

Comunicações Curtas e Casos Clínicos

A abordagem oftalmológica da doença de von Hippel-Lindau: Caso clínico

Rita Massa¹, Sílvia Monteiro¹, Miguel Neves¹, António Friande², Maria Araújo³

Serviço de Oftalmologia do Hospital de Santo António – Centro Hospitalar do Porto

¹Interno Complementar de Oftalmologia

²Assistente Hospitalar de Oftalmologia

³Assistente Hospitalar Graduado de Oftalmologia

RESUMO

A doença de von Hippel-Lindau (VHL) é uma doença multissistémica tumoral rara com frequentes, precoces e graves manifestações oftalmológicas. O objectivo deste artigo é apresentar um caso clínico revelador das manifestações oftalmológicas e sistémicas da doença de VHL.

Métodos: Doente do sexo feminino de 22 anos, saudável, observada em 1998 por manifestações neurológicas secundárias a dois hemangioblastomas cerebelosos; foi diagnosticada a doença de VHL. Em 2006, detectou-se um descolamento de retina exsudativo secundário a um hemangioblastoma capilar retiniano (HCR) no olho esquerdo (OE); no mesmo ano, este olho foi enucleado por globo cego doloroso. Em Março de 2011, um HCR foi diagnosticado no olho direito (OD) e tratado com fotocoagulação laser; posteriormente, por ausência de resposta ao laser, realizou-se radioterapia em placas com rutenium. Em Novembro de 2011, apresentava um tumor esbranquiçado na periferia inferior com algum grau de fibrose e alterações pigmentares sequelares da radioterapia no OD e exposição central do implante de silicone na cavidade orbitária esquerda que foi corrigida com enxerto de esclerótica de dador humano. Alguns meses mais tarde, apresentava nova exposição da prótese; removeu-se o implante de silicone e substituiu-se por um implante de biocerâmica. Em 2014, a doente apresenta uma acuidade visual não corrigida de 9/10, sem evidência de novas lesões tumorais e com uma prótese ocular bem adaptada.

Conclusões: A doença de VHL exige uma equipa multidisciplinar para diagnosticar e tratar precocemente as consequências devastadoras desta doença e, assim, otimizar a qualidade de vida destes doentes.

Palavras-chave

Doença de von Hippel-Lindau; hemangioblastoma capilar retiniano facomatose; radioterapia em placas; cavidade anoftálmica.

ABSTRACT

Von Hippel-Lindau (VHL) disease is a rare tumoral systemic disease with frequent, severe and early ophthalmological manifestations. The purpose of this article is to present a clinical case of ophthalmological and systemic manifestations of VHL disease.

Methods: A 22-year-old woman, healthy, was observed in 1998 due to neurological manifestations secondary to two cerebellar hemangioblastomas; she was diagnosed with VHL. In 2006 an exudative retinal detachment secondary to a retinal capillary hemangioblastoma (RCH) in the left eye (LE) was detected; in the same year, this eye was enucleated due to painful blind eye. In March 2011 a RCH was diagnosed in the right eye (RE) and treated with laser photocoagulation;

due to a lack of response to laser, the patient was submitted to plaque radiotherapy with ruthenium. In November 2011, the patient had a whitish tumour in the inferior peripheral retina with fibrosis and pigmentary alterations secondary to radiotherapy in the RE and a central exposure of the silicone implant in the left orbital cavity that was covered with sclera from a human donor. Some months later, the patient presented an exposure of left prosthesis which was removed and substituted by a bioceramic implant. In 2014, the patient has a noncorrected visual acuity of 9/10, without evidence of new tumoral lesions and with a good adaptation of her ocular prosthesis.

Conclusions: VHL disease requires a multidisciplinary team in order to diagnose and treat the devastating consequences of this disease and optimize the quality of life of these patients.

Keywords

von Hippel-Lindau disease; retinal capillary hemangioblastoma; phakomatosis; plaque radiotherapy; anophthalmic cavity.

INTRODUÇÃO

A doença de von Hippel-Lindau (VHL) é uma facomatose rara com uma incidência estimada de 1/54 000 a 1/40 000 nascimentos^{1, 2}, é transmitida de modo autossómico dominante com elevada penetrância e caracteriza-se por uma susceptibilidade aumentada ao desenvolvimento de múltiplas neoplasias benignas e malignas tais como hemangioblastomas do SNC e da retina, carcinoma de células renais e feocromocitomas, entre outros. Contrariamente às outras facomatoses, as manifestações cutâneas são raras^{3,4}.

Os critérios diagnósticos de doença de von Hippel-Lindau consistem nos seguintes:

- História familiar positiva associada à presença de um hemangioblastoma capilar retiniano (HCR) ou de um hemangioblastoma no SNC ou de uma lesão visceral (carcinoma de células renais, quisto pancreático, tumor do saco endolinfático,...);
- A presença de pelo menos dois HCR ou de pelo menos dois hemangioblastomas no SNC ou a associação de um HCR ou de um hemangioblastoma no SNC com uma lesão visceral, na ausência de história familiar de doença de VHL, permitem estabelecer o diagnóstico de doença de VHL^{3,5}.

A idade média de apresentação da patologia é aos 26 anos. O gene responsável por esta doença – gene VHL – foi mapeado no cromossoma 3p25 e codifica uma proteína supressora tumoral que permite a proliferação neoplásica quando inativada no contexto da doença. O produto proteico do gene VHL liga-se a outras proteínas (elongina B, elongina C e cul2) constituindo um complexo que apresenta como alvo a degradação de factores induzidos pela hipóxia (FIH). Na ausência da proteína VHL, mesmo com níveis

normais de oxigénio, as células não degradam os FIH, com conseqüente produção excessiva de eritropoietina, VEGF (factor crescimento do endotélio vascular) e PDGF (factor de crescimento derivado das plaquetas), resultando numa proliferação de células neoplásicas ricamente vascularizadas^{6,7}.

Quanto às manifestações da doença, verifica-se uma significativa variabilidade inter e mesmo intrafamiliar. Existem relatos de pequenas séries nas quais foi estudada uma possível relação entre genótipo e fenótipo das manifestações oculares mas que não permitiram retirar conclusões consistentes pelo reduzido número de casos⁸.

O HCR é a manifestação mais comum da doença, verificando-se em 20-68% dos casos e é frequentemente a manifestação inicial da doença. Consequentemente, o oftalmologista desempenha um papel fundamental no diagnóstico, na abordagem e orientação destes doentes^{9,10}. No contexto da doença de VHL, o HCR verifica-se numa idade mais precoce e é frequentemente bilateral, contrariamente ao esporádico. O HCR é um tumor benigno, com cor vermelha-alaranjada, ricamente vascularizado. Tipicamente, apresenta-se como uma lesão circunscrita com os contornos bem definidos, contudo, pode apresentar uma aparência endofítica, exofítica ou séssil assim como pode estar associado a exsudados duros e, num estadio mais avançado, a descolamento de retina exsudativo ou traccional ou, mais raramente, a hemorragia intrarretiniana ou vítrea^{11,12}.

O HCR pode ser justapapilar ou, como verificado na maioria dos casos, encontrar-se na periferia associado a uma artéria e a uma veia dilatadas e tortuosas¹³.

A história natural do HCR é variável desde regressão espontânea a progressão, assim, a sua abordagem terapêutica não é consensual.

Atendendo às frequentes complicações vitreoretinianas associada a HCR, o prognóstico visual dos doentes com HCR é geralmente mau, com necessidade frequente de enucleação.

Os doentes devem ser vigiados por uma equipa multidisciplinar durante toda a sua vida; os seus familiares devem ser submetidos a um programa de rastreio da doença de VHL.

O protocolo de Cambridge é um dos protocolos estabelecidos e propõe a seguinte abordagem dos doentes:

- Oftalmoscopia e angiografia fluoresceínica - anualmente;
- Ressonância magnética crânio-encefálica e da medula espinhal a cada três anos até aos 50 anos, posteriormente a cada cinco anos;
- Ecografia abdominal – anualmente;
- Tomografia axial computadorizada (TAC) abdominal – a cada três anos;
- Pesquisa de catecolaminas na urina – anualmente;

Quanto aos familiares dos doentes com doença de VHL, o protocolo de Cambridge recomenda a seguinte abordagem:

- Oftalmoscopia com periodicidade anual, começando aos 5 anos de idade;
- Angiografia fluoresceínica com periodicidade anual, a partir dos 5 anos de idade até aos 60 anos;
- Ressonância magnética crânio-encefálica e da medula espinhal a cada três anos, a partir dos 15 anos até aos 40 anos, depois a cada 5 anos até aos 60 anos;
- Ecografia abdominal com periodicidade anual a partir dos 20 anos até aos 65 anos;
- TAC abdominal a cada 3 anos a partir dos 20 anos até aos 65 anos;
- Pesquisa de catecolaminas na urina com periodicidade anual e com início aos 5 anos de idade¹⁴.

O objectivo deste trabalho é descrever um caso clínico de manifestações oftalmológicas da doença de von Hippel-Lindau, enfatizando o papel do oftalmologista na abordagem desta complexa condição multissistémica.

Caso Clínico

Doente do sexo feminino de 22 anos, sem antecedentes médico-cirúrgicos nem familiares relevantes, foi observada em 1998, no Serviço de Urgência, por cefaleias associadas a vômitos e tonturas. A ressonância magnética cerebral revelou a presença de dois hemangioblastomas cerebelosos que foram posteriormente submetidos a ressecção cirúrgica e que permitiram estabelecer o diagnóstico de doença de VHL. Desde então, a doente foi vigiada clínica e imagiológica com recurso a ressonância magnética crânio-encefálica e da medula espinhal com periodicidade anual.

Oito anos depois, em 2006, aos 30 anos, a doente foi diagnosticada com um descolamento de retina exsudativo no olho esquerdo (OE) secundário à presença de um hemangioblastoma. Nesse mesmo ano, a doente foi submetida a enucleação do OE com colocação de implante intracónico de silicone por globo cego doloroso consequente ao descolamento de retina intratável.

Cinco anos depois, em 2011, aos 35 anos, a doente apresentava uma acuidade visual (AV) não corrigida no olho direito (OD) de 10/10; a biomicroscopia do segmento anterior revelava ausência de alterações significativas no OD e uma prótese ocular esquerda com boa mobilidade. A fundoscopia midriática do OD mostrava a presença de um HCR na periferia inferior da retina. A abordagem terapêutica consistiu na realização de fotocoagulação laser do HCR. Verificou-se ausência de resposta ao tratamento, pelo que a doente foi submetida a radioterapia em placas com rutenium.

Nesta altura, a doente foi avaliada por Urologia, tendo realizado ecografia e TAC abdominais que estavam normais.

Dois meses depois, em Julho de 2011, a fundoscopia midriática mostrava o hemangioblastoma em processo de cicatrização, ausência de lesões de novo e uma membrana epirretiniana (MER) incipiente.

Quatro meses mais tarde, em Novembro de 2011, a doente realizou uma angiografia fluoresceínica (Fig. 1) que revelava a ausência de lesões de novo. A doente apresentava

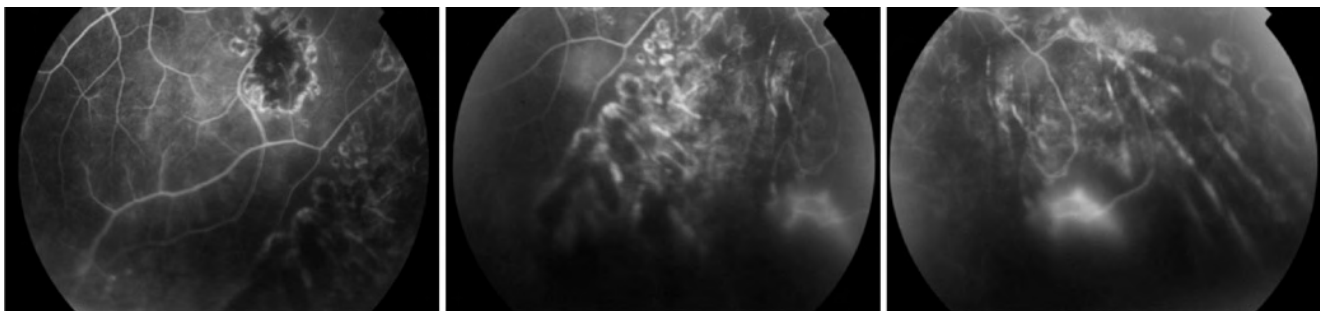


Fig. 1 | Angiografia fluoresceínica do olho direito após tratamento com fotocoagulação laser e radioterapia em placas com rutenium.

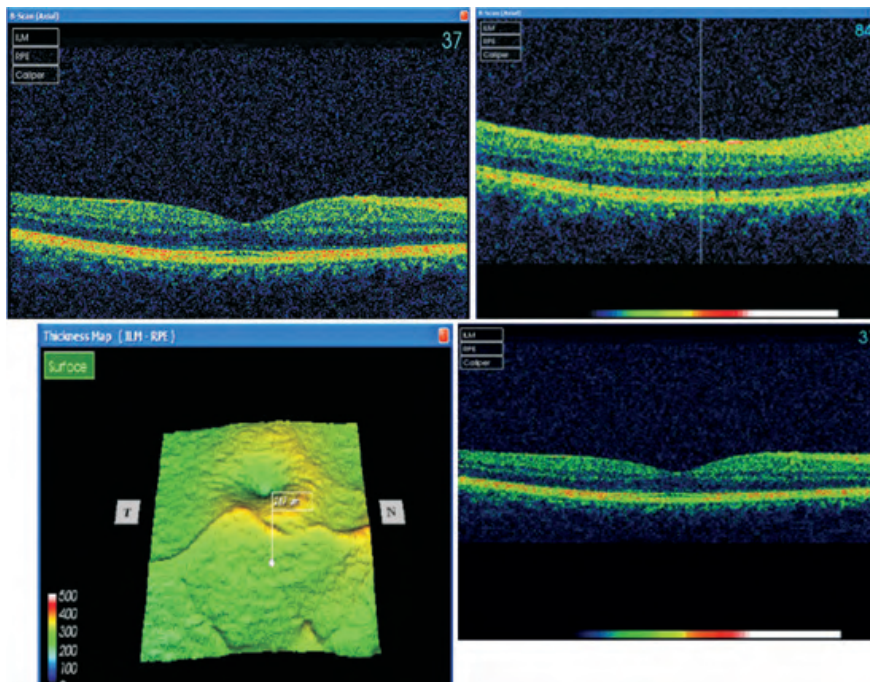


Fig. 2 | OCT do olho direito revela uma membrana epirretiniana globalmente aderente, sem edema macular.

uma AV não corrigida de 10/10; a biomicroscopia do segmento anterior do OD não mostrava alterações relevantes, no entanto, era visível a exposição central do implante de silicone sem sinais de infecção na cavidade orbitária esquerda; a fundoscopia midriática do olho direito revelava a presença do tumor esbranquiçado na periferia inferior

com algum grau de fibrose e alterações pigmentares circundantes sequelares da radioterapia e uma MER incipiente. A doente realizou tomografia de coerência óptica (OCT) que mostrou uma MER globalmente aderente e ausência de edema macular (Fig.2); manteve-se vigilância clínica do olho direito.

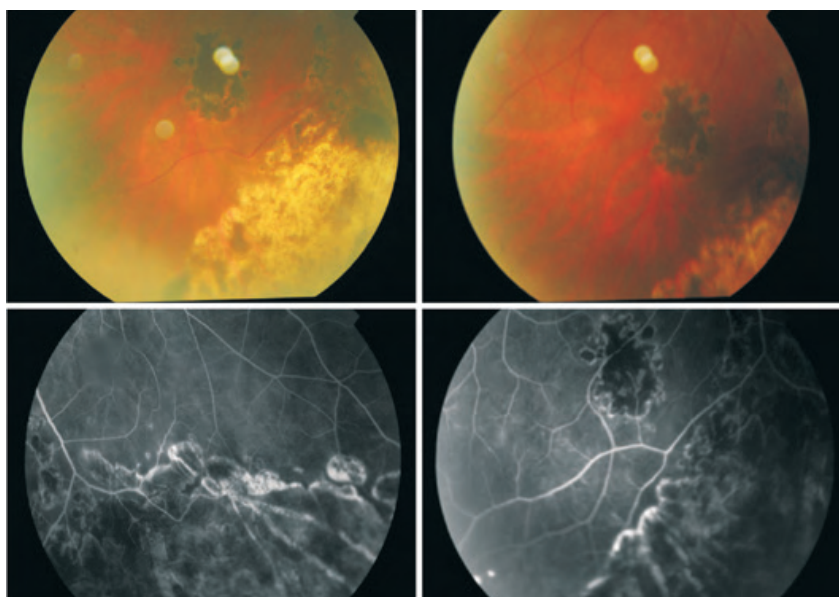


Fig. 3 | Retinografias e angiografia fluoresceínica do olho direito (Julho de 2012).

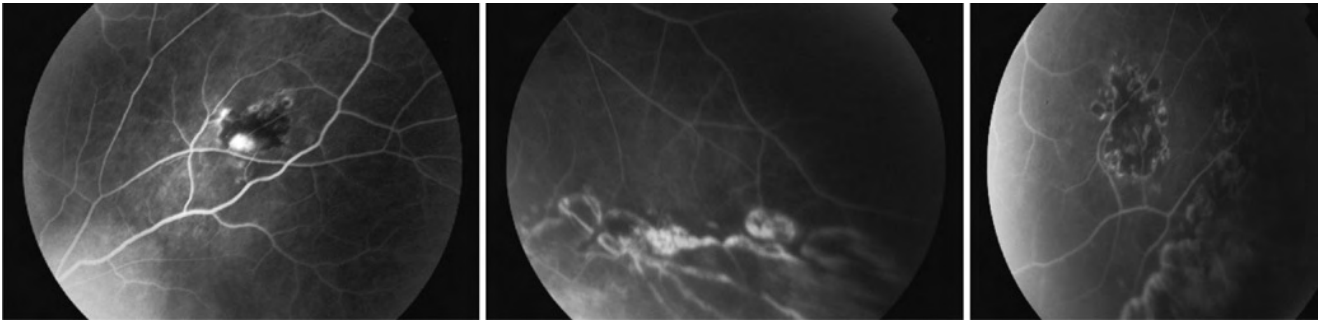


Fig. 4 | Angiografia fluoresceínica do olho direito (Março de 2013).

No OE, o tratamento consistiu no recobrimento do implante com enxerto de esclerótica de dador humano.

Em Abril de 2012, a doente apresentava nova exposição da prótese ocular esquerda e a fundoscopia midriática no olho direito mostrava a lesão tumoral branca cicatrizada, praticamente plana. O tratamento consistiu na remoção do implante de silicone seguida da colocação de um implante de biocerâmica revestido na cavidade orbitária esquerda.

Em Maio de 2012, a ressonância magnética crânio-encefálica detectou a presença de novos hemangioblastomas não associados a formações quísticas, pelo que optou-se por não intervir cirurgicamente e apenas vigiar clínica-imagiológicamente.

A avaliação por Medicina Interna incluindo o estudo das catecolaminas serológicas e urinárias estava normal.

Em Julho de 2012, fez novas retinografias e angiografia fluoresceínica (Fig.3) que revelavam a cicatrização completa do tumor tratado, sem evidência de novas lesões.

Em Março de 2013, a avaliação oftalmológica revelou uma AV não corrigida de 9/10, a biomicroscopia do segmento anterior do OD encontrava-se normal assim como a prótese ocular esquerda apresentava uma boa mobilidade sem sinais de exposição nem de infecção. A tonometria de aplanção de Goldmann era de 12mmHg. A fundoscopia midriática revelava ausência de novas lesões tumorais, somente um aspecto mais rosado, embora plano, numa lesão já anteriormente existente. Associava-se a presença de vasos sanguíneos exuberantes e rosados na periferia da lesão tratada.

Realizou angiografia fluoresceínica que revelou a presença de hiperfluorescência por impregnação (Fig. 4).

Na última avaliação oftalmológica realizada em 2014, a doente não apresentava alterações de novo.

A doente mantém-se sob vigilância rigorosa por Oftalmologia e por outras Especialidades, assim como lhe foi aplicado o Protocolo de Vigilância de Cambridge bem como recomendada a sua aplicação à sua filha de 4 anos.

DISCUSSÃO

O diagnóstico de um hemangioblastoma capilar retiniano é clínico, sendo o seu aspecto fundoscópico típico tal como no caso apresentado.

O HCR pode ser classificado de acordo com a sua localização (periférico ou justapapilar); efeitos ao nível da retina (traccionais ou exsudativos); morfologia (endofítico, exofítico e séssil); número (único ou múltiplo) e associado ou não a VHL^{15,16,17}.

Quanto aos efeitos exercidos ao nível da retina, estes são maioritariamente exsudativos (25% dos casos) tal como ocorreu neste caso ou traccionais (9% dos casos)^{16,18}.

A prevalência de VHL em doentes com HCR é de 20-58% dos casos¹⁹.

Apesar do diagnóstico ser clínico, atendendo à natureza vascular do tumor, a angiografia fluoresceínica é muito útil na detecção das anomalias vasculares iniciais assim como na confirmação do diagnóstico e avaliação da evolução tumoral incluindo a sua resposta à terapêutica, tendo sido o exame de eleição no seguimento da doente apresentada²⁰. Exames tais como a ecografia, o OCT, a angiografia com verde de indocianina também constituem exames importantes na caracterização do tumor assim como na avaliação de possíveis complicações pós-terapêutica com destaque para o OCT na detecção de alterações da interface vitreoretiniana como o desenvolvimento de membranas epirretinianas, como verificado neste caso.

No contexto da doença de VHL, perante uma neoforção vermelha-alaranjada de localização periférica, o diagnóstico de HCR constitui a hipótese mais provável, contudo, as seguintes condições devem ser consideradas no diagnóstico diferencial: macroaneurisma retiniano, hemangioma cavernoso retiniano, hemangioma racemoso e tumor vasoproliferativo, entre outras^{21,22,23}.

No caso dos tumores de localização justapapilar, os hemangioblastomas capilares retinianos devem ser diferenciados de neuropatias ópticas tais como papilite e papiledema²⁴.

A história natural dos hemangiomas difere nos 2 tipos de hemangioma: no caso dos justapilares, a vigilância é comumente a abordagem de eleição enquanto que nos periféricos, a abordagem varia:

- Vigilância em casos seleccionados de tumores não associados a exsudação, localizados na periferia nasal e com dimensões até 500 micra (apesar de ser pouco consensual atendendo à melhor resposta terapêutica e consequente melhor prognóstico dos tumores de menores dimensões)²⁵.
- Fotocoagulação laser nos tumores com dimensões até 3mm com a sua maior eficácia demonstrada em tumores até 1,5mm. O tratamento é realizado ao longo de várias sessões; o número de sessões é directamente proporcional ao tamanho do tumor. A fotocoagulação quer do tumor quer dos vasos de nutrição do mesmo revelou ser igualmente eficaz e segura, contudo, a fotocoagulação do tumor exigiu menor número de tratamentos. A resposta terapêutica é avaliada cerca de um mês depois. Este tratamento constituiu a abordagem de eleição no caso apresentado atendendo às características do tumor²⁶.
- Crioterapia em tumores de localização anterior e até 4-4,5mm⁵.
- Radioterapia em placas usada em tumores que não responderam aos tratamentos anteriormente descritos e naqueles com dimensões maiores do que 4 -4,5mm; neste caso, constituiu o tratamento consequente à fotocoagulação laser, tendo-se observado uma boa resposta a esta abordagem. Possíveis complicações deste tratamento incluem alterações na interface vitreoretiniana, neovascularização do disco óptico, microangiopatia intrarretiniana, atrofia coriorretiniana, catarata, neovascularização da íris e glaucoma²⁷.
- Cirurgia vitreoretiniana na abordagem das complicações vitreoretinianas do HCR.
- Outros tratamentos nomeadamente a utilização de fármacos anti-VEGF avaliada em pequenas séries, não mostrou ser eficaz no tratamento dos HCR, tendo apenas algum efeito na redução do líquido subretiniano sendo importante salientar que são necessários estudos com maior casuística para serem retiradas conclusões válidas^{28,29}.

Por último, a enucleação pode ser necessária em caso de globo cego doloroso secundário a complicações intratáveis como descolamentos de retina extensos que ocorrem nestes doentes tal como foi verificado no olho esquerdo frequentemente neste caso.

Os doentes com doença de VHL exigem um seguimento

oftalmológico com periodicidade mínima anual, segundo o protocolo de vigilância de Cambridge.

No caso desta doente monocular, a vigilância devida ao hemangioblastoma tratado com fotocoagulação laser inicialmente e posteriormente com radioterapia em placas exigiu um seguimento frequente no sentido de detectar novas lesões e possíveis efeitos adversos dos tratamentos assim como para avaliar e tratar as possíveis complicações de uma cavidade anoftálmica (tal como a exposição da prótese verificada neste caso), reflectindo a complexidade da abordagem oftalmológica destes doentes com VHL.

Uma equipa multidisciplinar é essencial para diagnosticar e tratar precocemente as consequências devastadoras desta condição e, assim, otimizar a qualidade de vida destes doentes.

A complexidade das manifestações oftalmológicas da doença de VHL torna esta patologia um desafio constante para o Oftalmologista.

BIBLIOGRAFIA

1. Maher ER, Iselius L, Yates J et al: von Hippel-Lindau disease: a genetic study. *J Med Genet.* 1991; 28:443-7.
2. Neumann HP, Wiestler OD: Clustering of features of von Hippel-Lindau syndrome: evidence for a complex genetic locus. *Lancet.* 1991; 337:1052-4.
3. Melmon KL, Rosen SW: Lindaus disease. *Am J Med.* 1964; 36:595-617.
4. Barontini M, Dahia P et al: VHL disease. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism.* 2010; 24:401-413
5. Singh A, Shields C et al: MAJOR REVIEW: von Hippel-Lindau Disease. *Survey of Ophthalmology.* 2001; 46:117- 141.
6. Benjamin LE, Keshet E: Conditional switching of vascular endothelial growth factor (VEGF) expression in tumors: induction of endothelial cell shedding and regression of hemangioblastoma-like vessels by VEGF withdrawal. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1997; 94:8761-6.
7. Maxwell PH, Wiesener MS, Chang GW: The tumor suppressor protein VHL targets hypoxia-inducible factors for oxygen-dependent proteolysis. *Nature.* 1999;399:271-5.
8. Hélène Dollfus H, Massin P et al: Retinal Hemangioblastoma in von Hippel-Lindau Disease: A Clinical and Molecular Study. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2002; vol. 43 (9):3067-3074.
9. Hardwig P, Robertson DM: von Hippel-Lindau disease: a familial, often lethal, multi-system phakomatosis.

- Ophthalmology. 1984; 91:263–70.
10. Moore AT, Maher ER, Rosen P, et al: Ophthalmological screening for von Hippel–Lindau disease. 1991; Eye 5:723–8.
 11. Laatikainen L, Immonen I, Summanen P: Peripheral retinal angioma like lesion and macular pucker. Am J Ophthalmol. 1989; 108:563–6.
 12. Webster AR, Maher ER, Moore AT: Clinical characteristics of ocular angiomatosis in von Hippel–Lindau disease and correlation with germline mutation. Arch Ophthalmol. 1999; 117:371–8.
 13. de Jong PT, Verkaar RJ, van de Vooren MJ et al: Twin vessels in von Hippel–Lindau disease. Am J Ophthalmol. 1988; 105:165–9
 14. Maher ER, Yates JR, Harries R et al: Clinical features and natural history of von Hippel–Lindau disease. QJM. 1990; 77:1151–63.
 15. Gass JD, Braunstein R: Sessile and exophytic capillary angiomas of the juxtapapillary retina and optic nerve head. Arch Ophthalmol. 1980; 98:1790–7.
 16. Shields JA, Shields, CL: A text and atlas. Philadelphia, WB Saunders Co. 1992; 394–398
 17. Chang JH, Spraul CW, Lynn ML et al: The two-stage mutation model in retinal hemangioblastoma. Ophthalmic Genet. 1998; 19:123–30.
 18. Webster AR, Maher ER, Moore AT: Clinical characteristics of ocular angiomatosis in von Hippel–Lindau disease and correlation with germline mutation. Arch Ophthalmol. 1999; 117:371–8.
 19. Niemela M, Lemeta S, Sainio M, et al: Hemangioblastomas of the retina: impact of von Hippel–Lindau disease. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2000; 41:1909–15.
 20. Haining WM, Zweifach PH: Fluorescein angiography in von Hippel–Lindau disease. Arch Ophthalmol. 1967; 78:475–9.
 21. Gass JD: Cavernous hemangioma of the retina. A neurooculo- cutaneous syndrome. Am J Ophthalmol. 1971; 71:799–814.
 22. Rabb MF, Gagliano DA, Teske MP: Retinal arterial macroaneurysms. Surv Ophthalmol. 1988; 33:73–96.
 23. Shields JA, Decker WL, Sanborn GE, et al: Presumed acquired retinal hemangiomas. Ophthalmology. 1983; 90:1292–300.
 24. Takahashi T, Wada H, Tani E et al: Capillary hemangioma of the optic disc. J Clin Neuroophthalmol. 1984; 4:159–62.
 25. Schmidt D, Natt E, Neumann HP: Long-term results of laser treatment for retinal angiomatosis in von Hippel–Lindau disease. Eur J Med Res. 2000; 5:47–58.
 26. Bonnet M, Garmier G, Tlouzeau S, Burtin C: [Treatment of retinal capillary angiomas of von Hippels disease]. J Fr Ophthalmol. 1984; 7:545–55
 27. Kreusel KM, Bornfeld N, Lommatzsch A, et al: Ruthenium-106 brachytherapy for peripheral retinal capillary hemangioma. Ophthalmology 105: 1386–92, 1998
 28. Wong WT, Liang KJ, Hammel K, et al. Intravitreal ranibizumab therapy for retinal capillary hemangioblastoma related to von Hippel-Landau disease. Ophthalmology. 2008; 115 (11): 1957–64.
 29. Michels Messmer E, Sutter F, et al. Intravitreal anti-VEGF therapy for capillary hemangioblastomas in von Hippel-Landau disease. Klin Monatsbl Augenheilkd. 2008; 225 (4):292–4.

O trabalho (parte) foi apresentado sob a forma de poster no 55º Congresso Português de Oftalmologia, realizado entre 6 a 8 de Dezembro de 2012, em Lisboa.

Sem qualquer interesse comercial no trabalho apresentado.

O trabalho não foi publicado anteriormente.

Os autores cedem os direitos de autor à SPO

CONTACTO

Rita Massa

Serviço de Oftalmologia

Hospital de Santo António / Centro Hospitalar do Porto

Largo Prof. Abel Salazar

4099-001 Porto

ritamassa@gmail.com