



## Doença de von Hippel-Lindau

José Cláudio Casali da Rocha

A doença de von Hippel-Lindau (VHL) é uma síndrome de câncer hereditário rara (com incidência de 1:33.000) e ainda subdiagnosticada em nosso meio. A transmissão é Mendeliana e segue um padrão autossômico dominante, com risco de 50% de transmissão para os filhos dos portadores da doença. O gene envolvido é o gene VHL, clonado em 1993 e localizado no braço curto do cromossomo 3 na região 3p25. O indivíduo portador de mutação germinativa no gene VHL apresenta durante sua vida um alto risco de desenvolver manifestações da síndrome, sendo a penetrância (ou a expressão clínica da doença) de 96% até os 65 anos de idade.

As manifestações clínicas de VHL são bastante variadas e distribuídas entre os vários membros da família, o que dificulta seu diagnóstico, e consistem tanto de lesões benignas (cistos renais, pancreáticos, de epididimo, hemangioblastomas ou angiomas de retina e do SNC), lesões precursoras (adenomas renais e pancreáticos), quanto de neoplasias malignas (adenocarcinoma de células claras renais e adenocarcinoma pancreático) (Figura 1). O risco de desenvolvimento de câncer para o portador é cerca de 25%. Algumas famílias (cerca de 7-20%) podem apresentar feocromocitoma como manifestação principal, associada a outras manifestações, e isto se deve a mutações intragênicas específicas.

A doença de VHL tem sido classificada de acordo com o fenótipo familiar em :

**Tipo 1:** hemangioblastomas de SNC e/ou angiomas de retina e/ou câncer de rim, sem feo.

**Tipo 2A:** feocromocitoma e/ou hemangioblastomas, sem câncer renal

**Tipo 2B:** feo e/ou hemangioblastomas, com câncer renal

**Tipo 2C:** feo familiar, sem hemangioblastoma, sem câncer renal.

Doença de von  
Hippel-Lindau  
pgs 1 a 3

Resumo de artigo  
"Identificações de  
novas mutações no  
gene VHL"  
pg 4

Aviso:  
Grupo de Discussão  
pg 4

**Sede**

R José Getúlio, 579 cjs 42/43  
Aclimação São Paulo - SP  
CEP 01503-001

**E-mail**

gbeth2003@yahoo.com.br

**Grupo de Discussão**

<http://br.yahoo.groups>

**Editor**

Erika Maria M Santos

**Diretoria  
Presidente**

Benedito Mauro Rossi

**Vice-Presidente**

Gilles Landman

**Diretor Científico**

Jose Cláudio C da Rocha

**Secretário Geral**

Fábio de Oliveira Ferreira

**Primeira Secretária**

Erika Maria M Santos

**Tesoureiro**

Wilson T Nakagawa

**Conselho Científico**

Beatriz de Camargo

Maria Aparecida Nagai

Maria Isabel W Achatz

Paulo Eduardo Pizão

Samuel Aguiar Jr

**Conselho Fiscal**

**Titulares**

André Lopes Carvalho

Gustavo Cardoso Guimarães

Stênio de Cássio Zequi

**Suplentes**

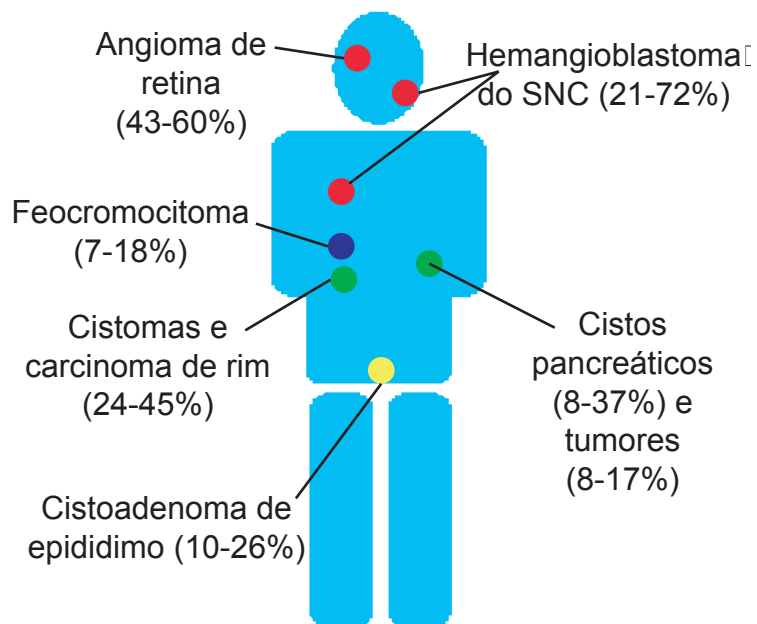
Fábio José Hadad

Mariana Morais C Tiossi

Milena J S F L Santos

**Continuação: Doença de von Hippel-Lindal**

Figura 1. Incidência geral das manifestações clínicas da Doença de von Hippel-Lindau.



Freqüentemente o VHL apresenta-se em um padrão familiar, com vários membros afetados por múltiplas manifestações. No entanto, com o entendimento atual sobre as manifestações clínicas e com os testes genéticos tem sido possível fazer o diagnóstico dos casos novos, sem história familiar, chamados casos *de novo*.

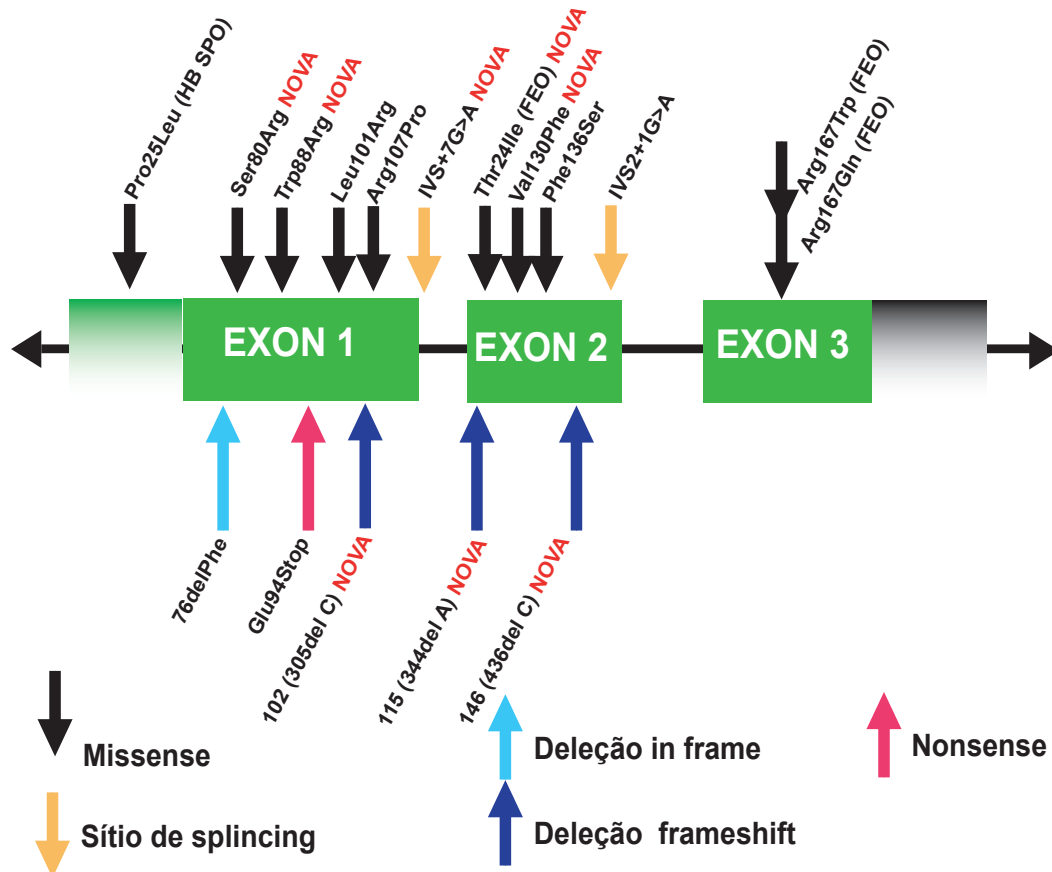
O teste molecular para o diagnóstico de VHL foi introduzido no Brasil em 1998 no Instituto Ludwig. Todas as famílias vem sendo acompanhadas em centros de Genética Clínica por todo o Brasil, sendo que a maioria concentra-se no Hospital do Câncer A.C. Camargo, com acompanhamento no Departamento de Oncogenética. Até o momento 28 famílias foram registradas, sendo que o teste molecular das 20 primeiras famílias analisadas permitiu o diagnóstico de 100% das mutações (Figura 2).

Neste estudo, foram caracterizadas as manifestações clínicas da doença na nossa população, sendo esta semelhante a outras populações já estudadas. No entanto, a distribuição das mutações encontradas difere das outras populações, além disso 50% das mutações pontuais são novas, nunca descritas anteriormente. Enquanto que em outras populações as mutações distribuem-se nas extremidades do gene, no estudo as mutações concentravam-se no início e no meio do gene, o que interfere gravemente com a função da proteína VHL (pVHL), aumentando os riscos para o desenvolvimento de manifestações graves, como câncer renal em idade jovem. Este dado tem implicações no seguimento das famílias com VHL no Brasil.

O teste possibilitou também a identificação de 35 familiares assintomáticos que foram encaminhados para o programa de rastreamento de lesões. O diagnóstico precoce das lesões nestes familiares de alto risco, inclusive dois pacientes como câncer de rim múltiplos e vários

com angiomas de retina e hemangioblastomas cerebelares e espinhais, permitiu o tratamento das lesões, contribuindo para a melhoria da qualidade de vida das famílias com VHL no Brasil.

Figura 2. Distribuição das mutações germinativas no gene VHL.



### Programação das Próximas Reuniões

Dia/Horário: Terças-feiras das 9 às 10 horas

Local: Sala de Reuniões da Pediatria

Hospital do Câncer

Data	Tema	Coordenador
29/04/2003	Carcinoma medular de tireóide	Dr André L Carvalho
06/05/2003	Neoplasia Endócrina Múltipla 1	Dr Gustavo C Guimarães

# Resumo de Artigo: Identificação de novas mutações no gene VHL

## High frequency of novel germline mutations in the VHL gene in the heterogeneous population of Brazil

*J Med Genet* 2003;40:e31(<http://www.jmedgenet.com/cgi/content/full/40/3/e31>)

J C C Rocha, R L A Silva, B B Mendonça, S Marui, A J G Simpson, A A Camargo

- Von Hippel-Lindau (VHL) disease (MIM 193300) is an autosomal dominant disorder caused by germline mutations in the VHL gene that predisposes to development of retinal and central nervous system haemangioblastomas, renal cell carcinomas, pancreatic tumours, pheochromocytoma, as well as multiple cysts of the kidneys and pancreas.

- We report here the analysis of 20 patients with VHL, mainly from Brazil (17 familial and three without a family history), in whom we detected germline VHL gene mutations in every case using a combination of direct sequencing and quantitative Southern blotting.

- The mutations consisted of 16 point mutations (nine missense, three frameshift, one in frame deletion, two splice defects, and one nonsense mutation), three partial deletions, and one complete deletion of the VHL gene. As observed in other populations, the presence of PH (type 2 phenotype) was associated with the presence of a full length but mutated protein, whereas VHL without PH (type 1 phenotype) resulted from a truncated protein. Point mutations tended to concentrate within exons 1 and 2 (87.5%), a high proportion of which were novel (50%).

- The molecular analyses of germline mutations allowed presymptomatic identification of affected relatives, the early diagnosis of VHL in cases without complete clinical criteria, the characterisation of de novo cases, and the individualisation of risks and screening programmes based on the associated phenotype.

- This is the first study of VHL in Brazil and has contributed eight novel germline mutations in the VHL gene. We suggest that the Brazilian population (mostly of Portuguese origin) may also have unique features in respect to VHL mutations and risk of malignancies.

## Grupo de Discussão

Será enviado um e-mail convidando os membros do GBETH a ingressarem no grupo de discussão. É um "espaço" onde os membros podem expor casos clínicos e sugestões de artigos ou projetos.

Na página do grupo será possível o acesso ao conteúdo das reuniões semanais e a links de interesse.

Será necessário criar um e-mail no Yahoo, que servirá de senha de acesso. É recomendável manter o e-mail do Yahoo como e-mail do grupo de discussão para que o seu e-mail pessoal não fique sobrecarregado.

Qualquer dúvida entre em contato através do e-mail: [gbeth2003@yahoo.com.br](mailto:gbeth2003@yahoo.com.br) ou pelo telefone 32070500 com Erika.