

DOENÇA DE VON HIPPEL-LINDAU: DO DIAGNÓSTICO AO ACONSELHAMENTO GENÉTICO

Comitê de Oncogenética da Sociedade
Brasileira de Genética Médica e Genômica

Abril – 2025



FICHA CATALOGRÁFICA

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)
(Câmara Brasileira do Livro, SP, Brasil)

Doença de Von Hippel-Lindau [livro eletrônico] :
do diagnóstico ao aconselhamento genético /
[Anna Cláudia Evangelista dos Santos, Israel
Gomy, Renata Lazari Sandoval ; compilação Diogo
Cordeiro de Queiroz Soares]. -- Porto Alegre, RS :
Sociedade Brasileira de Genética Médica e
Genômica, 2025.
PDF

ISBN 978-65-985652-1-3

1. Doença de Von Hippel-Lindau (VHL)
2. Oncologia 3. Genética 4. Neoplasias
I. Santos, Anna Cláudia Evangelista dos.
II. Gomy, Israel. III. Sandoval, Renata Lazari.
IV. Soares, Diogo Cordeiro de Queiroz.

25-274423

CDD-616.992

NLM-QZ-200

Índices para catálogo sistemático:

1. Oncologia : Medicina 616.992

Eliete Marques da Silva - Bibliotecária - CRB-8/9380



SUMÁRIO

1. Critérios Clínicos	03
2. Aspectos moleculares e associação genótipo-fenótipo da doença de VHL	07
Relação Genótipo e Fenótipo na doença de VHL	10
3. Aconselhamento Genético	12
Pacientes sintomáticos	14
Pacientes assintomáticos	14
Pacientes menores de idade	14
Informações sobre o risco reprodutivo	15
4. Rastreamento	15
Orientações Gerais	16
Orientações Específicas por órgão ou sistema	16
5. Tratamento	23
6. Considerações finais	24
7. Agradecimento	25
Referência Bibliográfica	26
Autores	32



APRESENTAÇÃO

A doença de Von Hippel-Lindau (VHL) é uma das síndromes hereditárias de predisposição a neoplasias mais comuns, com prevalência de aproximadamente 1 em 36.000 nascimentos, afetando igualmente ambos os sexos. Como veremos a seguir, trata-se de uma condição complexa, que afeta múltiplos órgãos e sistemas, demandando um acompanhamento multidisciplinar ao longo da vida (LONSER et al., 2003).

Mais de 95% dos pacientes apresentam uma variante patogênica em heterozigose no gene supressor tumoral VHL, localizado no cromossomo 3p25.3, que codifica uma proteína envolvida na regulação de genes estimulados por hipóxia que mediam a angiogênese, conforme será detalhado a seguir (GOSSAGE; EISEN; MAHER, 2015).

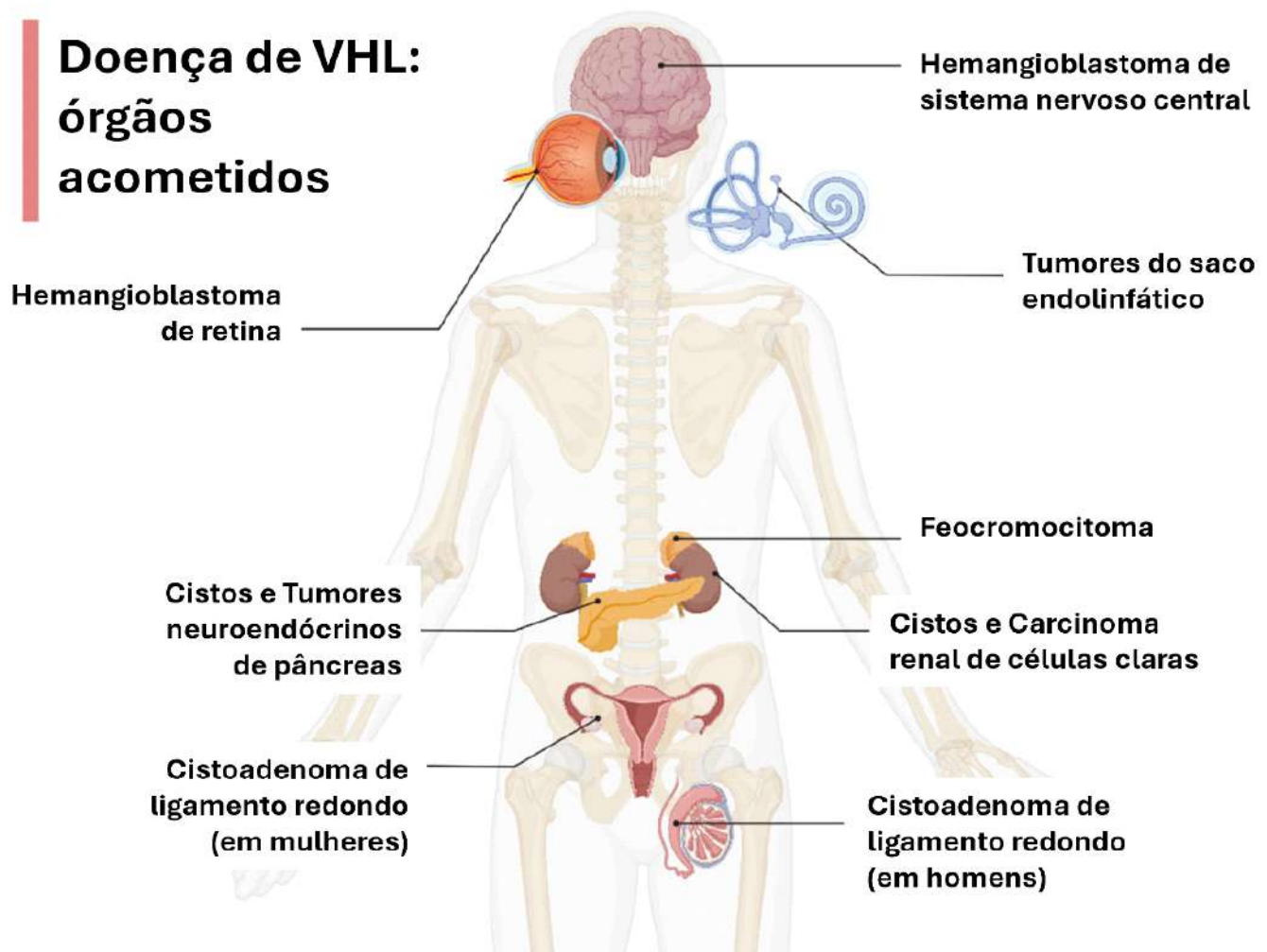
Nesse sentido, o médico geneticista desempenha um papel fundamental no diagnóstico e no aconselhamento genético dos pacientes. Através deste documento, o Comitê de Oncogenética da Sociedade Brasileira de Genética Médica e Genômica (SBGM) fornecerá informações atualizadas sobre a doença de VHL, com ênfase nos aspectos moleculares, aconselhamento genético e seguimento dos pacientes.



1. Critérios Clínicos

As características clínicas mais comuns incluem hemangioblastoma (HGB) em retina e sistema nervoso central (sobretudo cerebelo e medula espinhal), assim como tumores benignos, malignos e lesões císticas em diversas topografias: nos rins (cistos e carcinoma renal de células claras - CCR), nas glândulas adrenais (feocromocitoma - FEO), no sistema nervoso simpático e parassimpático (paraganglioma - PGL), no pâncreas (cistos, cistoadenomas, tumores neuroendócrinos), no saco endolinfático (tumores do saco endolinfático), no epidídimo (cistos e cistoadenomas) e no ligamento largo (cistoadenoma do ligamento largo e mesossalpinge) - Figura 1 (LONSER et al., 2003; MAHER; NEUMANN; RICHARD, 2011)

Figura 1 – Órgãos envolvidos na doença de VHL.



(Adaptado de CINQUE et al., 2022)

O diagnóstico clínico de VHL pode ser estabelecido com base nas diretrizes holandesas ou dinamarquesas (**Tabela 1**).

Tabela 1. Critérios clínicos para o diagnóstico da doença de VHL.

Diretrizes Clínicas	Critérios Diagnósticos Clínicos		Manifestações Clínicas relacionadas à VHL	
	Com histórico familiar	Sem histórico familiar	Comuns às diretrizes	Específica de uma diretriz
Holandesa ¹	1 tumor relacionado à VHL E Parente de 1º ou 2º grau com diagnóstico de VHL	≥ 2 manifestações relacionadas à VHL	*HGB de retina * HGB em sistema nervoso central * CCR * FEO * Tumor neuroendócrino pancreático * Tumor de saco endolinfático	PGL Múltiplos cistos renais e/ou pancreáticos
Dinamarquesa ²	≥ 1 manifestação relacionada à VHL E Parente de 1º grau com diagnóstico de VHL	≥ 2 HGBs OU 1 HGB e 1 manifestação relacionada à VHL		Nenhum

(Adaptado de WOLTERS et al., 2022)

1. HES; VAN DER LUIJT; LIPS, 2001.

2. BINDERUP et al., 2022.

Trata-se de uma condição que apresenta penetrância superior a 90% até os 65 anos, com uma média de idade ao diagnóstico da primeira neoplasia aos 26 anos (variando de 1 a 70 anos), mas com expressividade variável, inclusive entre membros de uma mesma família. De todas as manifestações clínicas, os HGBs retinianos e os FEOs têm a idade de início mais precoce; portanto, o rastreamento direcionado é recomendado em crianças com menos de 10 anos **(Tabela 2)** (LONSER et al., 2003; WILDING et al., 2012)

Tabela 2. Neoplasias mais prevalentes na doença de VHL, idade média no diagnóstico e risco cumulativo

Neoplasia	Média de Idade em anos (variação)	Risco Cumulativo (%)
CCR	37 (16-67)	24-45
FEO	30 (5-58)	10-20
Cistos, cistoadenomas, tumores neuroendócrinos pancreáticos	36 (5-70)	35-70
HGB de retina	25 (1-67)	25-60
HGB de cerebello	33 (9-78)	44-72
HGB do tronco cerebral	32 (12-46)	10-25
Neoplasia	Média de Idade em anos (variação)	Risco Cumulativo (%)
HGB da medula espinhal	33 (12-66)	13-50
Tumor do saco endolinfático	22 (12-50)	10

(Adaptado de LONER et al., 2003; CHOYKE et al., 1995)

Há dados limitados disponíveis para cistoadenomas do ligamento largo/redondo e epidídimo.

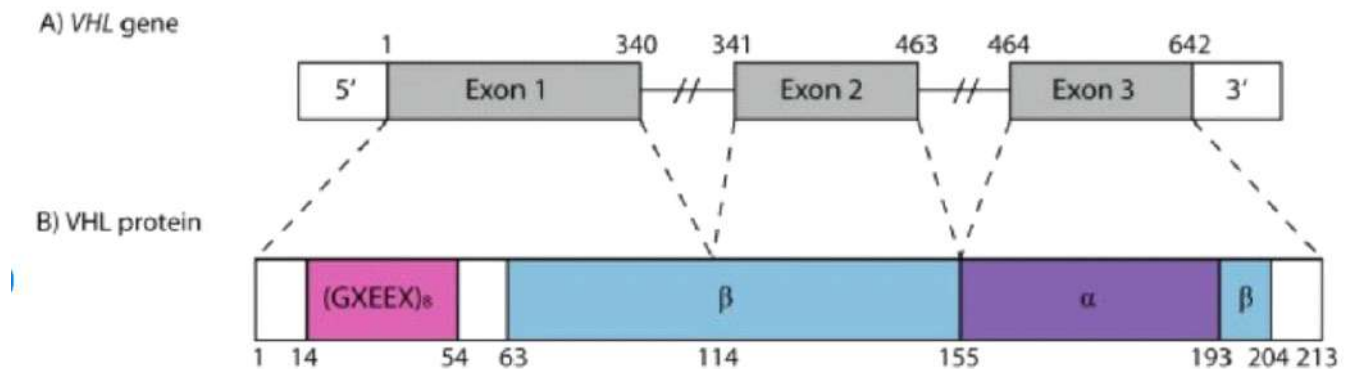


2. Aspectos moleculares e associação genótipo-fenótipo da doença de VHL

Conforme já mencionado anteriormente, a doença de VHL está associada à presença de variantes patogênicas ou provavelmente patogênicas em heterozigose no gene *VHL*. Esse gene é constituído por três éxons e codifica a proteína denominada pVHL, a qual possui duas isoformas: uma de 213 aminoácidos com peso molecular de 30 kDa e outra de 160 aminoácidos com peso molecular de 19 kDa (OMIM, 2025).

A pVHL atua na regulação da resposta celular à falta de oxigênio, na sinalização celular e na supressão de tumores. Os dois principais domínios funcionais da pVHL são: um resíduo amino-terminal (domínio beta) e um domínio carboxi-terminal (domínio alfa) (Figura 2). Através dos domínios, a proteína estabelece ligações com proteínas importantes para sua função biológica. Quando há variantes genéticas que afetam essa interação, a pVHL perde sua função, torna-se instável e é rapidamente degradada (GOSSAGE; EISEN; MAHER, 2015).

**Figura 2. Representação esquemática do gene *VHL* e pVHL.
clínicos para o diagnóstico de VHL**



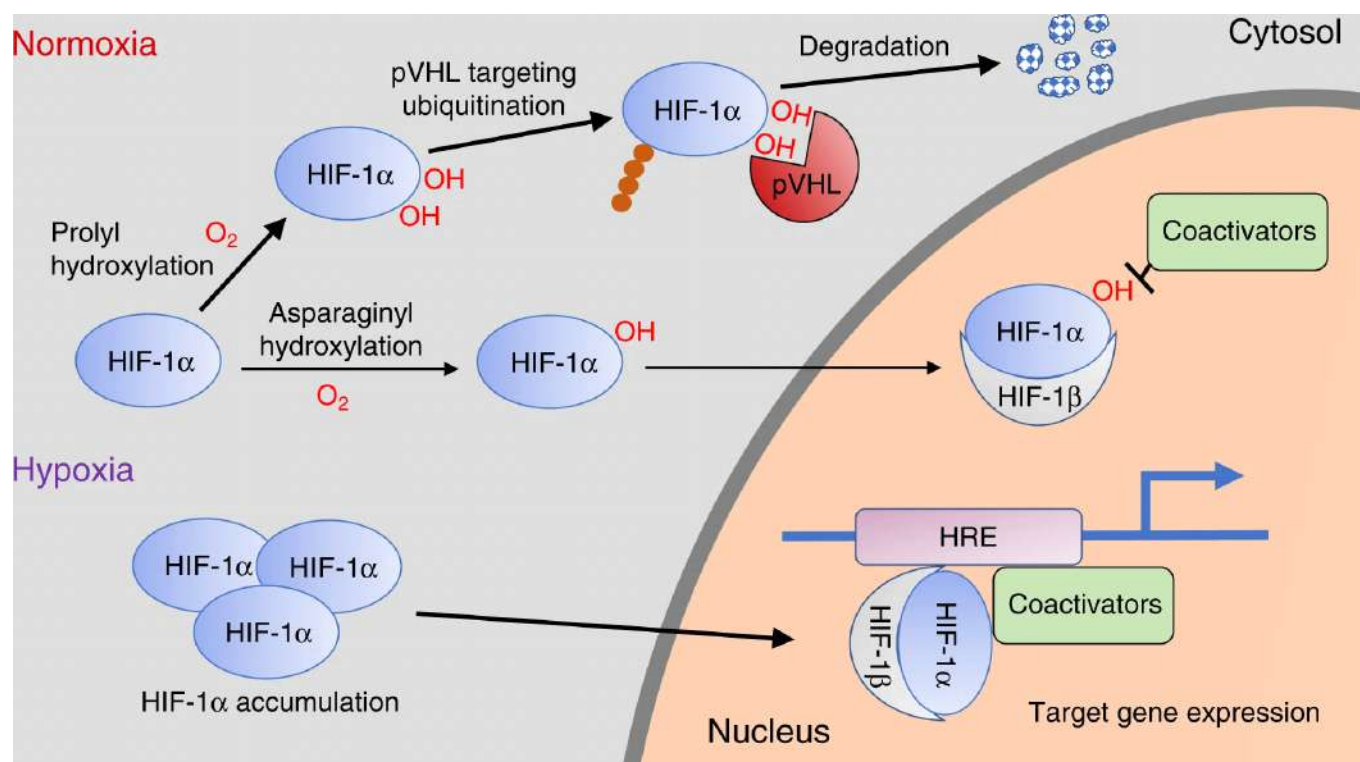
Fonte: DANDANELL et al., 2012

A principal função da pVHL é regular a degradação dos fatores de transcrição induzíveis por hipóxia (*HIF*, do inglês *Hypoxia-inducible factor*) HIF-1 e HIF-2 sob condições normais de oxigênio (KAELIN JÚNIOR, 2009). Ambos são fatores de transcrição que controlam diversos processos celulares essenciais, como o transporte de glicose, o metabolismo de lipídios, a regulação do pH e a formação de vasos sanguíneos. Além disso, os HIF também têm um papel na modulação de fatores associados à angiogênese e tumorigênese, como a eritropoietina, o fator de crescimento endotelial vascular (VEGF, do inglês *vascular endothelial growth factor*), o fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGF, do inglês *platelet-derived growth factor*) beta e o fator de crescimento transformador (TGF, do inglês *transforming growth factor*) alfa (GOSSAGE; EISEN; MAHER, 2015).

Sob condições normais de oxigênio, o complexo VHL-HIF promove a ubiquitinação e subsequente degradação de HIF-α, impedindo sua translocação para o núcleo e a ativação de genes relacionados à angiogênese e à adaptação à hipóxia. No entanto, variantes patogênicas ou provavelmente patogênicas no gene *VHL* resultam em uma forma disfuncional da proteína, o que compromete a degradação de HIF e contribui para o desenvolvimento de tumores, como os encontrados na VHL (MAHER et al., 1990) (Figura 3).

A elucidação da maquinaria molecular que regula a adaptação celular à deficiência de oxigênio recebeu o Prêmio Nobel em Fisiologia ou Medicina em 2019.

Figura 3. A via de sinalização sensibilizada por oxigênio pVHL-HIF.



Fonte: LÓPEZ-BARNEO; SIMON, 2020

São descritos diversos tipos de alterações moleculares no gene *VHL*, incluindo grandes deleções, variantes *nonsense*, *frameshift*, *missense*, e variantes que afetam o sítio de *splicing* e, mais raramente, variantes na região promotora do gene (MAHER; SANDFORD, 2019). A grande maioria (80%) das alterações é herdada de algum dos genitores com manifestações clínicas da doença enquanto o restante resulta de eventos *de novo* ou mosaicismismo gonadal parental (VAN LEEUWAARDE et al., 2020).

O diagnóstico da doença é fundamentalmente clínico, baseado nos critérios diagnósticos descritos previamente. Nos casos em que houver suspeita diagnóstica, porém sem critérios clínicos suficientes para a confirmação diagnóstica, a identificação de uma variante germinativa patogênica ou provavelmente patogênica, através da análise molecular do gene *VHL*, quando disponível, pode auxiliar no diagnóstico. Importante ressaltar a importância da utilização de metodologia que possibilite a identificação de variações no número de cópias (CNV, do inglês, *copy number variations*), mecanismo presente em cerca de 10% dos pacientes (NORDSTROM-O'BRIEN et al., 2010).

Relação Genótipo e Fenótipo na doença de VHL

A correlação genótipo-fenótipo na doença de VHL pode ser influenciada pelo tipo de variante, impacto funcional na proteína, assim como outros modificadores genéticos e ambientais (RANA et al., 2021). Pacientes com variantes *missense*, que resultam em substituições de aminoácidos na proteína, assim como pequenas deleções, geralmente apresentam formas mais leves da doença, com menor número de tumores e uma maior expectativa de vida (REICH et al., 2021). Por outro lado, grandes deleções ou variantes, que afetam os exons 2 e 3, causam maior impacto na função da pVHL, e estão frequentemente associadas a uma forma mais agressiva da doença, com o desenvolvimento precoce de múltiplos tumores (ZHANG et al., 2023).

Didaticamente, dois tipos de doença de VHL têm sido descritos com base no fenótipo. O tipo 1 apresenta alto risco de HGBs e baixo risco de FEO. Em contrapartida, pacientes com VHL tipo 2 possuem risco estimado de 40-60% para o desenvolvimento de FEO (JAIN; BARACCO; KAPUR, 2020). O fenótipo tipo 1 pode ser dividido em Tipo 1B, caracterizado por menor risco de CCR e FEO.

Os pacientes com doença de VHL tipo 2 são classificados em três subtipos conforme o risco de desenvolvimento de CCR: Tipo 2A (suscetibilidade a HGBs e FEO, mas raramente CCR), Tipo 2B (suscetibilidade a HGBs, CCR e FEO) e Tipo 2C (suscetibilidade apenas a FEO) (MAHER; NEUMANN; RICHARD, 2011; QIU et al., 2020).

As VP ou VPP mais comuns no gene *VHL* incluem variantes *missense* e variantes truncadas. As grandes deleções e variantes truncadas (*nonsense*, *frameshift*, geradoras de sítio de *splicing*) estão mais fortemente associadas a doença de VHL tipo 1. Por outro lado, indivíduos com variantes *missense* apresentam maior risco de desenvolver a doença de VHL tipo 2. Por conseguinte,

segundo esta classificação, os pacientes com variantes germinativas *missense* apresentaram um maior risco de FEOs, enquanto aqueles com variantes truncadas, apresentam maior propensão ao desenvolvimento de HGBs do SNC, CCR e cistos pancreático (AZIMI et al., 2024). A **Tabela 3** resume a relação entre tipo, fenótipo predominante e genótipo.

Tabela 3: Tipo, fenótipo e genótipo na doença de VHL

Tipo de doença de VHL	Fenótipo predominante	Genótipo (Tipos de Variantes Patogênica/Provavelmente Patogênica)
VHL Tipo 1	HGB CCR	Grandes deleções, <i>nonsense</i> , <i>frameshift</i> , <i>missense</i>
VHL Tipo 1B*	HGBs	Grandes deleções do gene VHL associadas à perda
VHL Tipo 2A	HGBs FEO	<i>Missense</i>
VHL Tipo 2B	HGBs FEO CCR	<i>Missense</i>
VHL Tipo 2C	FEO	<i>Missense</i>

(Adaptada de GOSSAGE; EISEN; MAHER, 2015; VAN LEEUWAARDE et al., 2024)

Em 2010, um estudo identificou e caracterizou sete variantes germinativas diferentes de doença de VHL em dez famílias brasileiras. Dentre essas famílias, oito apresentaram a doença de von Hippel–Lindau (VHL) tipo 1, uma teve a doença tipo 2B, e duas apresentaram deleções contíguas nos genes *VHL/C3orf10/FANCD2*, sendo subclassificadas como tipo 1B (GOMY et al., 2010).

Corroborando esses achados, um estudo abrangente realizado no Brasil com 62 famílias reportou a distribuição fenotípica da doença: tipo 1 (81%), tipo 2A (11%) e tipo 2B (8%), sem casos classificados como doença de VHL tipo 2C. Entre as famílias com VHL tipo 1, os principais tipos de variantes identificadas foram deleções (19,2%),

frameshift (13,7%), alterações em sítios de *splicing* (8,2%), variantes *nonsense* (5,5%), deleções *in-frame* (4,1%) e variantes *missense* (49,3%). Já nas famílias com VHL tipo 2, as variantes *missense* foram predominantes (62,5%) (DALLAGNOL et al., 2023)

A heterogeneidade fenotípica também pode ser influenciada por fatores modificadores genéticos e ambientais, como a idade e o sexo do paciente, que podem impactar a expressão clínica da doença (NORDSTROM-O'BRIEN et al., 2010). Assim, apesar das evidências preliminares apresentadas acima, a correlação entre genótipo e fenótipo na doença de VHL é multifatorial, não havendo evidências sólidas que permitam estratificar o manejo clínico e/ou a vigilância dos pacientes com essa condição com base no genótipo.



3. Aconselhamento Genético

Como mencionado anteriormente, a doença de VHL é uma desordem monogênica associada a um gene de alta penetrância, com padrão de herança mendeliana autossômico dominante. O risco de transmissão para a prole é de 50% a cada gestação, independente do sexo. Um dos maiores desafios no manejo da doença de VHL é a construção de uma equipe multidisciplinar capaz de cuidar do paciente portador em sua totalidade. O(A) médico(a) geneticista e outros profissionais de saúde capacitados são extremamente importantes no aconselhamento genético de portadores dessa condição genética e no auxílio à adesão aos protocolos de seguimento que impactam na redução de morbimortalidade.

O aconselhamento genético é considerado um processo no qual a educação do paciente sobre a condição diagnosticada é o pilar (REED, 1973). Esse processo integra a interpretação de históricos familiares e médicos para avaliar a chance de ocorrência ou recorrência da doença, educação sobre herança genética, testes, diagnósticos, gerenciamento de sintomas, prevenção, empoderamento para promover escolhas informadas, e adaptação ao risco ou condição (NSGC, 2006).

O planejamento de testagem genética deve incluir uma consulta de aconselhamento pré-teste e outra pós-teste (ASCO, 2003). Na consulta pré-teste devem ser abordados os critérios clínicos elegíveis para testagem, tipos de testes genéticos disponíveis, limitações de cada teste, possíveis resultados e interpretações, assim como as implicações clínicas diante de um diagnóstico clínico e/ou molecular.

Na consulta pós-teste devem ser reforçadas as implicações clínicas que incluem os tópicos de prevenção (vigilância regular), tratamento quando necessário, identificação de outros familiares em risco (testagem em cascata), risco reprodutivo e opções de reprodução assistida. Todos os tópicos abordados nas consultas de aconselhamento devem respeitar os princípios éticos de beneficência, não-maleficência, justiça e autonomia (KENNY et al., 2020).

a. Pacientes sintomáticos

Está indicado aconselhamento genético para pacientes com suspeita de doença de VHL devido acometimento por um ou mais dos seguintes achados clínicos: HGB retiniano ou em sistema nervoso central, FEO, PGL, tumor de saco endolinfático, câncer renal de células claras abaixo dos 50 anos (NIELSEN et al., 2016). História familiar suspeita não é um critério obrigatório, já que cerca de 20% dos casos são *de novo* (SGAMBATI et al., 2000).

Para pacientes sintomáticos, a testagem genética deve ser realizada para confirmar a condição. No entanto, testes negativos em pacientes com critérios clínicos de diagnóstico devem ser interpretados com cautela, pois podem haver exemplo, no caso de variantes patogênicas intrônicas profundas e mosaicismo constitucional. Existem algumas correlações entre genótipo e fenótipo, mas que atualmente não impactam em modificações no rastreamento de tumores (CHEN et al., 1996; MAHER et al., 1996; HES et al., 2000).

Após a identificação da variante familiar em paciente previamente diagnosticado, está indicada a testagem familiar em cascata, objetivando a instituição de medidas preventivas quando necessárias, e orientações sobre o risco reprodutivo.

b. Pacientes assintomáticos

Familiares de pacientes com doença de VHL, mesmo que assintomáticos, devem ser encaminhados para aconselhamento genético e orientados sobre o papel da testagem genética para excluir a possibilidade de serem portadores. O aconselhamento genético está associado ao aumento na taxa de aceitação de testagem de familiares em risco (KASPARIAN et al., 2015).

c. Pacientes menores de idade

Embora a penetrância seja incompleta, a expressividade variável, e a maioria dos tumores ocorrerem a partir da segunda e terceira década de vida, existem

casos de acometimento na faixa etária infanto-juvenil que podem ser beneficiados com vigilância precoce (LAUNBJERG et al., 2017).

Portanto, indivíduos menores de idade em risco para a doença de VHL, mesmo que assintomáticos, podem ser submetidos a aconselhamento genético ajustado para a faixa etária e testagem genética. Muitas vezes são necessárias novas sessões de aconselhamento genético ao longo do acompanhamento, respeitando cada fase do desenvolvimento neuropsicossocial (NIELSEN et al., 2016).

d. Informações sobre o risco reprodutivo

A identificação da variante familiar permite que pacientes portadores tenham a opção de realização de reprodução assistida com diagnóstico pré-implantacional. Essa medida evita o risco de transmissão da variante genética familiar para a prole a partir da seleção e transferência de embriões que não sejam portadores (SIMPSON; CARSON; CISNEROS, 2005).



4. Rastreamento

De acordo com as diretrizes mais recentes para a vigilância de pacientes com a doença de VHL, publicadas pelo Consórcio Internacional de Diretrizes de Vigilância VHL e da Aliança VHL (DANIELS et al., 2023), as recomendações podem ser gerais ou específicas por órgãos, resumidas nas **Tabelas 4 e 5**. Os níveis de evidência científica utilizados podem ser acessados na literatura (SHEKELLE et al., 1999).

1. Orientações Gerais

Sempre que possível, os pacientes com doença de VHL devem ser acompanhados por médicos/centros de referência com experiência na doença. (Nível de Evidência: IV).

Os pacientes devem ser manejados por uma equipe de cuidados multidisciplinar coordenada. (Nível de Evidência: IV)

Testes genéticos devem ser realizados precocemente em pacientes com uma manifestação clínica da doença de VHL ou naqueles conhecidos por estarem em risco de ter herdado uma variante genética familiar no gene *VHL*. Isso permite a identificação precoce e o início do seguimento específico de acordo com a faixa etária, evitando exames desnecessários para não portadores. (Nível de Evidência: III)

A triagem psicossocial deve ser realizada rotineiramente, e o suporte psicossocial profissional deve ser oferecido a todos os portadores pelo menos anualmente. (Nível de Evidência: IV)

2. Orientações Específicas por órgão ou sistema

a. HGB (HB) de SNC e medula espinhal

Campo: a imagem deve incluir todo o eixo cranioespinhal. (Nível de Evidência: II)

Modalidade: ressonância magnética (RM) com e sem contraste à base de gadolínio macrocíclico/classe II. (Nível de Evidência: II)

Idade de início do rastreio: 11 anos. (Nível de Evidência: III)

Frequência do exame: em pacientes com doença quiescente (HGBs estáveis) sem sintomas ou sem HGBs, recomenda-se RM do neuroeixo (cranioespinhal) a cada 2 anos ou antes se surgirem sintomas neurológicos. Pacientes com HGBs de crescimento progressivo ou com cistos peritumorais em crescimento, ou preocupação com a progressão da doença na RM anterior, podem necessitar de RMs mais frequentes para orientar o manejo. Em caso de desenvolvimento de novos sinais ou sintomas neurológicos durante o período de intervalo entre os exames, deve-se antecipar a realização da RM e a avaliação pela equipe de neurocirurgia. (Nível de Evidência: II)

Gravidez: a RM de vigilância com contraste deve ser realizada idealmente antes da concepção. Se uma paciente gestante desenvolver sintomas neurológicos, a RM deve ser realizada preferencialmente sem contraste. Em caso de paciente gestante em vigilância seriada por lesão previamente identificada, a imagem de RM pode ser continuada sem contraste durante a gestação. (Nível de Evidência: IV)

Idade de interrupção do rastreamento: para pacientes que nunca desenvolveram um HGB de SNC e medula espinhal até os 65 anos, a imagem de vigilância pode ser interrompida a partir dessa idade. (Nível de Evidência: III)

b. Angioma de retina (AR)

Modalidade: o método primário de vigilância é o exame de fundoscopia, realizado pessoalmente por um oftalmologista com experiência nesta área. (Nível de Evidência: III)

Idade de início do rastreamento: primeiro ano de vida. (Nível de Evidência: III)

Frequência do exame: a cada 6–12 meses até os 30 anos. Depois dos 30 anos, a vigilância de pacientes assintomáticos (sem angiomas de retina ativos) pode ocorrer anualmente. (Nível de Evidência: III)

Idade de interrupção do rastreamento: não há idade em que a vigilância retiniana deva cessar. (Nível de Evidência: III)

O exame sob anestesia pode ser considerado para crianças pequenas nas quais um exame adequado de toda a retina não pode ser realizado em um ambiente de exame de consultório. (Nível de Evidência: III)

Gravidez: o exame deve ser realizado idealmente antes de uma gravidez

planejada e deve continuar a cada 6–12 meses durante a gravidez. (Nível de Evidência: IV)

Estudos complementares: estudos de imagem, como fotografia de campo ultra-amplo e angiografia fluoresceínica de campo ultra-amplo, podem ser úteis como complementos, mas não podem substituir uma fundoscopia detalhada. (Nível de Evidência: IV)

Mesmo pequenos angiomas extramaculares/extrapapilares devem ser tratados prontamente. (Nível de Evidência: III)

c. Carcinoma de células renais (CCR)

Modalidade: RM de abdômen com e sem contraste à base de gadolínio macrocíclico/classe II. (Nível de Evidência: III)

Idade inicial do rastreio: 15 anos. (Nível de Evidência: III)

Frequência do exame: a cada 2 anos, se não forem encontrados tumores. Se forem encontradas pequenas massas renais (<3 cm), repetir o exame a cada 3–6 meses para determinar se a lesão está estável. Uma vez determinada a estabilidade em três exames consecutivos, retornar para a vigilância a cada 2 anos. Se for encontrada uma massa renal >3 cm, encaminhe o paciente para avaliação com a equipe de urologia, de preferência com experiência em VHL. (Nível de Evidência: III)

Gravidez: o exame deve ser realizado idealmente antes de uma gravidez planejada. Se uma paciente gestante desenvolver sintomas durante a gestação, a RM deve ser realizada preferencialmente sem contraste. (Nível de Evidência: IV)

Idade de interrupção do rastreio: para pacientes que nunca desenvolveram carcinoma de células renais até os 65 anos, a imagem de vigilância pode ser interrompida a partir dessa idade. (Nível de Evidência: IV)

d. Tumor neuroendócrino do pâncreas (PNET)

Modalidade: RM do abdome superior com e sem contraste à base de gadolínio macrocíclico/classe II, idealmente otimizada para avaliação detalhada do pâncreas (incluindo, mas não se limitando a sequências

obtidas durante a fase arterial da administração do contraste). (Nível de Evidência: III)

Idade inicial do rastreio: 15 anos. (Nível de Evidência: IV)

Frequência do exame: a cada 2 anos, se não forem encontrados tumores. Se forem encontrados pequenos tumores (<15 mm), ou se os tumores estiverem estáveis em dois exames consecutivos, manter exames a cada 2 anos. Se forem encontrados tumores >15 mm, ou se os tumores existentes aumentarem de tamanho entre os estudos de imagem, deve-se encaminhar a um especialista (oncologista) na gestão dos PNETs associados ao VHL. (Nível de Evidência: III)

Gravidez: a RM de abdome superior deve idealmente ocorrer antes de uma gravidez planejada—se a RM for necessária, evite o gadolínio e obtenha uma RM sem contraste. (Nível de Evidência: IV)

Idade de interrupção: para pacientes que nunca desenvolveram um PNET, a imagem de vigilância de rotina pode cessar após os 65 anos. (Nível de Evidência: III)

e. Tumor do saco endolinfático (TSEL)

A modalidade primária é a anamnese com exame físico anualmente, com atenção específica para queixas e testes audiovestibulares. (Nível de Evidência: III)

Modalidade: audiometria com impedanciometria devem ser obtidos para pacientes com VHL. (Nível de Evidência: III)

Idade inicial do rastreio: 11 anos. (Nível de Evidência: III)

Frequência do exame: a cada 2 anos. (Nível de Evidência: IV)

Idade de interrupção do rastreio: para pacientes que nunca desenvolveram um ELST, os audiogramas de triagem de rotina podem cessar após os 65 anos. (Nível de Evidência: III)

Estudos complementares: uma única RM de alta resolução (cortes de 1 mm de espessura) do canal auditivo interno com e sem contraste deve ser obtida entre as idades de 15–20 anos. Isso pode ser adicionado à RM do neuroeixo obtida após os 15 anos. (Nível de Evidência: III)

f. FEO e PGL (FPGL)

A triagem clínica para FPGL deve começar aos 2 anos por meio da obtenção dos sinais vitais (pressão arterial, frequência cardíaca) e avaliação de sintomas (palpitações, sudorese). (Nível de Evidência: IV)

A modalidade preferida de triagem bioquímica para FPGL é por meio da dosagem de metanefrinas plasmáticas livres. (Nível de Evidência: II)

A triagem bioquímica anual deve começar aos 5 anos, especialmente em crianças com variantes do tipo missense no gene *VHL*. Pacientes sintomáticos, em planejamento de gestação ou em programação de cirurgia eletiva devem realizar os testes bioquímicos. (Nível de Evidência: III)

e. Sistema geniturinário (cistos de epidídimo em homens e cistadenomas de ligamento largo em mulheres)

Não recomendamos a imagem de rotina dos órgãos reprodutivos masculinos ou femininos. (Nível de Evidência: IV)

Tabela 4. Resumo das recomendações de vigilância de acordo com a faixa etária.

Menores de 2 anos de idade • História e exame físico apropriados para a idade • Fundoscopia (a cada 6–12 meses)
A partir dos 2 anos de idade • Adicionar medida da pressão arterial e frequência cardíaca, e triagem clínica para sinais/sintomas associados ao excesso de catecolaminas
A partir dos 5 anos de idade • Adicionar dosagem de metanefrinas plasmáticas livres
A partir dos 11 anos de idade • Adicionar RM do crânio e coluna total (a cada 2 anos) • Adicionar audiogramas diagnósticos (a cada 2 anos)
A partir dos 15 anos de idade • Adicionar RM do abdome (a cada 2 anos) • Adicionar RM do canal auditivo interno UMA VEZ entre as idades de 15–20 anos (adicionado a uma das RMs programadas do neuroeixo durante essa janela de idade)
A partir dos 30 anos de idade • A frequência dos exames oculares dilatados de rotina é REDUZIDA para uma vez por ano, Se não houver angiomas retinianos ativos
A partir dos 65 anos de idade • CESSAR a vigilância de retina por RM do neuroeixo de pacientes assintomáticos que nunca tiveram um HGB do SNC • CESSAR a vigilância de retina por RM abdominal de pacientes assintomáticos que nunca tiveram carcinomas de células renais ou PNETs • CESSAR audiogramas de rotina de pacientes assintomáticos que nunca tiveram um ELST • CESSAR metanefrinas plasmáticas livres de rotina em pacientes assintomáticos que nunca tiveram um FEO ou PGL
História, exame físico, e exames oculares dilatados • NÃO CESSAR após os 65 anos de idade

Tabela 5. Resumo das novas diretrizes de vigilância da doença de VHL
(adaptada de Daniels et al.,2023).

	Tumores	< 5 anos	aos 5 anos	aos 11 anos	aos 15 anos	aos 30 anos	aos 65 anos	gravidez
história e exame físico	todos	anual a partir de 1 ano	anual	anual	anual	anual	anual	antes
PA e FC	FPGL	anual a partir de 2 anos	anual	anual	anual	anual	anual	antes
Fundos copia com dilatação pupilar	AR	antes de 1 ano (a cada 6 a 12	a cada 6 a 12 meses	a cada 6 a 12 meses	a cada 6 a 12 meses	anual	anual	antes, e então a cada 6 a 12 meses
metane-frinas plasmáticas pupilar	FPGL		anual	anual	anual	anual	parar	antes
RM de encéfalo e coluna com ou sem contraste	HB SNC			a cada 2 anos	a cada 2 anos	a cada 2 anos	parar	antes
RM de encéfalo e coluna com ou sem contraste	HB SNC			a cada 2 anos	a cada 2 anos	a cada 2 anos	parar	antes
Audio-metria	TSEL			a cada 2 anos	a cada 2 anos	a cada 2 anos	parar	antes
RM de abdômen com ou sem contraste	CCR FPGL PNET cistos pancreáticos				a cada 2 anos	a cada 2 anos	parar	antes
RM de ouvido interno	TSEL				uma única vez			sem especificações

PA: pressão arterial; FC: frequência cardíaca; FPGL: feocromocitoma e paraganglioma; AR: angioma de retina; HB SNC: hemangioblastoma de sistema nervoso central; TSEL: tumores de saco endolinfático; CCR: carcinoma renal de células claras; PNET: tumores neuroendócrinos de pâncreas



5. Tratamento

A remoção cirúrgica dos tumores é o principal tratamento da doença de VHL com o intuito de minimizar o risco de sequelas. A indicação da cirurgia e a escolha do método cirúrgico varia com a apresentação clínica, a localização do tumor, e a presença de mais tumores que o paciente possa ter no mesmo órgão (BINDERUP et al., 2022).

Progressivamente, vem havendo um aumento no desenvolvimento de terapias-alvo para as manifestações da doença de VHL, apesar de apresentarem um efeito limitado, como as drogas antiangiogênicas aprovadas para CCR metastático, como os inibidores do receptor VEGF sunitinibe (SUTENT®) ou pazopanibe (VOTRIENT®) (GLASKER et al., 2020). O β -bloqueador não seletivo propranolol foi designado como droga órfã para o tratamento de angioma da retina nos pacientes com VHL (GONZALEZ-RODRIGUEZ et al., 2019). Mais recentemente, o conhecimento do acúmulo intracelular do HIF-2 α devido à inativação do gene VHL culminou no desenvolvimento da droga inibidora do HIF-2 α , belzutifano (YU et al., 2019).

O belzutifano (WELIREG®) foi aprovado pela agência reguladora norte-americana (*Food and Drug Administration* – FDA) em agosto de 2021 para o tratamento de pacientes adultos com manifestações da doença de VHL (CCR, HGB de SNC ou PNET) e que não necessitaram de cirurgia imediata. Os eventos adversos mais comumente observados são: anemia, fadiga, cefaléia, tontura, e náusea. A anemia e a hipóxia podem ser graves, necessitando de transfusão de sangue (JOANSCH et al., 2021).

Em abril de 2023, a medicação foi aprovada pela ANVISA, porém, ainda não está incorporada ao Sistema Único de Saúde. Em dezembro de 2023, o FDA aprovou o belzutifano para o tratamento de adultos com CCR avançado, após o inibidor do receptor (PD-1) ou do ligante (PD-L1) e do inibidor de tirosina quinase do fator de crescimento vascular endotelial (VEGF-TKI). Até novembro de 2024, a droga já foi aprovada em 17 países (MERCK, 2025).

6. Considerações finais

O presente documento elaborado pelo Comitê de Oncogenética da Sociedade Brasileira de Genética Médica e Genômica oferece uma visão abrangente e detalhada sobre essa condição rara e complexa. As considerações finais do documento reforçam a importância do diagnóstico precoce e da vigilância contínua dos pacientes, destacando o papel essencial do médico geneticista na identificação e manejo da doença. Além disso, enfatiza a relevância do aconselhamento genético, não apenas como ferramenta de apoio ao paciente e à família, mas também como elemento crucial para a tomada de decisões informadas sobre a saúde e o futuro reprodutivo.



7. Agradecimento

A Sociedade Brasileira de Genética Médica e Genômica (SBGM) agradece à MSD Brasil pelo apoio e parceria no desenvolvimento deste guideline educacional sobre a Doença de Von Hippel-Lindau. A participação da MSD Brasil foi fundamental para viabilizar esta iniciativa, que tem como propósito fortalecer a educação médica continuada e ampliar o acesso a informações qualificadas sobre doenças genéticas e raras.

A elaboração deste documento contou com o apoio financeiro da MSD para a diagramação e publicação. A obra reflete a opinião pessoal dos autores, com base nas evidências científicas disponíveis na literatura, tem por objetivo propiciar uma discussão científica independente e não se destina a promover qualquer produto.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AMERICAN SOCIETY OF CLINICAL ONCOLOGY – ASCO. American Society of Clinical Oncology policy statement update: genetic testing for cancer susceptibility. *Journal of Clinical Oncology*, v. 21, n. 12, p. 2397–2406, 2003.

AZIMI, F.; NASERIPOUR, M.; AGHAJANI, A. et al. The genetic differences between types 1 and 2 in von Hippel-Lindau syndrome: comprehensive meta-analysis. *BMC Ophthalmology*, v. 24, p. 343, 2024. Disponível em: <<https://doi.org/10.1186/s12886-024-03597-1>>. Acesso em: 12 maio 2025.

BINDERUP, M. L.; SMERDEL, M.; BORGWADT, L.; BECK NIELSEN, S. S.; MADSEN, M. G.; MØLLER, H. U. et al. von Hippel-Lindau disease: Updated guideline for diagnosis and surveillance. *European Journal of Medical Genetics*, v. 65, n. 8, 2022. doi:10.1016/j.ejmg.2022.104538.

CHEN, F.; SLIFE, L.; KISHIDA, T. et al. Genotype-phenotype correlation in von Hippel-Lindau disease: Identification of a mutation associated with VHL type 2A. *Journal of Medical Genetics*, v. 33, p. 716–717, 1996.

CHOYKE, P. L.; GLENN, G. M.; WALTHER, M. M.; PATRONAS, N. J.; LINEHAN, W. M.; ZBAR, B. von Hippel-Lindau disease: genetic, clinical, and imaging features. *Radiology*, v. 194, n. 3, p. 629–642, 1995.

CINQUE, A.; MINNEL, R.; FLORIS, M.; TREVISANI, F. The Clinical and Molecular Features in the VHL Renal Cancers. *Cancers (Basel)*, v. 14, n. 21, p. 5352, 2022.

DALLAGNOL, T. N.; DA CÁS, E.; JUNIOR, O. R.; CASALI-DA-ROCHA, J. C. Comprehensive characterization and building of National Registry of von Hippel-Lindau disease in

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Brazil. Molecular Genetics and Genomic Medicine, v. 11, n. 4, 2023. Disponível em: <<https://doi.org/10.1002/mgg3.2136>>. Acesso em: 12 maio 2025.

DANDANELL, M.; FRIIS-HANSEN, L.; SUNDE, L. et al. Identification of 3 novel VHL germ-line mutations in Danish VHL patients. BMC Medical Genetics, v. 13, p. 54, 2012. Disponível em: <<https://doi.org/10.1186/1471-2350-13-54>>. Acesso em: 12 maio 2025.

DANIELS, A. B.; TIROSH, A.; HUNTOON, K. et al. Guidelines for surveillance of patients with von Hippel-Lindau disease. Cancer, v. 129, n. 19, p. 2927-2940, 2023.

GLASKER, S. et al. Von Hippel-Lindau disease: current challenges and future prospects. OncoTargets and Therapy, v. 13, p. 5669–5690, 2020.

GOMY, I.; MOLFETTA, G. A.; DE ANDRADE BARRETO, E. et al. Clinical and molecular characterization of Brazilian families with von Hippel-Lindau disease. Familial Cancer, v. 9, n. 4, p. 635–642, 2010.

GONZÁLEZ-RODRÍGUEZ, A.; VILA-METALLO, N.; SERRANO-HERNANDO, C. G. et al. Evaluation of the safety and effectiveness of oral propranolol in patients with von Hippel-Lindau disease. BMJ Open Ophthalmology, v. 4, n. 1, e000203, 2019.

GOSSAGE, L.; EISEN, T.; MAHER, E. R. VHL, the story of a tumour suppressor gene. Nature Reviews Cancer, v. 15, n. 1, p. 55–64, 2015. doi:10.1038/nrc3844.

HES, F. J.; VAN DER LUIJT, R. B.; LIPS, C. J. Clinical management of Von Hippel-Lindau (VHL) disease. Netherlands Journal of Medicine, v. 59, n. 5, p. 225–234, 2001.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

HES, F.; ZEWARD, R.; PEETERS, T. et al. Genotype-phenotype correlations in families with deletions in the von Hippel-Lindau (VHL) gene. *Human Genetics*, v. 106, p. 425-431, 2000.

JAIN, A.; BARACCO, R.; KAPUR, G. Pheochromocytoma and PGL—an update on diagnosis, evaluation, and management. *Pediatric Nephrology*, v. 35, n. 4, 2020. Disponível em: <<https://doi.org/10.1007/s00467-018-4181-2>>. Acesso em: 12 maio 2025.

JOANSCH, H. et al. Belzutifan for renal cell carcinoma in von Hippel-lindau disease. *New England Journal of Medicine*, v. 385, n. 22, p. 2036-2046, 2021.

KAELIN JR., W. G. Treatment of kidney cancer; insights provided by the VHL tumorsuppressor protein. *Cancer*, v. 115, p. 2262-2272, 2009.

KASPARIAN, N. A.; RUTSTEIN, A.; SANSOM-DALY, U. M. et al. Through the looking glass: an exploratory study of the lived experiences and unmet needs of families affected by von Hippel-Lindau disease. *European Journal of Human Genetics*, v. 23, p. 34-40, 2015.

KENNY, J.; BURCHER, S.; KOHUT, K. et al. Ethical Issues in Genetic Testing for Inherited Cancer Predisposition Syndromes. *Current Genetic Medicine Reports*, v. 8, p. 72-77, 2020.

LAUNBJERG, K.; BACHE, I.; GALANAKIS, M. et al. von Hippel-Lindau development in children and adolescents. *American Journal of Medical Genetics A*, v. 173, n. 9, p. 2381-2394, 2017.



REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

LÓPEZ-BARNEO, J.; SIMON, M. C. Cellular adaptation to oxygen deficiency beyond the Nobel award. *Nature Communications*, v. 11, p. 607, 2020. Disponível em: <<https://doi.org/10.1038/s41467-020-14469-9>>. Acesso em: 12 maio 2025.

LONER, R. R.; GLENN, G. M.; WALTHER, M.; CHEW, E. Y.; LIBUTTI, S. K.; LINEHAN, W. M.; OLDFIELD, E. H. von Hippel-Lindau disease. *The Lancet*, v. 361, n. 9374, p. 2059-2067, 2003.

MAHER, E. R.; NEUMANN, H. P. H.; RICHARD, S. von Hippel-Lindau disease: A clinical and scientific review. *European Journal of Human Genetics*, v. 19, n. 6, p. 617-623, 2011.

MAHER, E. R.; SANDFORD, R. N. Von Hippel-Lindau Disease: an Update. *Current Genetic Medicine Reports*, v. 7, p. 227-235, 2019. Disponível em: <<https://doi.org/10.1007/s40142-019-00180-9>>. Acesso em: 12 maio 2025.

MAHER, E. R.; WEBSTER, A. R.; RICHARDS, F. M. et al. Phenotypic expression in von Hippel-Lindau disease: Correlations with germline VHL gene mutations. *Journal of Medical Genetics*, v. 33, p. 328-332, 1996.

MAHER, E. R.; YATES, J. R. W.; HARRIES, R. et al. Clinical features and natural history of von Hippel-Lindau disease. *Quarterly Journal of Medicine*, v. 77, p. 1151-1163, 1990.

MERCK. Merck.com. Disponível em: <<https://www.merck.com/>>. Acesso em: 12 maio 2025.

NATIONAL SOCIETY OF GENETIC COUNSELORS – NSGC. A new definition of Genetic Counseling. *Journal of Genetic Counseling*, v. 15, n. 2, p. 77-83, 2006.



REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

NIELSEN, S. M. et al. Von Hippel-Lindau Disease: Genetics and Role of Genetic Counseling. *Journal of Clinical Oncology*, v. 34, n. 18, p. 2172-2181, 2016.

NORDSTROM-O'BRIEN, M.; VAN DER LUIJT, R. B.; VAN ROOIJEN, E. et al. Genetic analysis of von Hippel-Lindau disease. *Human Mutation*, v. 31, n. 5, p. 521-537, 2010.

Online Mendelian Inheritance in Man – OMIM. Johns Hopkins University, Baltimore, MD. MIM Number: 608537. Disponível em: <<https://omim.org/entry/608537>>. Acesso em: 12 maio 2025.

QIU, J.; ZHANG, K.; MA, K.; ZHOU, J.; GONG, Y.; CAI, L.; GONG, K. The Genotype-Phenotype Association of Von Hippel Lindau Disease. *Frontiers in Genetics*, v. 11, 2020. Disponível em: <<https://doi.org/10.3389/fgene.2020.532588>>. Acesso em: 12 maio 2025.

REED, S. C. A short history of genetic counseling. *Social Biology*, v. 21, n. 4, p. 332-339, 1974.

REICH, M.; JAEGLE, S.; NEUMANN-HAEFELIN, E. et al. Genotype-phenotype correlation in von Hippel-Lindau disease. *Acta Ophthalmologica*, v. 99, n. 8, p. e1492-e1500, 2021.

SGAMBATI, M. T.; STOLLE, C.; CHOYKE, P. L. et al. Mosaicism in von Hippel-Lindau disease. *American Journal of Human Genetics*, v. 66, p. 84-91, 2000.

SIMPSON, J. L.; CARSON, S. A.; CISNEROS, P. Preimplantation genetic diagnosis (PGD) for heritable neoplasia. *Journal of the National Cancer Institute Monographs*, n. 34, p. 87-90, 2005.



REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

SHEKELLE, P. G.; WOOLF, S. H.; ECCLES, M.; GRIMSHAW, J. Clinical guidelines: developing guidelines. *BMJ*, v. 318, n. 7183, p. 593-596, 1999.

VAN LEEUWAARDE, R. S.; AHMAD, S.; VAN NESSELROOIJ, B. et al. Von Hippel-Lindau Syndrome. In: ADAM, M. P. et al. *GeneReviews®*. Seattle (WA): University of Washington, 1993-2025. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1463/>>. Acesso em: 12 maio 2025.

WILDING, A.; INGHAM, S. L.; LALLOO, F. et al. Life expectancy in hereditary cancer predisposing diseases. *Journal of Medical Genetics*, v. 49, n. 4, p. 264-269, 2012.

WOLTERS, W. P. G.; DREIJERINK, K. M. A.; GILES, R. H. et al. Multidisciplinary integrated care pathway for von Hippel-Lindau disease. *Cancer*, v. 128, n. 15, p. 2871-2879, 2022.

YU, F. et al. Allosteric inhibition of HIF-2alpha as a novel therapy for clear cell renal cell carcinoma. *Drug Discovery Today*, v. 24, n. 12, p. 2332-2340, 2019.

ZHANG, K.; YANG, W.; MA, K. et al. Genotype-phenotype correlations and clinical outcomes of patients with von Hippel-Lindau disease with large deletions. *Journal of Medical Genetics*, v. 60, n. 5, p. 477-483, 2023.

AUTORES

Dr. Diogo Cordeiro de Queiroz Soares (Coordenador)

Dra. Anna Cláudia Evangelista dos Santos

Dr. Israel Gomy

Dra. Renata Lazari Sandoval



SBGM

Sociedade Brasileira
de Genética Médica
e Genômica