

SÍNDROME DE VON-HIPPEL-LINDAU

A investigação da síndrome de Von-Hippel-Lindau está contemplada no rol da ANS (RN 428), para os planos adaptados à lei, desde que sejam preenchidos os critérios da Diretriz de Utilização (DUT) 110.45 e utilizado escalonamento racional para realização da detecção da referida patologia.

Codificação

| Codificação SAS | Descritivo |
|-----------------|---|
| 26037831 | SEQUENCIAMENTO DE SANGER DO EXON DA MUTAÇÃO FAMILIAL ESPECÍFICA DO GENE VHL |
| 26037840 | PCR DA MUTAÇÃO FAMILIAL ESPECÍFICA DO GENE VHL |
| 26037858 | SEQUENCIAMENTO DE NOVA GERAÇÃO NGS DO GENE VHL |
| 26037866 | SEQUENCIAMENTO DE SANGER DE TODOS OS EXONS DO GENE VHL |
| 26037874 | MLPA DO GENE VHL |

Diretrizes de utilização RN428

110.45 - SÍNDROME DE VON-HIPPEL-LINDAU

1. Cobertura obrigatória da análise genética para pacientes de ambos os sexos, que apresentem pelo menos duas das seguintes características:

- Um ou mais hemangioblastomas da retina ou de cérebro;
 - Diagnóstico de carcinoma de células claras renais;
 - Feocromocitomas adrenais ou extra-adrenais;
 - Tumores de saco endolinfático;
 - Tumores neuroendócrinos do pâncreas;
 - Familiar de primeiro grau com história sugestiva de VHL.
-

2. Cobertura obrigatória para o aconselhamento genético e análise molecular dos familiares de 1º, 2º ou 3º graus assintomáticos de um indivíduo com mutação do gene VHL.

Método de análise utilizado de forma escalonada:

1. Nos casos em que a mutação genética já tenha sido identificada na família, realizar apenas a pesquisa da mutação específica.

2. Nos casos que preenchem os critérios 1 e 2, realizar sequenciamento de Nova Geração de toda região codificante e junções intron-exon do gene VHL.

3. Quando não for possível realizar o Sequenciamento de Nova Geração, realizar o Sequenciamento por Sanger de toda região codificante e junções intron-exon do gene VHL.

4. Nos casos em que o diagnóstico não for estabelecido através dos itens acima, realizar MLPA (Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification) para o gene VHL.

Deleções de um éxon simples devem ser confirmadas por um procedimento independente.

Pré - requisitos para análise inicial

- a) Solicitação de médico geneticista;
- b) Relatório Médico detalhado informando quadro clínico, achados do exame físico, laudo de exames prévios pertinentes;
- c) Heredograma com informações sobre histórico familiar.

Fundamentos técnicos

A condição von Hippel-Lindau (VHL) é caracterizada pela predisposição hereditária a diversos tipos de neoplasias benignas e malignas em múltiplos órgãos e sistemas, principalmente o sistema nervoso central, a retina, os rins, pâncreas e as supra-renais. Esta condição possui herança autossômica dominante, com penetrância superior a 90% aos 65 anos de idade, causada por mutações germinativas e somáticas no gene supressor tumoral VHL, localizado na região 3p26-25.

O gene VHL é um supressor tumoral que codifica uma proteína cuja função é inibir a proliferação e diferenciação celular. Embora a condição seja herdada de forma autossômica dominante, ela possui característica recessiva a nível celular, isto porque, para uma célula normal se desenvolver em uma célula tumoral, é necessária a inativação de ambas as cópias do gene VHL. O gene VHL enquadra-se, portanto, na teoria de dois eventos genéticos de Knudson.

Esta teoria dos dois eventos prediz que duas mutações devem inativar cada alelo de um gene supressor tumoral para desenvolvimento de um câncer. Isto porque, se apenas um alelo do gene estiver danificado, o segundo alelo pode ainda produzir a proteína correta. Em outras palavras, os alelos mutantes de supressores de tumor são geralmente recessivos. Em tumores com herança familiar, uma mutação é herdada na linhagem germinativa e outra mutação, desta vez somática, é adquirida ao longo da vida.

Em tumores esporádicos, as duas mutações são somáticas e adquiridas ao longo da vida. Isto explica como alguns tipos de câncer podem ser tanto esporádicos quanto hereditários, como o câncer de mama e o retinoblastoma. Esta hipótese esclarece também como algumas doenças hereditárias não se manifestam em todos os indivíduos da família, uma vez que a segunda mutação ocorre ao acaso.

A VHL afeta 1 em cada 30.000 a 50.000 indivíduos, sem predomínio por nenhum grupo étnico ou sexo. As manifestações iniciais desta síndrome surgem geralmente entre os 18 e os 30 anos de idade, mas o início e a forma de apresentação da VHL são muito variáveis; verifica-se pleiotropismo mesmo entre os elementos da mesma família, que partilham uma mutação específica, o que parece implicar a influência de outros fatores, presença de genes modificadores ou fatores ambientais.

Perante um paciente com antecedentes familiares conhecidos de VHL, a ocorrência de uma única lesão é suficiente para estabelecer o diagnóstico de VHL, independentemente de se tratar de um hemangioblastoma do SNC (sistema nervoso central) ou da retina, feocromocitoma, cistos ou tumor pancreáticos, cistoadenoma de epidídimo ou tumor do saco endolinfático. Em indivíduos sem história familiar de VHL, o diagnóstico requer a presença de pelo menos dois hemangioblastomas do SNC e/ou retina ou, em alternativa, um hemangioblastoma do SNC ou da retina associado a uma lesão visceral.

Referências Bibliográficas

1. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1463/> Acessado em 26/07/2019
 2. <https://www.omim.org/entry/193300> Acessado em 26/07/2019
 3. Gene Review GeneReviews® - NCBI Bookshelf
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1463/> 2 - Binderup ML, Bisgaard ML, Harbud V, Møller HU, Gimsing S, Friis-Hansen L, Hansen Tv, Bagi P, Knigge U, Kosteljanetz M, Bøgeskov L, Thomsen C, Gerdes AM, Ousager LB, Sunde L; Danish vHL Coordination Group. Von Hippel-Lindau disease (vHL). National clinical guideline for diagnosis and surveillance in Denmark. 3rd edition. Dan Med J. 2013 Dec;60(12):B4763.
-