inestabilidad de proteínas	Hemangioblastoma de la retina Hemangioblastoma del SNC Carcinoma renal de células claras
Tipo 1 B	Deleciones de genes contiguos abarcando VHL y BRK1	Hemangioblastoma de la retina Hemangioblastoma del SNC
Tipo 2A	Sustituciones missense de superficie pVHL p. ej.: p.Tyr98His	Hemangioblastoma de la retina Hemangioblastoma del SNC Feocromocitoma
Tipo 2B	Missense; p. ex.: p.Arg167Trp, p.Arg167Gln	Hemangioblastoma de la retina Hemangioblastoma del SNC Carcinoma renal de células claras Feocromocitoma
Tipo 2C	Missense; p. ej.: p.Val84Leu	Feocromocitoma

Fuente: Nielsen et al.<sup>6</sup>

Legendas: SNC = sistema nervioso central; VHL = von Hippel-Lindau.

con un programa de rehabilitación individualizado se hace necesario para mejores las condiciones de vida<sup>22</sup>. El rol de las varias especialidades médicas, como neurocirujano, oftalmólogo, urólogo, genetista, nefrólogo, clínico, es crucial. Asimismo, su efecto está potenciado, buscando la mejoría del paciente, cuando está asociado a la fisioterapia, terapia ocupacional o psicología<sup>22-24</sup>. Por lo tanto, la cronicidad y el curso de la enfermedad tienen grandes implicaciones en las cuestiones de la vida diaria, permeando aspectos sociales y funcionales. En este sentido, lidiar con los agravios de este cuadro requiere apoyo psicológico para enfrentar cuestiones de salud mental generadas por las incertidumbres asociadas a esta enfermedad<sup>22</sup>. De esta manera, cuestiones funcionales que surgen asociadas a las lesiones en el SNC o a remociones quirúrgicas que pueden causar déficits neurológicos y compromiso de la funcionalidad deben ser abordadas por fisioterapeutas y terapeutas ocupacionales a partir del tratamiento directo de los síntomas trayendo la máxima mejoría posible a estos pacientes<sup>24</sup>.

Así como en el caso expuesto, la exéresis de los tumores, causados por la VHL con características, en su mayoría, benignas o que cargan baja tasa de metástasis, es la elección de tratamiento cuando está bien indicada para estos pacientes<sup>17</sup>. Como perspectivas, hay terapias prometedoras bajo investigación direccionadas al síndrome de VHL. Ellas se concentran principalmente en la inhibición del crecimiento del tumor primario y de la angiogénesis. Los medicamentos tienen como objetivo actuar en la historia natural de la enfermedad, son anticuerpos monoclonales (p. ej.: bevacizumab, ranibizumab) que tienen resultados inconclusos, siendo usados como adyuvantes. Inhibidores

de la tirosina-cinasa, medicamentos direccionados que bloquean las cascadas de transducción de la señal celular, con base en la vía tumoral del factor de crecimiento endotelial vascular, del inglés *vascular endothelial growth factor* (VEGF) en la VHL (p. ej.: semaxanib, sunitinibe, pazopanibe, erlotinibe, dovitinib, sorafeniby), poseen resultados positivos, con mejoría sintomática y hasta regresión de tumores. Fueron probados por ensayos clínicos y en un estudio que está en la Fase 1 los aptámeros de ARN, que inhiben una de las isoformas del VEGF. Modificadores de respuesta biológica aumentan o modulan la respuesta inmune autóloga del hospedero al síndrome de VHL. Algunos de estos modificadores, con pruebas *in vitro* y en pequeños grupos de pacientes con VHL: roquinimex, talidomida, IFN- $\alpha$ -2a, inhibidores del HIF2 $\alpha$ , octreotide, claritromicina e inmunoterapia, están bajo evaluación<sup>25</sup>.

## CONCLUSIÓN

El hallazgo de hemangioblastoma en el SNC o retina, feocromocitoma o carcinoma de células renales, asociado o no a historial familiar positivo para el síndrome, debe levantar alta sospecha para la posibilidad del diagnóstico del síndrome de VHL. Las enfermedades que tienen incidencia rara representan un desafío en el día a día del médico.

## APORTES

Todos los autores contribuyeron substancialmente en la concepción y/o en la planificación del estudio; en

la obtención, análisis y/o interpretación de los datos; en la redacción y/o revisión crítica; y aprobaron la versión final a ser publicada.

#### DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERESES

Nada que declarar.

#### FUENTES DE FINANCIAMIENTO

No hay.

#### REFERENCIAS

1. Hamosh A, Scott AF, Amberger J, et al. Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM). *Human Mutation*. 2000;15(1):57-61. doi: [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1098-1004\(200001\)15:1<57::AID-HUMU12>3.0.CO;2-G](https://doi.org/10.1002/(SICI)1098-1004(200001)15:1<57::AID-HUMU12>3.0.CO;2-G)
2. Findeis-Hosey JJ, McMahan KQ, Findeis SK. Von Hippel-Lindau disease. *J Pediatr Genet*. 2016;5(2):116-23. doi: <https://doi.org/10.1055/s-0036-1579757>
3. Fujita PA, Rhead B, Zweig AS, et al. The UCSC Genome Browser database: update 2011. *Nucleic Acids Res*. 2011;39(Suppl 1):D876-82. doi: <https://doi.org/10.1093/nar/gkq963>
4. Maher ER, Sandford RN. von Hippel-Lindau disease: an Update. *Curr Genet Med Rep*. 2019;7:227-35. doi: <https://doi.org/10.1007/s40142-019-00180-9>
5. Gatti R, Pereira MAA, Giannella Neto D. Síndrome de von Hippel-Lindau. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 1999;43(5):377-88. doi: <https://doi.org/10.1590/S0004-27301999000500011>
6. Nielsen SM, Rhodes L, Blanco I, et al. Von Hippel-Lindau disease: genetics and role of genetic counseling in a multiple neoplasia syndrome. *J Clin Oncol*. 2016;34(18):2172-81. doi: <https://doi.org/10.1200/jco.2015.65.6140>
7. Friedrich CA. Von Hippel-Lindau syndrome. A pleomorphic condition. *Cancer*. 1999;86(11 Suppl):2478-82. doi: [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-0142\(19991201\)86:11+<2478::AID-CNCR4>3.0.CO;2-5](https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-0142(19991201)86:11+<2478::AID-CNCR4>3.0.CO;2-5)
8. Kleihues P, Louis DN, Scheithauer BW, et al. The WHO classification of tumors of the nervous system. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2002;61(3):215-25. doi: <https://doi.org/10.1093/jnen/61.3.215>
9. Liu P, Zhu F, Li M, et al. Von Hippel-Lindau “Black Forest” mutation inherited in a large Chinese family. *Gland Surg*. 2019;8(4):343-53. doi: <https://doi.org/10.21037/gs.2019.08.03>
10. Nykamp K, Anderson M, Powers M, et al. Sherlock: a comprehensive refinement of the ACMG-AMP variant classification criteria. 2017;19(10):1105-17. doi: <https://doi.org/10.1038/gim.2017.37>
11. Louise M Binderup M, Smerdel M, Borgwadt L, et al. von Hippel-Lindau disease: Updated guideline for diagnosis and surveillance. *Eur J Med Genet*. 2022;65(8):104538. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ejmg.2022.104538>
12. Conselho Nacional de Saúde (BR). Resolução nº 466, de 12 de dezembro de 2012. Aprova as diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos. *Diário Oficial da União, Brasília, DF*. 2013 jun 13; Seção 1:59.
13. Latif F, Tory K, Gnarr J, et al. Identification of the von Hippel-Lindau disease tumor suppressor gene. *Science*. 1993;260(5112):1317-20. doi: <https://doi.org/10.1126/science.8493574>
14. Crossey PA, Richards FM, Foster K, 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. doi: <https://doi.org/10.1093/hmg/3.8.1303>
15. Lenglet M, Robriquet F, Schwarz K, et al. Identification of a new VHL exon and complex splicing alterations in familial erythrocytosis or von Hippel-Lindau disease. *Blood*. 2018;132(5):469-83. doi: <https://doi.org/10.1182/blood-2018-03-838235>
16. van Leeuwen RS, Ahmad S, Links TP, et al. Von Hippel-Lindau syndrome. In: Adam MP, Everman DB, Mirzaa GM, et al., editors. *GeneReviews* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993 [cited 2022 Sep 16]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20301636/>
17. Varshney N, Kebede AA, Owusu-Dapaah H, et al. A review of Von Hippel-Lindau syndrome. *J Kidney Cancer VHL*. 2017;4(3):20-9. doi: <https://doi.org/10.15586/jkcVHL.2017.88>
18. Mikhail MI, Singh AK. Von Hippel Lindau syndrome. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 [cited 2022 abr 12]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459242/>
19. Binderup MLM, Jensen AM, Budtz-Jørgensen E, et al. Survival and causes of death in patients with von Hippel-Lindau disease. *J Med Genet*. 2017;54(1):11-18. doi: <https://doi.org/10.1136/jmedgenet-2016-104058>
20. Chittiboina P, Lonser RR. Von Hippel-Lindau disease. *Handb Clin Neurol*. 2015;132:139-56. doi: <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-62702-5.00010-X>
21. VHL Alliance. Lo que se necesita saber sobre la enfermedad de von Hippel-Lindau: Un manual de referencia para individuos con von-Hippel-Lindau (VHL), sus familias y sus equipos médicos. 6 ed. Rev. Boston (MA): VHL Alliance; 2020 [acceso 2022 abr 12]. Disponible em: [https://www.vhl.org/storage/2023/01/El-Manual-de-la-VHLA\\_2021-Spanish-VHL-Handbook.pdf](https://www.vhl.org/storage/2023/01/El-Manual-de-la-VHLA_2021-Spanish-VHL-Handbook.pdf)
22. Schmid S, Gillessen S, Binet I, et al. Management of von hippel-lindau disease: an interdisciplinary review. *Oncol Res Treat*. 2014;37(12):761-71. doi:

- <https://doi.org/10.1159/000369362>. Erratum in: *Oncol Res Treat*. 2015;38(1-2):50. doi: <https://doi.org/10.1159/000375284>
23. Wolters WPG, Dreijerink KMA, Giles RH, et al. Multidisciplinary integrated care pathway for von Hippel-Lindau disease. *Cancer*. 2022;128(15):2871-9. doi: <https://doi.org/10.1002/cncr.34265>
24. Tsingeli P, Papadatou MC, Psillaki D, et al. Rehabilitation management in two siblings with Von Hippel-Lindau syndrome: a case series. *J Musculoskelet Neuronal Interact*. 2021;21(2):326-31. Cited in: PubMed; PMID 34059579.
25. Gläsker S, Vergauwen E, Koch CA, et al. Von Hippel-Lindau disease: current challenges and future prospects. *Onco Targets Ther*. 2020;13:5669-90. doi: <https://doi.org/10.2147/OTT.S190753>

Recebido em 31/5/2022  
Aprovado em 1/11/2022