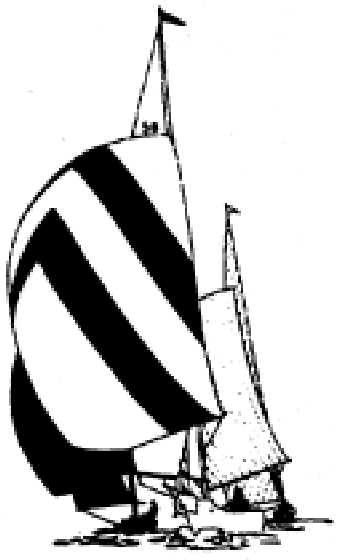
O manual sobre VHL



O que é necessário saber sobre VHL

Um manual de referência para pessoas com a Doença de Von Hippel Lindau, para as suas famílias e para apoio pessoal

Segunda edição, 1997
Actualizada em 1999
ISBN 1-929539-00-2

Prefácio

Esta informação foi compilada para ajudar pessoas com VHL, as suas famílias e outras pessoas interessadas em entender a VHL. A informação apresentada deve ser acompanhada de conversas com os médicos e outros profissionais de saúde. Não há brochura que possa substituir os contactos pessoais e conselhos individuais sobre as questões e os tratamentos.

Um dos principais objectivos é transmitir às pessoas afectadas e às suas famílias uma maior confiança no futuro. Com uma detecção a tempo e tratamento apropriado, há hoje mais esperança para as famílias com a Doença de Von Hippel Lindau do que em qualquer outra época. As investigações recentes em VHL e doenças relacionadas conduziram a melhores métodos de diagnóstico e de tratamento.

A ***VHL Family Alliance*** reconhece a importância das contribuições dos muitos colaboradores e autores para tornar possível este pequeno livro, quer membros das famílias quer médicos. O conhecimento e efectivo tratamento de VHL evoluiu rapidamente desde 1993 através da cooperação internacional, promovidos em particular pelo Simpósio de Freiburg, em 1994, sob a liderança do *Dr. Hartmut Neumann* e em Honolulu, em 1996, sob a liderança do *Dr. Edward Hsia*, *Dr. Berton Zbar* e *Dr. J. M. Lamiell*; as Conferências Anuais Pacientes/Cuidadores da *VHL Family Alliance*; e por vários extensos projectos de investigação nos Estados Unidos pelo *Dr. W. Marston Linehan*, em França pelo *Dr. Stéphane Richard*, na Alemanha pelo *Dr. Hartmut Neumann*, e no Japão pelo *Dr. Taro Shuin*. Melhoramentos significativos a este Manual foram efectuados pelo *Dr. Cornelius Lips* e a sua equipa na Holanda; pelo *Dr. Richard*, o *Grupo de Estudo Francês* e *VHL França*; e pelo *Dr. Neumann* e seus colegas na Alemanha na preparação de uma edição local do manual na sua língua. Estão disponíveis edições em várias línguas: francês, alemão, espanhol, holandês, dinamarquês, italiano e noutras línguas serão organizadas à medida que forem necessárias.

Este texto também está disponível na Internet, para consulta ou para transferência de ficheiro. Veja-se em

- `http://www.vhl.org` ou
- `http://neurosurgery.mgh.harvard.edu/vhl-fa/`

Agradecimentos ao Dr. Stephen Tatter e ao Departamento de Neurogenética do Hospital Geral do Massachusetts por fornecer este importante recurso na web e à Fundação Murray pela sua assistência para alargar este serviço.

Ao longo deste manual as palavras que possam ser novas para os leitores surgem em itálico e são brevemente explicadas. As definições desses e outros termos médicos relacionados com VHL surgem no final do manual.

Serão benvindas sugestões e comentários para futuras e melhores edições deste manual.

VHL Family Alliance

Dedicada a melhorar os diagnósticos, tratamentos e qualidade de vida dos indivíduos e famílias afectadas com VHL

171 Clinton Road, Brookline
Massachusetts 02445
(617)277-5667, (800)767-4VHL
Fax: 617-734-8233; E-mail: info@vhl.org
`http://www.vhl.org`

Tel/Fax in London: +44 (20) 7681-1796

Ajudar

uma rede internacional de grupos de ajuda familiar.

Partilhar...

pessoalmente, pelo telefone ou através da VHL Family Alliance.

Aprender...

uns com os outros e com os médicos e profissionais de saúde.

Educar...

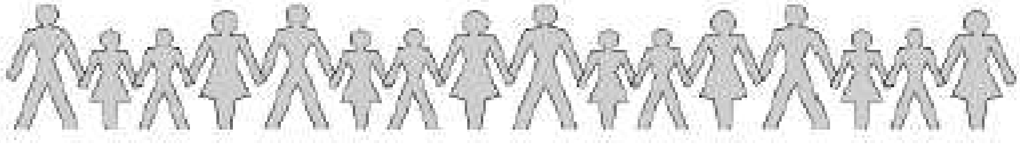
a nós mesmos, a comunidade médica e o público em geral.

Angariar...

fundos para abrir novos caminhos de lidar com VHL e tumores de tipo semelhante.

Grupos locais de ajuda familiar

Peça um contacto pessoal na sua área, ou inicie um novo grupo.



Conteúdo

[1]Os endereços electrónicos indicados podem por vezes ser alterados. Se encontrar dificuldades com algum destes endereços, tente através de um motor de busca.

Lista de Figuras

A amizade começa no momento em que alguém diz a outro alguém:
?O quê?! Também tu? Julgava que era o único.?
C. S. Lewis

Tradução espanhola, VHL Family Alliance, 1995, 1999
Edição holandesa local, Hospital Universitário, Utrecht, 1995
Edição francesa local, VHL França, 1996
Edição alemã local, *Dr. Hartmut Neumann*, 1996
Tradução portuguesa, *Dora Alves*, com a colaboração de *Dra. Maria João Bugalho*, 2002

1 O que é VHL?

A Doença de Von Hippel Lindau, ou abreviadamente VHL, é uma das mais de 7.000 doenças hereditárias conhecidas. Caracteriza-se pelo desenvolvimento de *tumores* em uma ou mais partes do corpo. Muitos destes tumores implicam o crescimento anormal de vasos sanguíneos em partes do corpo particularmente ricas em vasos.

Enquanto normalmente os vasos sanguíneos crescem em forma de árvore, nas pessoas com VHL ocorrem por vezes pequenas formações nodulares de *capilares*. Estes pequenos nódulos são chamados angiomas ou *hemangioblastomas*.

Estes angiomas constituem um problema em si mesmo e podem originar problemas em estruturas vizinhas. Por esta razão precisam de ser monitorizados por uma equipa médica.

Esta doença pode manifestar-se de forma muito diferente em cada doente. Inclusivamente numa mesma família, cada pessoa pode apresentar um ou vários dos sintomas de VHL. Dado que é impossível prever exactamente qual ou quais dos sintomas de VHL que vão ocorrer em cada pessoa, é importante estar atento a todas as possíveis complicações durante a vida do doente.

O *Dr. Eugen von Hippel*, um oftalmologista alemão, descreveu os angiomas do olho em 1893-1911. O seu nome foi originariamente utilizado apenas em associação com manifestações de VHL na *retina*.

O *Dr. Arvid Lindau*, um patologista sueco, descreveu pela primeira vez os angiomas no cerebelo e na espinal medula em 1926. A sua descrição incluía uma compilação sistemática de todos casos clínicos publicados, incluindo os de Von Hippel, e descrevia alterações em diferentes órgãos abdominais. O seu nome é geralmente associado às manifestações de VHL no sistema nervoso central.

A Doença de Von Hippel Lindau (VHL) é diferente da maioria das outras doenças porque não apresenta um único sintoma inicial, pois não ocorre exclusivamente num único órgão do corpo, e nem sempre ocorre numa faixa etária em particular. Geralmente a doença é hereditária, mas os problemas de saúde das famílias afectadas e as especialidades dos médicos assistentes são tão variados que a causa comum pode não ser reconhecida. Além do mais, o aspecto e a gravidade da doença são tão variáveis que vários membros de uma família podem apresentar uma anomalia sem consequências enquanto outros uma grave doença.

Com vigilância cuidada, detecção a tempo e tratamentos apropriados, as consequências mais gravosas deste *gene* podem ser reduzidas em grande medida, ou em certos casos inteiramente prevenidas.

1.1 Angiomas, Hemangioblastomas, Quistos e Tumores

Os angiomas podem surgir em várias partes do corpo. A pressão que exercem pode por si provocar sintomas. Os angiomas no cérebro ou na espinal medula, por exemplo, são chamados hemangioblastomas. Podem pressionar um nervo ou tecido encefálico circundante e causar sintomas como dores de cabeça, problemas de equilíbrio ao andar ou fraqueza nos braços e nas pernas.

Conforme o angioma cresce, as paredes dos vasos sanguíneos podem debilitar-se até romperem e provocar um derrame de sangue que pode causar danos aos tecidos próximos. Os derrames de sangue ou fluídos dos angiomas na retina, por exemplo, podem interferir com a visão. Uma detecção a tempo, com cuidadosa monitorização do olho, e o tratamento quando necessário, são muito importantes para manter uma visão saudável.

Em volta dos angiomas podem desenvolver-se *quistos*. Os quistos são bolsas cheias de fluídos que podem condicionar sintomas por exercerem pressão localmente ou criarem um bloqueio.

Alguns doentes do sexo masculino podem apresentar quistos no saco escrotal. Este tumores são quase sempre *benignos*, mas devem ser examinados por um *urologista*.

Quistos e tumores podem também aparecer nos *rins*, *pâncreas* e *glândulas supra-renais*. Normalmente estes quistos não originam sintomas, mas devem ser monitorizados para detecção de alterações. Tumores nas glândulas supra-renais podem manifestar-se por tensão arterial elevada. Alguns destes tumores são benignos, enquanto outros são malignos. Uma detecção precoce e monitorização cuidadosa podem em regra ser feitas com o uso de tomografia axial computadorizada (TAC), ressonância magnética nuclear (RMN) ou ecografia. (Figura 1)

> Eu explico o que se está a passar, como funciona e o que se tenta diagnosticar, e o que pode acontecer se não for diagnosticado. Educo o doente nesse sentido, mas também afasto a incerteza. A incerteza é a pior doença. O medo do desconhecido pode ser realmente destabilizador. *Dr. Thomas Delbanco*, Beth Israel Hospital, citado em *Bill Boyers, Healing and the Mind*, Doubleday Books, New York, 1993, p. 18.

1.2 Como se pode herdar VHL?

A doença de Von Hippel Lindau é causada por uma alteração no gene conhecido como o gene VHL. Este gene alterado pode ser de transmissão familiar, seguindo um padrão de transmissão dominante, isto é, em que uma cópia do gene alterado é suficiente para provocar a doença. Cada criança recebe um gene, de cada par, de cada progenitor. Se um dos progenitores tem a alteração (*mutação*) no gene, os filhos têm uma probabilidade de 50 % de herdar esse gene e por conseguinte, de manifestar a doença[2]. O mesmo se passa % com os irmãos ou irmãs de pessoas afectadas os quais têm um risco também de 50 % de ter VHL. Quem tenha um tio, primo ou avô com VHL terá também algum risco. Uma cópia do gene alterado é suficiente para provocar a doença. A VHL é às vezes referida como uma característica *autossómica* dominante, significando que não se limita a um sexo, pode ocorrer quer em homens quer em mulheres. (Figura 2)

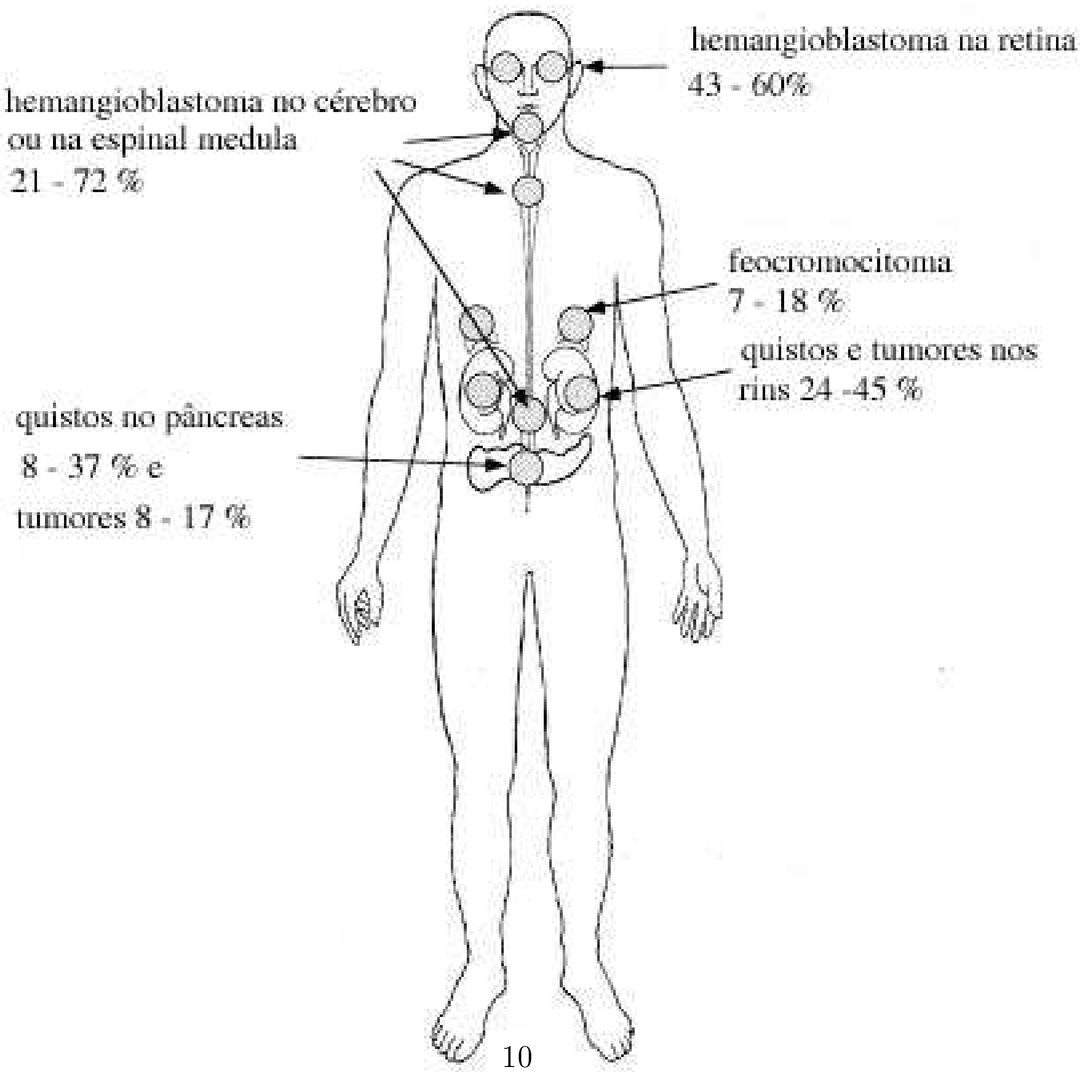
O único modo de determinar com segurança se algum familiar de uma pessoa afectada tem ou não o gene VHL é através de um teste ao ADN[3]. Mesmo em pessoas com o gene

[2] Não significa que em cada duas crianças uma terá VHL e outra não, é antes como atirar uma moeda ao ar para cada uma delas. Há casos de 5 filhos em que nenhum herdou a doença e casos de 5 filhos em que apenas um escapou ao gene VHL. (Nota da Tradutora)

[3] Ver mais à frente a Secção 3.2, sobre a investigação genética e VHL.

Figura 1: As principais lesões de VHL e a sua frequência
Os doentes de VHL normalmente apresentam um ou mais dos tumores mencionados. A frequência varia consoante as famílias e as estatísticas de grupos étnicos particulares podem diferir imenso por esta razão: as famílias francesas mostram mais disposição para lesões do Sistema Nervoso Central, as famílias alemãs são mais propensas a feocromocitomas e as famílias japonesas estão mais sujeitas a tumores nos rins. Os dados aqui apresentados foram compilados pelo Instituto Nacional de Saúde Americano tendo por base um grande número de doentes internacionalmente. Figura do *Grupo de Estudo Francês de VHL.*

Hemangioblastoma no cérebro e espinal medula	21 – 72 %
Hemangioblastoma na retina	43-60 %
Quistos no pâncreas	8 – 37 %
Tumores no pâncreas	8 – 17 %
Feocromocitoma	7 – 18 %
Quistos e tumores nos rins	24 – 45 %

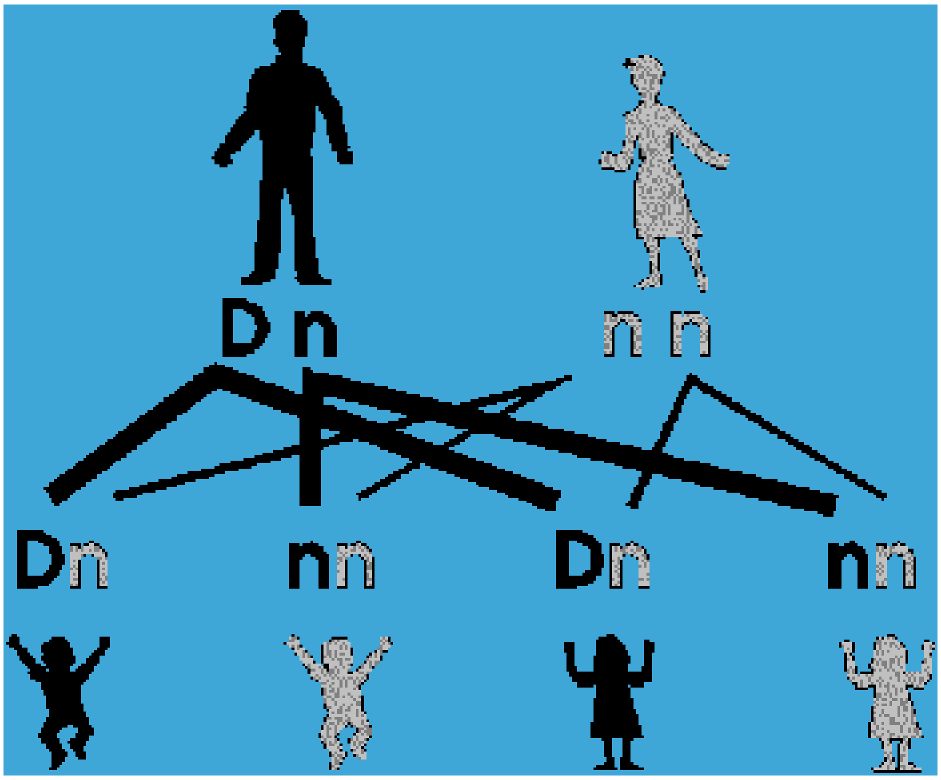


VHL alterado, há uma grande variação na idade em que angiomas e outros tumores de VHL começam a surgir, bem como o órgão em que surgem e a gravidade da situação. Cada pessoa é um caso diferente.

A brochura *A árvore de saúde familiar*, publicada pela *VHL Family Alliance*, discute a *genética* do VHL com grande pormenor, e explica como compilar a informação da história familiar pode ser de grande ajuda para a equipa médica. A informação da história familiar é importante para estimar o risco individual e para auxiliar a investigação sobre VHL.

Figura 2: Transmissão de um gene dominante

Cada criança recebe um gene, de cada par, de cada progenitor. Se um dos progenitores tiver um gene Dominante (D), cada criança tem 50 % de hipóteses de herdar essa predisposição. O gene dominante sobrepõe-se o seu par normal (n). O gene dominante pode ser herdado por crianças do sexo masculino ou feminino, vindo da mãe ou do pai.



1.3 Detecção precoce

Dado as manifestações de VHL serem tão variadas, não há um conjunto de sintomas característicos. Cada manifestação possível da doença tem sua forma de diagnóstico e avaliação correspondente.

É importante que quem possua um histórico familiar de VHL o relate ao médico assistente, ou ao pediatra dos filhos, e faça o rastreio precocemente, antes do aparecimento de qualquer sintoma. Muitas das *lesões* de VHL são simples de tratar enquanto pequenas. Convém acordar com o médico o melhor momento para efectuar o rastreio e o calendário de visitas regulares. É geralmente recomendado iniciar uma vigilância médica regular para crianças em risco entre os 3 e os 6 anos, especialmente exames ao fundo do olho, e informar o pediatra assistente da história familiar de VHL. Podem tomar como apoio o *Guia de exames sugeridos* incluído na Secção 5, de *referências*.

Normalmente, em algum momento, todas as pessoas se questionam se será melhor não saber talvez se não se efectuar um exame, tudo corra pelo melhor... E durante alguns anos, isso pode até parecer verdade. Mas algumas das complicações de VHL são sub-reptícias podem até nem provocar sintomas até o problema ter evoluídos para um nível crítico. É um pouco como não fazer a manutenção de uma casa ou de um automóvel pode ser gratificante durante algum tempo, mas quando se dá conta os custos de recuperação são bem mais elevados. **Há evidências claras e documentadas de manutenção de um melhor estado de saúde usando as técnicas de diagnóstico médico com sabedoria e atenção.**

A detecção de indivíduos afectados por análise de ADN por uma amostra de sangue é possível para mais de 80 % das famílias com VHL. O grau de segurança do teste e a aplicabilidade em mais famílias está a aumentar rapidamente. Se for possível realizar este teste, poderá determinar quais dos membros da família necessitarão de ser vigiados com cuidado e quais podem estar certos de não ter o gene VHL alterado. Neste caso, não precisarão de mais exames e não transmitirão o gene alterado à sua descendência.

No caso de ser um portador do gene VHL, ou se o estudo genético ainda não foi aplicado à sua família, necessitará de continuar com vigilância médica regular. O facto de um exame clínico ser negativo não significa que a pessoa não sofra de VHL, uma vez que a primeira manifestação de VHL pode surgir muitos anos depois. Ocasionalmente uma pessoa pode ser afectada tão ligeiramente que pareça que a VHL saltou uma geração. Já aconteceu diagnosticar-se VHL pela primeira vez num indivíduo de 80 anos, por os seus filhos ou netos terem desenvolvido tumores de VHL.

Mesmo que só um dos sintomas de VHL surja, e mesmo não havendo registo familiar de VHL, deve considerar-se um diagnóstico de VHL e uma avaliação com diagnóstico completo deve ser efectuado noutras partes do corpo. É possível uma pessoa ser a primeira da família com VHL.

Dependendo do que os exames revelem, o médico determinará a que sintomas específicos a pessoa deve prestar atenção. Obviamente, caso ocorram problemas de visão, vómitos, dores de cabeça, fraqueza progressiva dos braços e das pernas ou dor localizada persistente durante 1 ou 2 dias, deve ser consultado um médico.

Uma vez diagnosticado VHL em alguma parte do corpo, é muito importante realizar um exame exaustivo para detectar outras possíveis manifestações da doença noutras partes do corpo e regressar para novos exames de controlo com a periodicidade recomendada pela equipa médica.

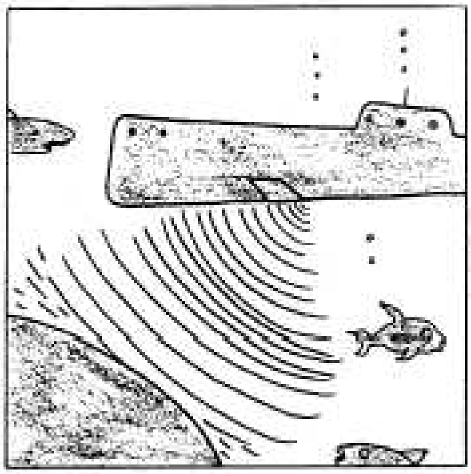
1.4 Recomendações gerais para rastreio

A equipa médica assistente irá acordar com o doente um programa de vigilância adequado para ele e sua família. Geralmente recomenda-se começar os exames preventivos aos seis anos de idade nas crianças com risco de VHL, ou mesmo antes, utilizando métodos não dolorosos e que não envolvam radiações ou contrastes: um exame completo ao olho, um exame físico completo incluindo medição da tensão arterial e exame neurológico. Exames ao cérebro, ecografias ao abdómen e colecta de urina de 24 horas normalmente só são aconselhados na idade de 10 a 12 anos, ou antes se os sintomas ou sinais o indicarem (Figura 3).

Inclui-se neste manual um *Calendário Recomendado* 4.4 para lembrar as recomendações médicas sobre exames, os intervalos aconselhados entre as repetições dos exames e a data dos exames marcados.

Inclui-se ainda a sugestão de uma rotina de exames e tratamentos, um *Guia de exames sugeridos* 5.1.

Figura 3: Exames com ultra-sons (Ecografias)
Um exame com ultra-som funciona como um radar de um submarino. São enviada ondas de sons para que o computador analise a reflexão do som e calcule a profundidade e densidade do tecido que reflecte o som. Ilustração de *Vincent Giovannucci*, O. D.. Auburn, Massachusetts.



A minha família está convencida que nunca se deve ir sozinho às consultas médicas. Se as notícias forem difíceis de ouvir, o cérebro deixa de ouvir em determinado momento e não aceita mais informação. Ajuda se houver mais alguém a ouvir, de preferência alguém não afectado e que tome notas. Se for sozinho, leve um gravador. Ficará admirado quando repetir a audição no dia seguinte. *Darlene Y.*, Massachusetts.

Na terminologia britânica, os doentes são referidos como sofredores (*sufferers*).
Gostaríamos de alterar a terminologia britânica.
Não somos sofredores, mas sobreviventes.
Não somos vítimas, mas veteranos.

Assim como os profissionais detêm a experiência e os conhecimentos necessários de que precisamos e que respeitamos, também nós detemos uma experiência que merece ser respeitada. Juntamente com os médicos e os investigadores, venceremos a nossa cruzada de melhorar diagnósticos, tratamento e qualidade de vida para pessoas com von Hippel-Lindau. Trabalhamos para encontrar uma cura, mas uma cura demorará provavelmente décadas. Entretanto, procuramos melhores condições de vida e faremos o possível por nos ajudar mutuamente através desta experiência. *Joyce Graff*, Presidente e Co-fundadora da VHL Family Alliance

2 Manifestações possíveis de VHL...

2.1 VHL na retina

Quando se formam angiomas nos capilares da retina, tecnicamente chamados hemangioblastomas, começam por ser extremamente pequenos e de difícil detecção. Os próprios capilares são da grossura dos eritrócitos (glóbulos vermelhos), uma das células que compõe o sangue.

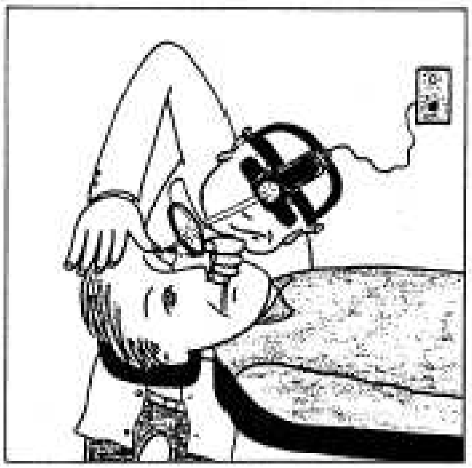
Quando se formam, normalmente crescem em redor do equador ou na periferia do fundo ocular, longe da área de visão central. Ao contrário do equador desenhado em redor do globo terrestre, o equador do olho é vertical. De pé, imagine um círculo em volta do olho que passa pela sobrancelha e nariz. Esse círculo, assim desenhado, define o equador do olho. Para ver esta área, o oftalmologista tem que dilatar o olho, utilizar poderosíssimas lentes e olhar por ângulos laterais. Não é um exame ocular de rotina (Figura 4). Se há VHL na família, é necessário informar o oftalmologista para que efectue um exame detalhado e procure quaisquer pequenos angiomas para que possam ser tratados em estádios iniciais. Será necessária uma visita a um especialista da retina.

Enquanto um *optometrista* (técnico de optometria) pode pesquisar lesões maiores, o seu equipamento não é suficiente para encontrar lesões num estádio inicial de desenvolvimento como desejável para preservar a visão. São vivamente recomendadas consultas anuais num oftalmologista.

Nem todos os oftalmologistas e optometristas estão familiarizados com doenças raras, como esta. Deve procurar-se um profissional desta área que esteja familiarizado com a VHL e qualificado para proceder a um exame minucioso do fundo e da periferia do fundo ocular através de oftalmoscopia indirecta.

O objectivo do tratamento será manter o angioma tão pequeno que não afecte a visão. Os tratamentos serão normalmente com *laser* (uma pequena cirurgia) ou por *crioterapia* (terapia pelo frio, congelamento) e são normalmente possíveis num oftalmologista com o equipamento adequado. Em ambos os casos, tentarão prevenir o crescimento do angioma para não afectar a visão.

Figura 4: Oftalmologista explorando o equador do olho
Ilustração de *Vincent Giovannucci*, O. D.. Auburn, Massachusetts.



2.2 VHL no cérebro e na espinal medula

Angiomas no encéfalo e na espinal medula são também denominados hemangioblastomas. Uma cavidade na espinal medula é denominado *seringomielia*. Quando ocorre um hemangioblastoma normalmente só será tratado quando surgirem sintomas, a menos que cresça rapidamente. Com consultas regulares a um *neurologista*, com a periodicidade indicada pela equipa médica, os primeiros sintomas poderão ser detectados e aí exigir exames mais completos normalmente com recurso a TAC ou RM. Os primeiros sinais ou sintomas podem incluir dores nas costas, dores de cabeça, torpor ou adormecimento de partes do corpo, tonturas e fraqueza ou dores nos braços e nas pernas.

Tente encarar isto como tendo um sinal volumoso no interior do corpo. Não há qualquer problema em ter um sinal, a não ser que comece a incomodar. E nestas áreas delicadas, em que não há espaço extra, o problema nem é tanto o sinal, mas a pressão que a sua existência provoca no cérebro ou nos nervos periféricos. É essa pressão ou bloqueio do fluxo normal do líquor cefalo-raquidiano que causa os sintomas. Ao mesmo tempo, há sempre algum risco nas cirurgias para remover lesões do cérebro ou da espinal medula, pelo que os riscos e as vantagens deverão ser cuidadosamente ponderadas. A intervenção cirúrgica só é normalmente aconselhada quando surgem sintomas, mas antes de estes se tornarem demasiado severos.

Estão a ser tentados novos tratamentos. Ocasionalmente poderá ser recomendado um tratamento pouco invasivo no estádio inicial para parar o crescimento do tumor e evitar que se forme um quisto. O objectivo, tal como no olho, é manter a *lesão* suficientemente pequena para não causar problemas. A cirurgia estereotáctica, às vezes denominada *gamma* *knife*, é um tipo de tratamento que não requer abrir a pele[4]. São usados feixes de radiações com diferentes orientações (cerca de 201 ângulos) de modo a atingir alvos específicos em altas doses poupando os tecidos normais. Alguns centros médicos utilizam a cirurgia estereotáctica como forma de restringir o aumento dos tumores de VHL no encéfalo. Pode discutir-se a questão com a equipa médica porque nem em todos os casos é adequado. A aproximação a um hemangioblastoma no cérebro ou na medula deverá ser cuidadosamente analisada com um neurocirurgião conhecedor da VHL[5].

Nenhum dos tratamentos é sempre o indicado. Depende do tumor em questão, da sua posição e tamanho e dos riscos associados a cada abordagem. É importante entender completamente as opções e trabalhar com a equipa médica para chegar à melhor solução. Não se iniba de pedir segundas opiniões. Os hemangioblastomas são tumores muito raros, de VHL ou não, e poucos cirurgiões detêm grande experiência com eles. É útil para si e também para o neurocirurgião auscultar várias opiniões sobre a melhor abordagem ao problema.

2.3 Alterações de audição e VHL

Se alguém numa família acusar alterações na audição, é fazer um exame *audiométrico* para determinar a natureza e extensão da perda de audição. Além disso, deve ser feita uma ressonância magnética nuclear (RM) ao canal auditivo interno para a detecção de um possível tumor do *saco endolinfático* (Figura 5). Este tumor de VHL embora seja raro, pode ser mais prevalente porque é de diagnóstico difícil e geralmente não causa problemas mais graves. Há referências a perturbações na audição que vão desde variações subtis na textura da audição até perdas profundas.

No caso de diagnóstico confirmado de tumor do saco endolinfático (ELST), por favor informem o arquivo de investigação da *VHL Family Alliance* para melhorar o conhecimento geral. Nesta altura, ainda se encontram em estudo as recomendações para o momento e a forma de intervenção, de forma a manter a audição. Neurocirurgiões, neuro-otologistas ou especialistas do ouvido, nariz e garganta (otorrinolaringologistas ou ENT) esclarecidos sobre ELST poderão avaliar e fazer recomendações.

Quando é necessária cirurgia e a audição pode ser afectada, é importante que o cirurgião desenvolva todos os esforços para preservar o nervo auditivo de modo a preservar ou restaurar a audição através de técnicas como implantes cocleares ou do tronco cerebral (ABI Auditory Brainstem Implant).

2.4 VHL e a saúde reprodutiva

Os doentes de VHL devem seguir as medidas de prevenção do cancro e de auto-vigilância recomendadas a todos. O diagnóstico de VHL não elimina a possibilidade de ser afectado/a por outras doenças da população em geral. Deve seguir-se a rotina de exames normal para exame do peito e dos testículos e cuidar da saúde reprodutiva.

[4]Cirurgia por radiofrequência ou radio-cirurgia. (Nota da Tradutora)

[5]Ver a secção sobre cirurgia estereotáctica na Secção 5.

Saco endolinfático

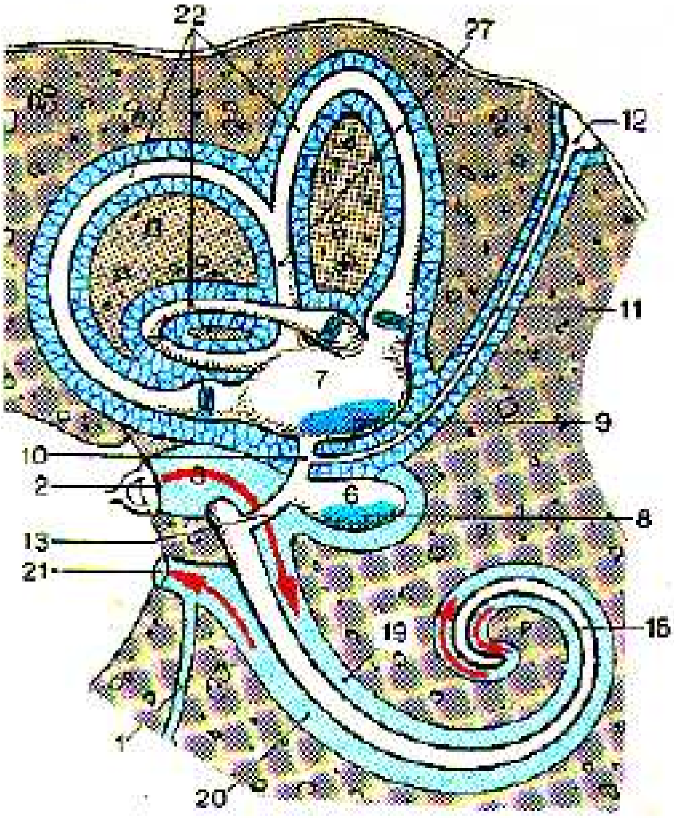


Figura 5: Saco endolinfático

O ducto endolinfático (11) segue desde o ouvido interno para a superfície posterior do rochedo (osso petroso) e termina abaixo da duramater no limite do cérebro como expansão plana, o saco endolinfático (12). Ilustração de *Gerhard Spitzer*, como publicado no *Color Atlas and Textbook of Human Anatomy*, 3:319, de *Kahle, H. Leonhardt* e *W. Platzer* (Georg Thieme Publishers, Stuttgart, 1976, 1978).

Há uma ocorrência que está associada com VHL: podem surgir cistoadenomas no *epidídimo* em 50 % dos homens em algumas famílias com VHL. Nas mulheres podem surgir cistoadenomas no *ligamento largo* perto das *trompas de Falópio*, o equivalente feminino do epidídimo. Na maior parte dos casos ambas as ocorrências são inofensivas, mas podem ser dolorosas.

2.4.1 Para homens

O epidídimo é um pequeno ducto contornado que fica por trás do testículo, no escroto, na base do canal deferente, condutor do esperma do testículo até à glândula prostática. O epidídimo é tão longo como o testículo, em forma de C achatado junto a um lado do testículo. É um sistema tubular complexo que junta o esperma e o acumula até ser necessário. É um pouco como o tubo no interior do aparelho de ar condicionado, onde tem lugar a condensação (Figura 6). Depois de ter sido armazenado no epidídimo, o esperma avança através do canal deferente até à próstata, onde se mistura com o sémen originário das vesículas seminais e move-se pela próstata até à uretra durante a ejaculação.

Em cerca de um quarto da população masculina é possível encontrar-se um pequeno número de quistos no epidídimo. Não são motivo de preocupação e não costumam ser particularmente notórios. Contudo, um específico tipo de quistos é sugestivo de VHL. Um cistoadenoma é um *tumor benigno* com um ou mais quistos dentro, com uma densidade maior do que um simples quisto. Os cistoadenomas papilares no epidídimo são raros na população em geral. Estes quistos podem surgir num ou em ambos os testículos. Quando surgem em ambos, correspondem quase sempre a um diagnóstico de VHL. Variam em tamanho de 1 a 5 centímetros. O homem pode sentir como que umas areias no escroto, mas normalmente não causam dores nem aumentam de tamanho.

Podem surgir durante a adolescência ou mais tardiamente. Podem até surgir pela primeira vez aos 40 anos. Podem ser removidos se se tornarem incomodativos numa intervenção semelhante à vasectomia e podem resultar em incapacidade na libertação do esperma no lado operado.

Isto não interfere com a função sexual. Na maior parte dos casos o único problema associado ao cistoadenoma é a preocupação menor de saber que está lá. Ocasionalmente, dependendo da posição, os cistoadenomas podem bloquear a passagem do esperma e causar infertilidade. Mas é uma ocorrência rara. Se o cistoadenoma for doloroso, deve ser consultado um médico, uma vez que em casos extremos podem inflamar e romper.

2.4.2 Para mulheres

Tumores correspondentes podem surgir nas mulheres como cistoadenomas no ligamento largo perto das trompas de Falópio. Este ligamento largo é um tecido pragueado que cobre o útero, as trompas de Falópio e os ovários.

São muito comuns quistos nesta área na população feminina. Porém, se for encontrado um tumor fora do comum nesta zona, a possibilidade de se tratar de cistoadenoma associado com VHL deve ser ponderada. Será bom comunicar os tumores do grande li-

Figura 6: Epidídimo
À esquerda, um corte sectorial do testículo e do epidídimo. À direita, os sistema tubular dos testículos e do epidídimo.Ilustração de *Gerhard Spitzer*, segundo *Rauber-Kopsch*, de *Kahle et al.*, *Color Atlas*, 2:261.

gamento ou das trompas de Falópio ao arquivo de investigação da *VHL Family Alliance*, para melhorar a base de dados. Até se saber mais sobre este tumor sugestivo de VHL, os anatomopatologistas podem designá-los por tumores papilares de baixo potencial de malignidade.

2.4.3 Gravidez e VHL

As mulheres com VHL devem ter especiais precauções com a gravidez. Ainda não há provas suficientes, mas os mais recentes resultados de investigação parecem indicar que a gravidez não promove o crescimento dos tumores, embora também não impeça o seu crescimento. Qualquer alteração no corpo pode dissimular os sintomas e indícios de um tumor, por isso se torna tão importante o conhecimento da condição física anterior a essas alterações.

Para quem pense engravidar, é importante fazer um *check up* completo. Identificar algum tumor que possa já existir. Aconselhar-se com o seu médico à cerca do que pode acontecer com o tumor durante uma gravidez. Uma vez que é preferível não realizar exames com radiações durante a gravidez porque apresentam riscos para o bebé, é necessário realizar esses exames previamente e conhecer os factores de risco. Espera-se que o tumor não evolua, mas no caso de isso acontecer:

- quais os sintomas a estar atenta?
- quais as consequências possíveis na saúde da mãe?

- como afectará o feto?

Em particular, convém ser exaustivo na pesquisa do *feocromocitoma* (feo). É muito importante fazê-lo antes de planear uma gravidez, ou então logo que se saiba da gravidez, ou ainda antes do possível nascimento.

Há que analisar todos os factores de risco com o futuro pai antes de tomar qualquer decisão. Porque deve ser uma decisão conjunta. A mãe pode querer arriscar, mas o companheiro não estar disposto a que a sua companheira corra esse risco. É preferível discutir a questão previamente do que viver com a raiva ou culpa que pode surgir se se envolverem sem pensar numa situação que apresenta riscos.

Se já se encontra grávida, deve dizer ao obstetra e colocá-lo em contacto com os outros elementos da equipa médica que seguem o seu caso. Esteja atenta aos sintomas e relate-os ao seu médico. Vómitos e dores de cabeça devem ser seguidos mais atentamente nestes casos, porque podem ser *sinal* de tumores no cérebro ou na medula. Não os ignore ou menospreze, em especial se forem excessivos ou persistentes. Um pequeno enjoo matinal será normal e as náuseas são variáveis numa gravidez, mas deve sempre dar conta à equipa médica para que apurem se há razões para alarme. Não entre em pânico, fale com os seus médicos.

E cerca de 2 ou 3 meses depois do nascimento, faça um novo *check up* para avaliar as alterações.

2.4.4 VHL nas glândulas supra-renais

As glândulas supra-renais têm uma dimensão de 3 x 2 x 2 cm e situam-se no cimo de cada um dos rins (Figura 7). A VHL pode estar associado com um tipo de tumor nas glândulas supra-renais chamado feocromocitoma ou *feo*. Estes tumores surgem mais frequentemente numas famílias do que noutras. Nas famílias em que as supra-renais ficam afectadas, é mais comum. Raramente são malignos na VHL (menos de 1 %). Com uma detecção precoce, não são difíceis de tratar, mas são potencialmente letais se não diagnosticados por causa dos danos que provocam no sistema vascular e por condicionarem subidas da tensão sanguínea em situações de *stress*, tais como durante cirurgias, acidentes ou durante o parto.

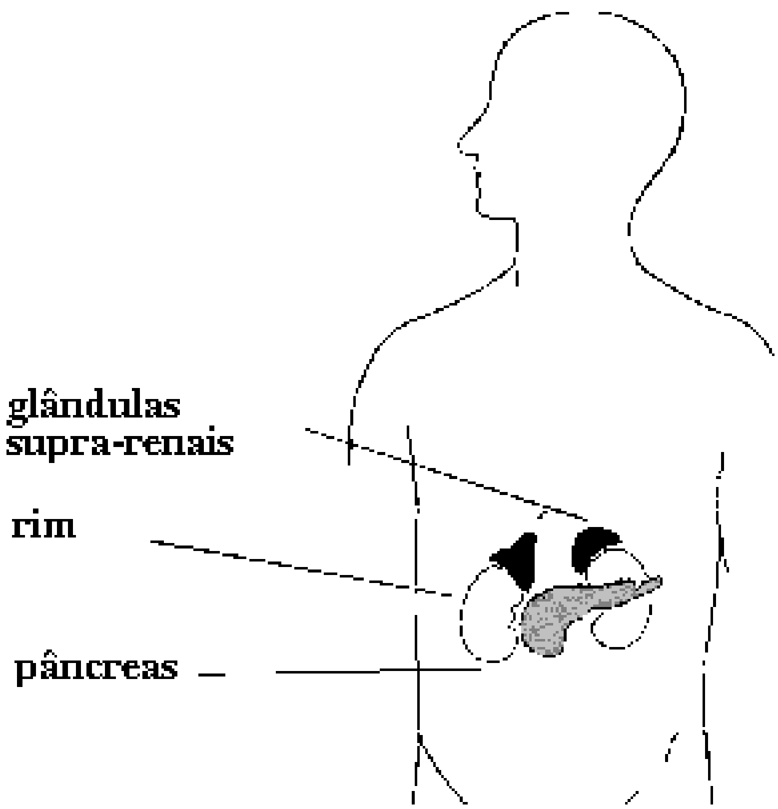
O feocromocitoma produz as chamadas *hormonas do stress* (adrenalina e noradrenalina) que o corpo utiliza para obter energia e força numa emergência. O que acontece é que é segregada uma quantidade excessiva destas hormonas para a corrente sanguínea. O primeiro sintoma é a subida ou oscilações na tensão arterial. A subida da tensão arterial condiciona uma sobrecarga para o coração e sistema vascular podendo causar um ataque cardíaco ou uma trombose. Os doentes têm relatado também dores de cabeça, aumento de suores frios, batida cardíaca irregular ou muito rápida, ou como que a sensação de um ataque de pânico, medo ou raiva.

As últimas investigações indicam que os tumores nas glândulas supra-renais são quatro vezes mais frequentes na população com VHL do que anteriormente se julgou e as tradicionais análises ao sangue e à urina são insuficientes para detectar muitos dos feocromocitomas. Se for necessária informação complementar ou se houver sintomas mas as análises não o indicarem, pode-se efectuar uma ressonância magnética (RM) ou *gamagrafia corporal com MIBG*[6]. É particularmente importante verificá-lo antes de uma intervenção cirúrgica, gravidez ou parto. Para prevenir complicações será necessário bloquear o efeito das *hormonas do stress* com medicação, pelo menos 7 dias antes dessa intervenção.

A fiabilidade das análises de urina e de sangue para o feocromocitoma será em grande parte determinado pela cooperação da pessoa em causa no cumprimento das instruções fornecidas, uma vez que a presença de determinados químicos na corrente sanguínea incluindo chocolate, fruta, nicotina e cafeína! pode afectar a exactidão da análise. Neste Manual pode encontrar essas indicações na secção 5.3.

Nos últimos anos, tem-se vindo a utilizar a cirurgia *laparoscópica*. Convém analisar com a equipa médica se será o método adequado no caso em apreço.

Figura 7: Rins, pâncreas e glândulas supra-renais
A figura mostra a posição relativa destes órgãos.



[6]Radio-isótopos ou cintilografia corporal. (Nota da Tradutora)

2.4.5 VHL nos rins

Os rins são órgãos de cerca de 12 cm de comprimento na cavidade abdominal (Figura 7). A VHL nos rins pode causar quistos ou tumores. É comum na população adulta em geral surgir ocasionalmente um quisto nos rins. Na VHL os quistos surgem normalmente múltiplos, mas a sua presença (seja um ou mais) não significa um problema em si mesmo. Podem também formar-se tumores nos rins, chamados *hipernefroma* ou carcinoma de células renais (RCC).

Genericamente não existem sinais físicos específicos que permitam adivinhar os problemas por antecipação. É criticamente importante começar a vigiar os rins muito antes de haver sintomas físicos óbvios porque os rins continuam a funcionar enquanto já se estão a processar essas alterações estruturais, sem sintomas físicos.

Pense na questão como se tivesse uma verruga na pele, com a diferença que não é possível ver quando está a crescer. Enquanto se mantém muito pequena, não há razão para alarme; mas se começa a crescer ou muda de características de forma suspeita, então o médico indicará quando deve ser removida.

De modo similar, se um tumor no rim é já bastante grande quando se detecta, se sofre alterações de forma, ou se o tamanho ou padrão de crescimento se tornam suspeitos, o médico recomendará a sua remoção. No entanto, nem todos os tumores do rim exigem cirurgia imediata; tendo em conta características tais como densidade, tamanho, forma e localização, o médico recomendará um tempo de espera para repetir os exames ou para efectuar a remoção cirúrgica (a remoção do tumor). Comparado com o carcinoma renal esporádico (cancro do rim) que ocorre na população em geral, os tumores de VHL do rim evoluem mais lentamente e de forma menos expansiva. Desde que se saiba que uma pessoa com VHL está em risco de ter RCC, o tumor poderá ser descoberto num estádio muito inicial de crescimento.

As opiniões não são unânimes quanto a saber qual será o momento certo para operar, mas aceita-se genericamente a seguinte aproximação: com VHL, o doente com tumores no rim pode apresentar um quadro típico de uma série de tumores em ambos os rins no decurso de várias décadas. Não seria sensato operar cada pequeno tumor que se forme, porque acarretaria um sem número de cirurgias para a pessoa, e em especial para um pequeno órgão, suportar. O objectivo a prosseguir é manter o rim do doente a funcionar durante toda a vida, restringir o número de intervenções ao mínimo e ainda assim remover os tumores antes que se tornem metastáticos ou invasivos. A parte mais complicada é escolher o momento exacto para operar nem cedo demais, nem tarde demais.

O objectivo é seguir a progressão das células desde um estádio inofensivo acompanhando a sua evolução, detectando o momento antes de se tornarem invasoras. Será como imaginarmos um relvado com ervas daninhas como os dentes-de-leão, que começam por pequenos botões, e evoluem para bonitas flores amarelas, depois brancas, e de um dia para o outro as sementes espalhadas pelo vento cobrirão todo o relvado. Se se cortarem as pequenas flores enquanto amarelas, as sementes ainda não amadureceram e não se espalham. É esse o ponto que se pretende determinar. Os investigadores de cancro definiram também diferentes estádios de maturação para a célula neoplásica antes que atinja o potencial de metastizar.

Seria muito útil se houvesse uma análise simples ao sangue ou à urina para vigiar a progressão da célula, mas ainda não existe essa possibilidade. Porém, a pesquisa clínica já demonstrou que o tamanho dos tumores sólidos é um indicador imperfeito mas relativamente fiável do seu progresso.

As biópsias não são necessárias nestes casos, uma vez que com um diagnóstico de VHL já se sabe o que a sua estrutura encerra quase de certeza. Haverá células cancerosas mesmo nos mais pequenos tumores. A questão que se põe é apenas qual será o seu nível de progressão.

A existência de quistos não é considerada causa suficiente para operar. Haverá uma pequena semente de um tumor na parede do quisto e será importante vigiar o tamanho desse tumor, não do quisto em si mesmo.

As recomendações do Simpósio de Freiburg (1994) indicam que se deve operar apenas quando o maior tumor alcançar os 3 cm de tamanho. Esta recomendação foi verificada por um centro de estudo com o *Dr. Andrew Novick* (Steinbach, 1995) e todas as equipas mundiais de estudo de VHL concordam com esta linha de acção. Os estudos do *Dr. Neumann*, na Alemanha (1996), mostram que, entre os doentes por eles estudados, as metástases só surgiam quando os tumores tinham mais de 7 cm de tamanho. Daí que recomende operar quando o maior tumor alcançar os 4 - 5 cm.

Ao vigiar os rins, a equipa médica avaliará se nesse caso são quistos ou tumores sólidos. Serão necessários exames como ecografia, tomografia axial computorizada (TAC) ou ressonância magnética (RM). Os médicos apreciarão a densidade dos tecidos, a posição dos tumores, seu tamanho e progressão de crescimento. Cada um deste métodos de diagnóstico fornece uma informação diferente. Dependendo de onde estão localizados e do passado médico da pessoa, os médicos recomendarão os métodos que possam fornecer a informação mais detalhada com o menor risco.

É importante entender que por maior detalhe que se deseje definir, aquilo que o médico tenta determinar, e no que o próprio doente deve colaborar, é o momento certo para intervir com tratamento. Não hesite em pedir uma segunda opinião. A distinção entre um quisto e um tumor pode ser discutível, dependendo da acuidade da imagem ou da experiência do radiologista em tumores de VHL. A experiência tem demonstrado que mesmo entre especialistas podem surgir diferentes opiniões. É uma área em que a perspectiva de médicos com uma experiência significativa em VHL pode fazer muita diferença. E as películas podem facilmente ser enviadas para consultórios distantes mesmo noutro país.

A decisão de quando operar e qual a extensão da intervenção deve ser tomada pela equipa no seu conjunto, incluindo o doente, com clareza na informação. Todos os pontos de vista, localização do tumor, o estado de saúde do doente e mesmo o seu desejo de se ver livre do tumor devem ser considerados.

Nos casos de remoção do rim já remanescente, deve assegurar-se a possibilidade do doente se tornar num bom candidato a transplante renal. Os tumores de VHL crescem em resultado de defeitos nas células do próprio rim. Uma vez que o novo rim tem a estrutura genética do doador e duas cópias perfeitas do gene VHL, não haverá então risco de futuros tumores de VHL.

2.4.6 VHL no pâncreas

O pâncreas é um órgão que se estende da esquerda para a direita na parte superior do abdómen, ficando imediatamente atrás e junto do estômago e do intestino delgado (Figura 7). É formado por dois componentes glandulares: um exócrino e outro endócrino. O exócrino produz secreções essenciais à digestão, que seguem pelo ducto pancreático juntamente com a bílis, produzida pelo fígado, para a parte superior do tubo digestivo (duodeno). O componente endócrino é formado pelas ilhotas de Langerhans formadas por células que sintetizam e libertam para o sangue várias hormonas (células insulares, ilhéus), entre as quais a insulina, substância que regula o nível de açúcar no sangue.

As lesões no pâncreas são geralmente consideradas como as menos *sintomáticas* de entre as lesões da doença de Von Hippel Lindau. Diversas famílias descrevem alguns sintomas ligeiros, que podem ser causados por quistos pancreáticos. Podem encontrar-se três tipos de lesões comuns no pâncreas: quistos, *adenomas serosos microquísticos* e tumores neuroendócrinos.

Os quistos pancreáticos podem encontrar-se num grande número de pessoas com VHL, com grandes variações de família para família. Atingem uma frequência de 0 % em duas grandes famílias até 93 % noutras. Muitos quistos, até mesmo os de maior tamanho, podem manter-se sem causar sintomas e não necessitar de tratamento. Em alguns casos, os quistos maiores podem fazer pressão contra o estômago e causar desconforto. Aí, a drenagem cirúrgica de um grande quisto pode proporcionar alívio.

Também podem surgir tumores no pâncreas. O adenoma seroso microquístico, um tumor benigno, é o mais comum. Geralmente não necessitam de remoção, a não ser que causem obstrução ao fluxo normal dos fluídos e enzimas.

O médico assistente poderá pedir exames adicionais para detectar algum funcionamento hormonal anormal. Dependendo do seu tamanho, tipo e localização, os quistos e tumores de VHL no pâncreas podem causar problemas funcionais assim como problemas estruturais. Um *endocrinologista* poderá aconselhar o doente e a equipa médica responsável na avaliação e vigilância dos tumores de VHL no pâncreas.

Em casos raros, o pâncreas pode ficar tão preenchido de múltiplos quistos pequenos a ponto de se tornar não funcional, o que pode resultar em esteatorreia (fezes com excesso de gordura). Estes sintomas podem ser aliviados com medicação de substituição das enzimas pancreáticas. Em casos raros podem surgir diabetes do tipo 1 (insulino-dependente). E se as lesões obstruírem os canais biliares, pode surgir icterícia, dor, inflamação ou infecção. A icterícia acontece quando a pele e a urina ficam amarelas e as fezes descoradas. A dor é o sinal do corpo de que algo vai mal e necessita de atenção. Convém procurar auxílio médico imediatamente porque a *pancreatite* é uma doença séria que requer intervenção médica urgente.

A circunstância mais preocupante será o aparecimento de tumores sólidos no pâncreas com origem na componente endócrina. São raros mas parecem associar-se mais frequentemente a doentes com feocromocitoma. Os tumores neuroendócrinos podem ser benignos ou malignos. Podem crescer rapidamente, causar obstruções nos canais biliares, provocar uma descida do açúcar no sangue ou desmaios e podem mesmo metastizar para o fígado ou para os ossos. Normalmente os tumores endócrinos devem ser removidos logo após o diagnóstico.

2.4.7 O que é o cancro?

Cancro é uma palavra assustadora. As famílias devem estar conscientes que a VHL pode resultar em cancro. Contudo, com uma vigilância cuidada e tratamento atempados, as piores possibilidades de cancro podem nunca surgir.

O cancro não é uma doença, é um grupo de mais de 100 doenças diferentes. Enquanto cada doença difere das outras em muitos aspectos, cada cancro corresponde à anomalia de determinado tipo de células do corpo. Há tipos de cancro específicos associados com VHL.

As células saudáveis são as que fazem os tecidos do corpo crescer, dividindo-se e substituindo-se de forma ordeira. Este processo mantém o corpo saudável. Contudo, por vezes acontece que as células normais perdem a capacidade de limitar e dirigir o seu crescimento. Dividem-se muito rapidamente e crescem sem ordem. Produz-se muito tecido e começa a formar-se um tumor. Esse tumor pode ser benigno ou *maligno*.

Os tumores benignos, como os tumores de VHL no encéfalo, medula ou retina, não são cancerosos e não se espalham (metastizam).

Os tumores malignos, como os que podem surgir nos rins, são cancerosos. Invadem e podem destruir os tecidos saudáveis e órgãos próximos. As células cancerosas podem espalhar-se, por *metástases*, para outras partes do corpo e formar novos tumores.

Uma vez que a VHL pode causar tumores malignos em diferentes sistemas de órgãos, integra o grupo das *síndromas* de transmissão genética que conferem susceptibilidade familiar para o cancro. O objectivo é detectar esses tumores num estado precoce, estar atento aos sinais que revelem agressividade do tumor e removê-lo antes que cause danos nos outros tecidos. Uma vez que estes tumores estão no interior do corpo, só através de técnicas de imagiologia se podem vigiar.

Nem todos os tumores exigem intervenção cirúrgica quando são detectados. A investigação vai no sentido de saber quando um tumor se torna preocupante e requer intervenção. Cada um de nós pode ajudar nessa investigação dando a conhecer a sua própria experiência para saber até que momento é seguro acompanhar o tumor sem remoção. Para isso poderá contactar a *VHL Family Alliance* para mais informações com os dados da própria árvore genealógica.

3 Diagnóstico, Tratamento e Investigação

3.1 Diagnóstico e tratamento

A equipa médica assistente aconselhará sobre os exames indicados para o diagnóstico e sobre o tratamento mais adequado às alterações encontradas. Há já um grande número de tratamentos eficazes e cada vez se vão descobrindo mais.

Além do exame físico efectuado pelo médico, a vigilância provavelmente envolverá uma combinação de ressonância magnética (RM), tomografia axial computorizada (TAC), ecografias e *angiografias*[7]. O objectivo será obter imagens dos vasos sanguíneos e partes moles do corpo para chegar a um diagnóstico. Pode ser necessária e injecção de meios de contraste na corrente sanguínea para ajudar os médicos a identificar os vasos sanguíneos nas imagens. Várias técnicas permitem também determinar a *densidade* dos tecidos examinados, e assim diferenciar tecido normal de quistos ou tumores.

Quanto aos tratamentos, por regra exigem intervenção cirúrgica para remover os tumores potencialmente malignos. Optar pela cirurgia é escolher o menor de dois males, porque a cirurgia representa em si também um certo grau de risco, mas manter o angioma ou o tumor também tem os seus riscos. Os progressos vão no sentido de encontrar alternativas cirúrgicas cada vez menos *invasivas*. A melhor opção e os seus riscos serão sempre discutidos com a equipa médica.

Até mesmo a lista de contra-indicações descrita pelo anestesista antes da intervenção pode soar assustadora. Pelo que pode ajudar perguntar ao médico quais as probabilidades de alguma dessas eventualidades ocorrer no caso concreto. Isto porque em regra estão a fazer advertências genéricas e o risco real não excede os 4 %, por oposição a uma possibilidade de 50 %, ajudando re-equacionar as perspectivas. Cada um deve examinar as vantagens e desvantagens relativas de uma intervenção proposta conferenciando com a sua equipa médica.

3.2 A investigação genética e VHL

O ADN (ácido desoxirribonucleico) é o substracto bioquímico da vida e da hereditariedade. Todas as características do indivíduo estão escritas no ADN numa espécie de código. O ADN encontra-se em estruturas microscópicas que são os *cromossomas*. Cada indivíduo da raça humana tem 46 cromossomas, 23 da mãe e 23 do pai. Há 22 *autossomas*, numerados de 1 a 22, dos quais cada pessoa tem um par (duas cópias do cromossoma 1, duas do cromossoma 2, etc.) e um par de cromossomas sexuais, XX para as mulheres e XY para os homens. Em cada cromossoma estão os genes com as informações precisas e necessárias para construir proteínas. Cada gene tem duas cópias, uma herdada do pai e outra herdada da mãe. A doença de VHL é causada por um gene dominante, uma vez que basta uma cópia defeituosa do gene VHL para causar a doença. Cada filho de uma pessoa com VHL apresenta um risco de 50 % de herdar o gene defeituoso.

O gene VHL está localizado no braço mais curto do cromossoma 3 numa localização identificada como 3p25-26 (Figura 8). As equipas internacionais de investigação identificaram recentemente a estrutura deste gene. As alterações na normal estrutura deste gene resultam na doença de VHL.

O gene VHL codifica a fórmula de uma proteína cuja acção é extremamente importante na função chamada *transcrição*, que permite ao ADN transformar-se numa molécula mais simples, RNA, que é usada para fabricar a proteína. **?**

[7]Na marcação do exame será fornecida a informação necessária sobre os cuidados a ter para preparação do mesmo, como será o caso de algumas horas de jejum. Na sigla inglesa a indicação NPO, *nothing by mouth, no food or drink*, do latim *nolo per oro*. (Nota da Tradutora)

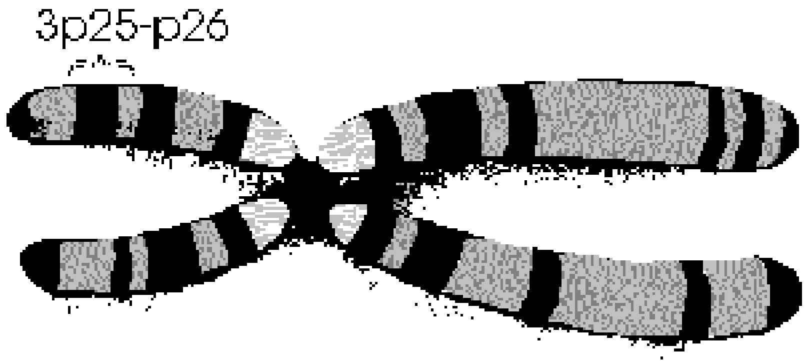


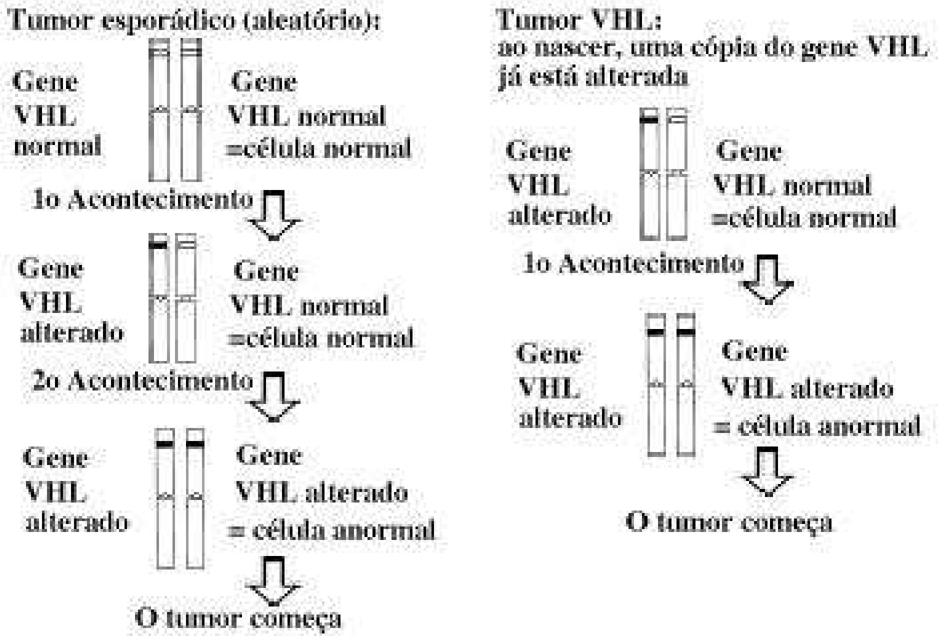
Figura 8: A localização de gene VHL
O gene VHL fica na região 3p25-p26, perto do extremo do braço mais curto do cromossoma 3. Ilustração de *Karen Barnes*, Stansbury Ronsaville Wood Inc., para Howard Hughes Medical Institute, publicado no *Blazing a Genetic Trail*, 1991.

O gene VHL normal actua como um *gene supressor de tumores*, cuja normal função é impedir a formação de tumores. Para se formar um tumor ambas as cópias do gene VHL (uma do pai e outra da mãe) terão que estar inactivas. Num indivíduo que não herde o gene VHL alterado, é necessário que ambas as cópias normais do gene VHL tenham sofrido alguma alteração para que a proteína VHL fique inactiva e conduza à formação do tumor. É um processo lento que só com múltiplos danos causados nos genes da célula provocará a formação de um tumor. O que explica também que quando estes tumores ocorrem na população em geral envolvam geralmente um só órgão como uma ocorrência isolada, e a média de idade para aparecimento de cancro no rim seja de 62 anos na população em geral. A mutação ou inactividade do gene VHL foi detectada em 85 % dos casos, escolhidos aleatoriamente, de cancro do rim na população em geral estudados pelo Instituto Americano do Cancro (Duan, 1995). O que demonstra a importância deste gene e da proteína por ele fabricada para cada ser humano.

No caso das pessoas com o gene VHL alterado, que herdaram desde logo uma cópia do gene que não funciona correctamente, basta que a cópia remanescente não opere para que se possa formar um tumor. É muito mais fácil que isto aconteça, o que provoca o aparecimento de tumores mais frequentemente, em idades mais precoces e em mais órgãos do que na população em geral. Sem uma actuação preventiva, a média de idade para os primeiros sintomas de cancro no rim nas pessoas com VHL é de 42 anos (Figura 9).

Estas alterações (*mutações*) do gene VHL podem ser identificadas em 80 % das pessoas com VHL. A alteração costuma ser a mesma nos membros de uma mesma família. E reciprocamente, a alteração específica do gene será diferente de uma família com VHL para outra. Já foram descritas na literatura médica mais de 150 mutações individualizadas. Há uma relação privilegiada entre as mutações numa precisa localização do gene do VHL e as probabilidades de feocromocitoma. Os investigadores estudam a forma como outras mutações específicas poderão estar relacionadas com certos aspectos da VHL.

Figura 9: Processo de desenvolvimento de um tumor



O gene VHL actua como um gene supressor de tumores. Para que se desenvolva um tumor ambas as cópias do gene VHL (a herdada do pai e a herdada da mãe) devem apresentar-se alteradas ou então inactivas. Nas pessoas com a doença de VHL, uma dessas cópias está à partida inactiva e basta um único passo para que se desenvolva um tumor. Ilustração de *S. Richard* e do Grupo de Estudo de VHL Francês.

Na maior parte dos casos, a alteração do gene VHL ocorreu há muito tempo atrás e a mutação originária foi transmitida através de várias gerações em cada família. Há casos de VHL na região da Floresta Negra na Alemanha e na Pensilvânia documentados desde 1600. Porém, em certos casos, talvez cerca de 5 %, a mutação surge pela primeira vez numa família sem nenhum dos pais estar afectado, alguém numa família surge pela primeira vez com o gene alterado de *novo*. Esta nova mutação é causada por uma alteração do gene no esperma do pai ou num óvulo da mãe ou no processo de cópia do gene nos primeiros estádios de divisão do embrião. A alteração do gene VHL assim criada será agora transmitida para os futuros filhos desta pessoa afectada, que deverão ser vigiados. Ainda não dispomos de estatísticas credíveis sobre a média de novas mutações de VHL. O número de casos *de novo* de VHL têm aumentado paralelamente à atenção dada à doença.

3.3 Progresso em direcção à cura

Hoje em dia é já possível efectuar exames especiais chamados estudos de ADN nas famílias para detectar quem está e quem não está em situação de risco. Quem não tiver o gene alterado não poderá transmiti-lo aos seus filhos e não será necessária a vigilância médica referida. Identificando estes membros da família eles podem prosseguir as suas vidas sem esta preocupação e cuidados. Estes estudos de ADN têm-se tornado menos dispendiosos o que permite identificar a alteração do gene VHL em mais famílias[8].

Com o gene identificado há uma esperança reforçada de encontrar a cura ou pelo menos uma melhor forma de viver com VHL. Há a expectativa de vir a ser possível viver com VHL como com diabetes. A investigação progride no sentido de encontrar uma substância que impeça os tumores de crescer. Se for possível manter o tamanho ou diminuir os tumores de VHL, será possível diminuir o número de intervenções cirúrgicas necessárias para tratar a VHL.

As novas pesquisas também demonstram que o gene VHL desempenha um papel no sistema aviso das células em relação ao oxigénio disponível. Quando falta a proteína de VHL, a célula julga mesmo sendo incorrecto que necessita de oxigénio. E envia sinais de alarme ao corpo, indicando que necessita de oxigénio. O corpo responde criando mais vasos sanguíneos para levar mais sangue e com isso mais oxigénio. Sendo assim os hemangioblastomas de VHL surgem como uma resposta normal de auto-protecção do corpo que corre mal. Conforme se for compreendendo melhor o funcionamento normal da proteína de VHL, maiores probabilidades haverá de encontrar uma substância que substitua a sua função e evite o surgimento de tumores.

> A identificação do gene supressor de tumores cuja disfunção resulta numa predisposição para o cancro tem importância vital nas tentativas de compreender a génese do cancro humano. *Dr. Richard Klausner*, Instituto Americano do Cancro.

Os investigadores têm ainda muito trabalho de laboratório até compreenderem o funcionamento normal da proteína de VHL no corpo e o que acontece quando é deficiente ou

[8]Ver mais à frente a secção 5.5 sobre um estudo de ADN.

inexistente. Talvez um dia venha a ser possível substituí-la quimicamente. Alguns métodos experimentais chamados *terapia genética* poderão permitir a substituição da informação genética perdida. Este método vem sendo experimentado para outros problemas genéticos, mas é uma tecnologia ainda nos primórdios.

Todos podem auxiliar contribuindo para as bases de dados da *VHL Family Alliance* com amostras de sangue e de tecido dos tumores.

A atleta de VHL

> Ao preparar-me para uma delicada cirurgia à medula, naturalmente que não estava ansiosa pela experiência, mas sabia que teria que prosseguir com a operação se quisesse aliviar a crescente sensação de torpor, voltando a utilizar os braços e as pernas. Procurei então um bom modelo a seguir. Apercebi-me que os corredores da maratona ou os atletas do triatlo também se esforçavam por se exceder para além das suas capacidades físicas. Suportam a dor, a sede e sofrem, tudo para vencer a prova, competindo muitas vezes mais com eles mesmos do que com os restantes atletas.
>
> Para além da preparação cuidada orientada pelos meus médicos, consultando os melhores especialistas mundiais para seguir os mais adequados procedimentos cirúrgicos, treinei-me para a ocasião como se fora uma prova desportiva. Fiz com que o meu corpo estivesse saudável e forte, tonificado com vitaminas e alimentos naturalmente saudáveis, e o mesmo em relação à minha mente. Através de meditação visionei a operação como correndo bem, com os cirurgiões confiantes e sucedidos e o meu corpo ajudando a minimizar as hemorragias e recuperando rapidamente. Treinei com apoio de um treinador desportivo e segui a psicologia desportiva.
>
> Chegou o dia da operação e a minha equipa os meus médicos e eu trabalhámos ao longo do dia. No fim da tarde, eu estava acordada, apertando a mão do meu marido Bruce e mexendo os meus dedos. Todos comemorámos. Venceramos a primeira prova do triatlo agora faltava a fisioterapia e regressar à vida normal. *Jennifer K.*, Austrália

4 Viver com VHL

Não há uma pílula mágica ainda! para afastar a VHL, é um desafio para a vida inteira. É menos exigente do que doenças como a diabetes não é necessário controlar o açúcar no sangue várias vezes por dia, nem alterar todos os aspectos da dieta alimentar mas é necessário dar a devida atenção à vigilância médica, mantendo uma mente, corpo e espírito fortes e manter este assunto presente ao perspectivar a vida no seu todo.

Como tal, torna-se necessário cuidar da saúde global mantendo-a num bom nível. Com esse cuidado, cada desafio de VHL que surja será mais fácil de enfrentar. Alimentar-se de modo saudável, não fumar, fazer exercício regularmente, conduzir com cuidado, não beber e não tomar drogas. Reduzir a quantidade de proteínas ingeridas e comer mais vegetais (Figura 10). Procurar na imprensa informação sobre prevenção do cancro e como aumentar as defesas naturais do corpo contra os elementos capazes de desactivarem alguns genes e por isso causarem cancro. Trata-se de uma área de estudo recente e só agora começam a surgir informações de confiança.

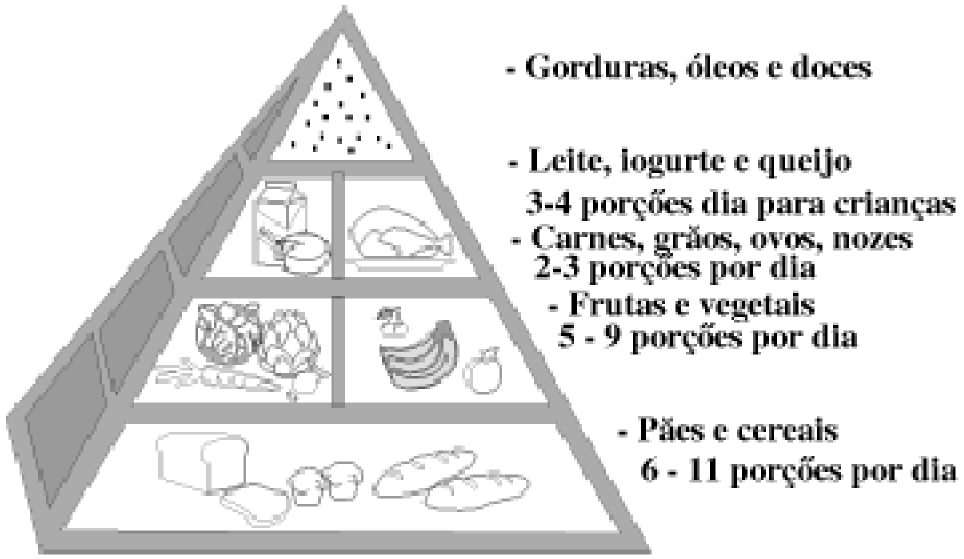
Um dos grandes factores de risco conhecidos para qualquer problema de saúde é fumar. Estudos efectuados sobre os tumores nos rins na população em geral indicam que os doentes que fumam, especialmente os homens, são mais susceptíveis a tumores do que os não fumadores. No caso de cirurgia, também aumenta o risco de complicações pós-operatórias para os fumadores.

Ainda não são claros os efeitos do álcool, mas é aconselhável o seu consumo com moderação, aquilo que o Departamento de Saúde Americano indica como o equivalente a um copo de vinho por dia para as mulheres e dois para os homens.

Não há qualquer indicação de que os doentes com VHL devam reduzir a sua actividade física, excepto nos períodos em que se sujeitem a tratamentos. Porém, alguns tipos de tumores no encéfalo, na medula e na retina podem agravar-se com um exercício físico pesado como é o caso de levantamento de pesos de 100 quilos até as veias das fontes ficarem salientes, do aumento da frequência cardíaca durante o exercício acima dos limites aconselhados ou das fases mais exigentes do trabalho de parto. Convém pedir aconselhamento médico sobre os limites do exercício adequado para cada caso. Mas um exercício moderado é benéfico para toda a gente.

> Os suplementos não compensam uma má alimentação. *Mark Messina*, Instituto Americano de Investigação do Cancro.

Figura 10: Pirâmide alimentar
O Departamento de Saúde Americana e o Instituto Nacional Americano do Cancro aconselham uma dieta que privilegie as proporções indicadas, com um mínimo de cinco peças diárias de fruta e vegetais.



Algumas famílias com VHL experimentam dietas de prevenção do cancro e evitam hormonas de crescimento (presentes em algum tipo de criação de gado e aves) tentando amenizar o curso da doença. Os cientistas estudam as propriedade de alguns vegetais (particularmente os produtos de soja fermentados e vegetais crucíferos como couves) no retardar o crescimento de novos vasos sanguíneos. Para acrescentar estes cuidados às preocupações com a saúde, pode consultar a informação disponibilizada pela *VHL Family Alliance* ou em programas de prevenção do cancro. Peça no seu Centro de Saúde aconselhamento nutricional de prevenção cancerígena (Figura 11).

A VHL é uma doença crónica. Apesar de não afectar a vida quotidiana, por vezes passa para primeiro plano e exige toda a atenção. Vigiando regularmente a saúde com apoio médico, é possível manter um maior controlo das manifestações da doença e melhor ultrapassar as interrupções que causa na vida normal.

4.1 Viver com o conhecimento

Sofrer de uma doença crónica é uma experiência desgastante. É fácil dizer que se deve pensar num tumor cerebral como um sinal que foi extraído, mas é mais fácil dizê-lo do que vivê-lo. Deve procurar-se um programa de relaxamento personalizado. Há-os de variado tipo praticar desporto, yoga, rezar, meditação não importa qual desde que traga benefícios.

Deve adoptar-se alguma técnica de relaxamento de modo regular. Pergunte ao seu médico qual ele aconselharia ou procure nas livrarias informação sobre uma que se identifique consigo. Consulte as sugestões de leitura disponibilizadas pela *VHL Family Alliance* sobre medidas para reduzir o *stress* e os seus benefícios médicos e a Figura 12.

Uma doença crónica acrescenta tensão ao melhor dos casamentos. Não deve haver vergonha em pedir ajuda e aconselhamento. Ninguém está sozinho. E não é culpa de ninguém. A VHL não é um castigo, é uma doença.

Maridos, mulheres, pais e filhos, todos sentirão pressão de modos diferentes. As pessoas afectadas sentirão uma pressão muito real, quer física quer mental, pela doença, pelos tratamentos e pelos seus efeitos. É normal atravessar fases de recusa, raiva e todo um conjunto de fragilidade emocional. É normal ficar mais carente e sentir revolta por os familiares não entenderem automaticamente as nossas necessidades. Mas é importante falar com a família sobre a forma como se sente. Ninguém é um fardo, será antes um privilégio para os familiares poderem participar. Será sempre mais fácil lidar em conjunto com VHL.

Os elementos não afectados da família sentirão também pressão, raiva e culpa. E as crianças não afectadas podem até ficar com ciúmes da atenção recebida pelas crianças doentes ou podem sentir-se culpadas por terem sido poupadas. Afectadas ou não, as crianças muitas vezes guardam dentro de si medos escondidos seus ou pelos seus pais que se revelam em maus comportamentos ou em problemas na escola. As escolas têm por vezes assistentes sociais ou psicólogos que poderão assistir a criança, e em certos casos há também grupos de ajuda para crianças de famílias afectadas por cancro ou doenças crónicas.

Figura 11: Química vegetal: a próxima fronteira

A observação da lista de ingredientes de uma embalagem de cereais pode ser alarmante: isoflavonas, terpenos (hidrocarboneto cíclico de fórmula C10H16, existente em essências vegetais), indóis, ácido fenólico. Mas estas palavras muito difíceis de pronunciar não são aditivos artificiais, são químicos que surgem naturalmente na composição de frutos, vegetais e cereais químicos que o nosso corpo pode usar no seu arsenal de combate às doenças. Estas substâncias são chamadas fitoquímicos (do termo grego *phyto*, plantas). Algumas, como a dedaleira e o quinino, são utilizadas para fins médicos há séculos. Mas os efeitos anti-cancerígenos de muitas delas só agora começam a ser conhecidos. Apesar de os vegetais crucíferos (brócolos, couves, etc.) virem vindo a desenvolver uma reputação como centrais de fitoquímicos, há que não esquecer que são apenas os mais conhecidos e os cientistas vão desenvolvendo conhecimentos todos os dias. Comer vegetais e frutos variados é mais importante do que concentrar a escolha em alguns em particular para obter a maior gama de fitoquímicos presentes na natureza.
Apresentamos alguns modos fáceis de melhorar a absorção de fitoquímicos:

Comer mais cereais. Não limitar a escolha ao pão, arroz e massas. Experimentar cuscuz, cevada, paianço, trigo-búlgaro, trigo-sarraceno e arroz integral para variar. No início só se encontravam em lojas de produtos biológicos, mas entretanto tornou-se mais fácil encontrá-los nos hipermercados.

Comer vegetais variados. Os brócolos são muito nutritivos, embora não se comam todos os dias. Também as cenouras, couve-flor, hortaliça, batidos de frutas, pimentos verdes e vermelhos, ervilhas de quebrar, couve roxa, ... há uma lista interminável de vegetais. As embalagens de legumes variados ultra-congelados são uma forma fácil de reunir uma grande variedade numa única refeição. Não se pense que terá que comer uma grande variedade todos os dias, é o consumo em cada semana que é importante.

Comer mais fruta. Comer mais fruta. Estudos demonstram a norma de a maioria das pessoas comer uma única peça de fruta por dia. Faz bem beber um copo de sumo ao pequeno-almoço, mas sem esquecer as bananas, framboesas, laranjas, morangos ou pêssegos juntamente com uma taça de cereais ou às sobremesas ou mesmo a meio da manhã.

Não esquecer as ervas e especiarias. Mesmo que se usem em pequenas quantidades, também contêm fitoquímicos. Alho, pimentos picantes, manjericão, salsa e outras ervas frescas ou secas para temperar os alimentos.

Diminuir as porções de carne, peixe e aves. O que implica naturalmente um maior consumo de cereais e vegetais.

Experimentar novos alimentos e novas receitas. Tal como tofu, funcho, papaia ou maracujá. Até nos supermercados nos surgem folhetos com receitas exóticas para encorajar os consumidores.

por *Thomas Dao, M.D. et al.*, Instituto Americano de Investigação do Cancro, Washington D.C.

Com paciência, compreensão e a assistência da equipa médica, com apoio psicológico e dos amigos, cada família ultrapassará este desafio.

4.2 Apoio familiar

Ajuda falar com quem passe pela mesma experiência. Auxilia aderir a programas de ajuda como os da *VHL Family Alliance*. Procure essa troca de ideias porque outras famílias com VHL podem ouvir e partilhar a sua própria experiência, ajudando a encarar diferentes perspectivas do problema. Faça-o pessoalmente num grupo de ajuda ou através do telefone, da Internet, por carta... Haverá sempre alguém de uma família com VHL para o ouvir e partilhar experiências.

Será como tentar construir um edifício por si só (Figura 13). Uma só pessoa, até mesmo um só casal, não podem construir um edifício sozinhos. Mas o grupo, a comunidade, podem consegui-lo em poucos dias, cada um na sua melhor especialidade e com a sua experiência. Cada elemento do grupo beneficiará com o esforço de todos.

Pode ser assustador enfrentar o problema, mas será muito pior fazê-lo sozinho. Além disso, a *VHL Family Alliance* é uma organização que precisa da participação de cada um. Foi através da partilha da informação que ela nasceu. Pela partilha das experiências individuais, aliando-a aos conhecimentos técnicos dos médicos e investigadores que trabalham com VHL, todos aprendemos as formas de melhorar diagnósticos, tratamentos e a qualidade de vida de todos os que sofrem de VHL.

4.3 Questões a colocar ao médico

Com uma detecção precoce e tratamento, a doença de Von Hippel Lindau proporciona um melhor prognóstico e resultado do que muitos problemas com tumores e cancros. Mas todo o diagnóstico de uma doença séria pode ser aflitivo e é natural que surjam preocupações sobre os exames médicos, tratamentos, seguros de saúde e despesas médicas.

Os doentes têm muitas questões importantes a colocar sobre a VHL e a equipa médica é o melhor local para começar a procurar as respostas. A maioria das pessoas pretende saber que tipo de complicações têm, como podem ser tratadas e qual a probabilidade de sucesso do tratamento. Deve procurar-se um segunda e mesmo terceira opinião, se sentir necessidade. As seguintes questões são algumas das que os doentes poderão colocar ao seu médico:

- Devo alterar as minhas actividades normais?
- Qual a periodicidade necessária para os exames?
- A que sintomas devo estar atento?
- Se for dito qual o tamanho do tumor (ex.: 2 cm), pergunte o que isso implica.
- Até que ponto devo ficar preocupada com esse tumor?

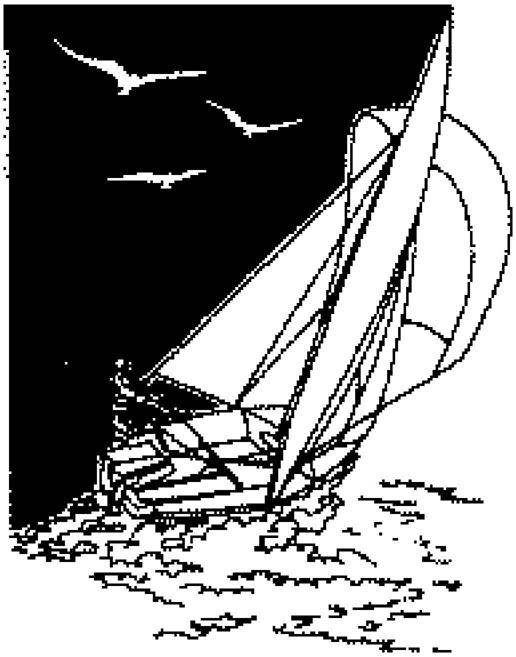


Figura 12: Uma vida conscienciosa

Quando somos capazes de mobilizar os nossos recursos interiores para enfrentar os problemas com habilidade, descobrimos que somos afinal capazes de orientar a pressão sentida pelo problema para nos impulsionar através dele, tal como um velejador posiciona o seu barco por forma a beneficiar com a força do vento para o impelir até mais longe. Ele não pode velejar contra o vento, e se apenas souber velejar a favor do vento, apenas irá onde este o levar. Mas se souber utilizar a energia do vento e com alguma paciência poderá velejar na direcção pretendida. Ainda pode controlar a viagem...

Na realidade, ninguém controla a natureza. Os bons marinheiros aprendem a ler os sinais do clima e a respeitar o seu poder. Se for possível, evitarão uma tempestade, mas se forem apanhados numa, saberão quando baixar as velas, fechar as escotilhas, lançar a âncora, ou deixar seguir, controlando o que for controlável e deixando seguir o resto... Desenvolver capacidades para fazer face e efectivamente lidar com as variadas *condições atmosféricas* da vida é o significado de viver uma vida consciencioa. *Jon Kabat-Zinn*, PhD , Director of the Stress Reduction Clinic at the University of Massachusetts Medical Center, Worcester, Massachusetts. Citado do seu livro *Full Catastrophe Living: Using the wisdom of your body and mind to face stress, pain and illness*, p. 3 (Delta Books, New York, 1990).

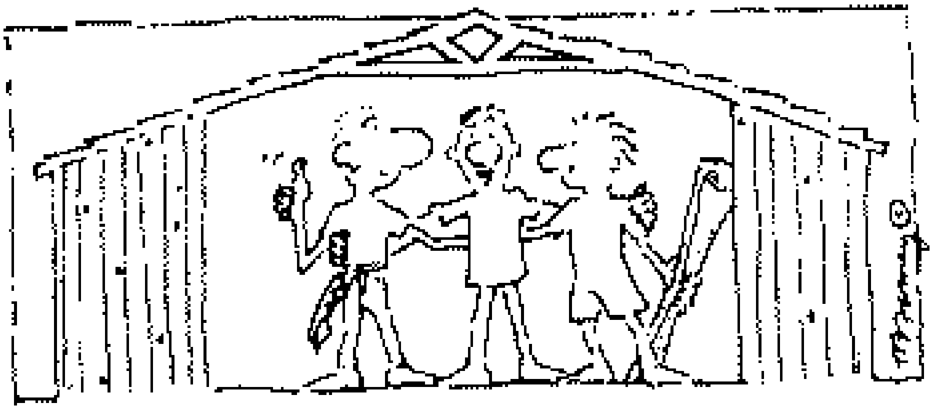


Figura 13: Uma vida construída em conjunto
Len Borman, fundador do Centro de Entre-Ajuda de Illinois. Tal como em *Power Tools: Ways to buid a self-help group* de *Joal Fischer, M. D. Por Tina B. Farney.* Direitos de 1992, *SupportWorks*, Charlotte, Carolina do Norte. Todos os direitos reservados. Utilizado com a autorização de *Ms. Farney* e *Dr. Fischer.*

- A que sinais de perigo devo estar atento?
- Que tipos de tratamento são possíveis para o caso?
- Quais os riscos e as consequências de cada tratamento?
- Quais as probabilidades de esses riscos acontecerem nesse caso?
- Quais as consequências de não efectuar qualquer tratamento?
- Que outros profissionais de saúde devo consultar para cobrir todas as prováveis manifestações de VHL?
- Como poderei ajudar os médicos a conhecer melhor a VHL?
- Qual a experiência do médico com situações de VHL?
- Onde poderei consultar especialistas experientes em VHL?
- Quem poderá assumir a responsabilidade pelos meus interesses de saúde e a coordenação entre os vários especialistas?
- Haverá algum programa de investigação em que eu possa participar?

4.4 Calendário recomendado

Convém elaborar um calendário com os exames previsto, como por exemplo:

Data	Médico	Exame	Resultados	Data de repetição

5 Secção de referência

5.1 Guia de exames sugeridos

Vigiar é examinar as pessoas em risco da doença de Von Hippel Lindau, ainda sem sintomas. Qualquer modificação no plano de exames pode ser efectuada pelo médico de família que conheça o paciente e a sua história clínica familiar. Desde que uma pessoa desenvolva uma manifestação de VHL, ou desenvolva sintomas, o plano de *follow-up* deve ser determinado pela equipa médica. Os exames poderão ter de ser mais frequentes para determinar o crescimento de lesões já detectadas.

As pessoas que efectuaram um teste de ADN e não acusaram o gene VHL alterado ficam dispensadas de realizar exames. E mesmo com o gene VHL, uma vez atingida a idade de 60 anos sem apresentar manifestações de VHL e sem filhos que se saiba tenham VHL, os exames imagiológicos podem ser espaçados para tomografia axial computadorizada (TAC) de dois em dois anos e ressonância magnética nuclear (RM) de três em três.

Por enquanto os exames de audiometria e de imagiologia do canal auditivo interno (IAC) ainda não fazem parte da rotina de exames mas serão indicados ao primeiro sinal ou sintoma de perda de audição, *zumbido* e/ou *vertigens* (torpor ou perda de equilíbrio). O radiologista que efectuar uma ressonância à cabeça estará preparado para fazer a avaliação do ouvido interno.

Em qualquer idade

As famílias deverão ser informadas que, se o decidirem, directamente ou através de um *geneticista*, poderão contactar uma clínica especializada em análises de ADN com preparação para detectar VHL. Se o defeito do gene for detectável, o teste de ADN poderá identificar os familiares que não se encontram em risco da doença e assim dispensá-los da necessidade de vigilância médica por esta razão. E tem utilidade para calcular o risco relativamente aos familiares que sejam portadores do gene alterado, requerendo exames de rastreio periódicos. Os factores de risco não são indicadores definitivos do que pode acontecer, apenas clarificam zonas de maior ou menor probabilidade de risco.

Desde a concepção

É importante informar o obstetra da história familiar de VHL.

Desde o nascimento

É necessário informar o pediatra da história familiar de VHL, para que esteja atento a sinais de distúrbios neurológicos, nistagmo, estrabismo, pupila branca (leucocória), ou outros sinais que requeiram visita a um especialista da retina.

Entre os 2 – 10 anos

Anualmente

Seguimento de exame físico e avaliação neurológica por um pediatra conhecedor de VHL, com particular atenção à tensão arterial, medida deitado e em pé. Atenção a sinais de distúrbios neurológicos, nistagmo[9], estrabismo, pupila branca (leucocória), ou outros sinais que requeiram visita a um especialista da retina.

A partir dos 5 – 6 anos

Exames ao olho e retina com oftalmoscópio por um oftalmologista experimentado em diagnósticos e tratamento de doenças da retina. Se o teste de ADN for positivo, há que ponderar a necessidade de efectuar anestesias para exames complementares.

Exame às *catecolaminas* com a análise à urina de 24 horas ou ao sangue. Ressonância magnética ou gamagrafia com MIBG só no caso de se encontrarem anomalias bioquímicas.

Entre os 11 – 19 anos

Todos os 6 meses

Exames ao olho e retina com oftalmoscópio por um oftalmologista conhecedor de VHL.

Anualmente

Seguimento de exame físico e avaliação neurológica por um médico conhecedor de VHL (incluindo exame do escroto nos homens).

Exame às catecolaminas com a análise à urina de 24 horas. Ecografia abdominal (rins, pâncreas e glândulas supra-renais). Se surgir algo de anormal, efectuar ressonância magnética ou TAC abdominal, excepto durante a gravidez.

De 2 em 2 anos

Ressonância magnética da cabeça e da coluna com contraste de *gadolínio*. Anualmente no começo da puberdade e depois de uma gravidez (não durante a gravidez, excepto em caso de emergência médica).

[9]Doença caracterizada por oscilação do globo ocular em torno do seu eixo horizontal ou vertical, frequente entre os mineiros. (Nota da Tradutora)

A partir dos 20 anos

Anualmente

Exames ao olho e retina com oftalmoscópio por um oftalmologista conhecedor de VHL.

Ecografia de alta definição e pelo menos ano sim ano não TAC abdominal com ou sem contraste para vigiar os rins, pâncreas e glândulas supra-renais mas não durante a gravidez.

Recomenda-se ecografia para as mulheres em idade fértil.

Exame físico por um médico conhecedor de VHL. Exame às catecolaminas com a análise à urina de 24 horas. Ressonância magnética ou gamagrafia corporal com MIBG no caso de se encontrarem anomalias bioquímicas.

De 2 em 2 anos

Ressonância magnética (RM) da cabeça e da coluna com contraste de gadolínio. Anualmente antes e depois de uma gravidez (não durante).

Se houver perda de audição, zumbido e/ou tonturas, acrescentar: ressonância magnética (RM) ao ouvido interno (canal auditivo interno) para verificar um possível tumor do saco endolinfático.

Exame *audiométrico*.

5.1.1 Manifestações de VHL mais correntes

A idade do despoletar das manifestações da doença varia de família para família e de indivíduo para indivíduo. O esquema da Figura 5.1.1 inclui as idades de diagnóstico sintomático, referenciadas na literatura mais antiga, e as idades de diagnóstico *assintomático* em consequência de protocolos de rastreio. Com a melhoria das técnicas de diagnóstico, os diagnósticos podem ser efectuados cada vez mais cedo. O que não significa que seja necessário intervir quando se detectam lesões ainda no seu início, porém será necessário ter o cuidado de vigiar a progressão dessas lesões e agir no momento adequado.

O feocromocitoma é típico de algumas famílias, enquanto o carcinoma renal é típico de outras. Os membros de uma mesma família podem apresentar diferentes tipos de tumores.

As manifestações mais raras incluem hemangioblastomas cerebrais no encéfalo, raras ocorrências de hemangioblastoma no fígado, baço e pulmões. Os registos de adenocarcinomas no pâncreas ainda requerem confirmação.

5.1.2 Recomendações usuais para tratamentos

Não existem recomendações de tratamento universais; as opções de tratamento só podem ser determinadas após cuidadosa avaliação da condição geral do doente: sintomas, resultados dos testes, estudos das películas dos exames e condição física geral. As indicações seguintes são generalidades sobre possíveis terapias de tratamento:

Figura 14: Ocorrências e idades de risco na VHL

	Idades de diagnóstico	**Idades mais comuns no diagnóstico**	**Todos os tipos de VHL**	**Tipo IIA***
Hemangioblastomas do sistema nervoso central (CNS)	9 - 78 anos	12 - 25 anos	21 - 72 %	8 - 9 %
Angiomas da retina	0 - 68 anos	12 - 25 anos	43 - 60 %	46 - 47 %
Feocromocitoma	4 - 56 anos	9 - 30 anos	7 - 18 %	57 - 92 %
Carcinoma do rim	14 - 69 anos	25 - 50 anos	24 - 45 %	0 %
Quistos pancreáticos	15 - 73 anos	15 - 73 anos	8 - 37 %	0 %
Tumores nas células do pâncreas	Sem dados	20 - 35 anos	8 - 17 %	
Cistoadenomas do epidídimo	17 - 43 anos	14 - 40 anos	10 - 50 % nos homens	
Tumores do saco endolinfático	Sem dados suficientes			

∗ VHL Tipo IIA: Feocromocitoma sem carcinoma renal de células claras (RCC). Há algumas famílias com VHL desta categoria, em que o feocromocitoma é muito preponderante e os riscos de outras lesões são pequenos. O resultado do teste de ADN indicará se o caso pertence a esta categoria. Dados coligidos por *Glenn, NIH, de Horton 1976, Atuk 1979, Glenn 1990, Binkovitz 1990, Maher 1990, Hough 1993, Neumann 1992, 1993, 1995, Choyke 1995*, com actualização por *Richard* 1996.

Para angiomas da retina: na periferia da retina, tratar imediatamente (se de pequeno tamanho, com laser; se maiores, com crioterapia). Se o angioma está no disco óptico, há que vigiar o padrão de crescimento e efectuar tratamento somente quando a visão central estiver ameaçada.

Para feocromocitoma: cirurgia após medicação bloqueio e adequado. Justifica-se especial cautela durante as intervenções cirúrgicas de qualquer tipo e durante a gravidez e parto. Há alguma controvérsia sobre a vantagem de não remover feocromocitomas que aparentem não estar activos.

Para carcinomas nas células renais (RCC): com as avançadas técnicas de imagiologia, os tumores renais são detectados com tamanhos muito pequenos e em estádios de desenvolvimento muito precoces. A estratégia para assegurar que o indivíduo terá uma função renal suficiente durante toda a vida começa com uma monotorização cuidada, optando por operar apenas quando o tamanho do tumor ou a velocidade de crescimento sugerirem que o tumor pode criar metástases. A técnica de cirurgia de *economia do rim* (*kidney sparing*) é largamente usada neste quadro.

5.2 Considerações sobre cirurgia estereotáctica

A cirurgia estereotáctica apresenta-se como uma promessa e pode ser útil em certos casos. Contudo é muito importante abordá-la como qualquer outro procedimento cirúrgico com um considerável respeito, cuidado e até cepticismo. É sempre preferível ter uma conversa difícil antes, do que depois de um tratamento!

É importante o relato sobre estas questões, para que se possam melhorar os conselhos para o caso seguinte. Dê a conhecer à *VHL Family Alliance* como as conversas com os médicos o ajudaram. Que mudanças teria feito? O que faltou? Como se poderia alterar o tom da conversa? Esta chamada de atenção não pretende ser alarmista, mas apenas dar espaço a que médico e doente examinem todas as possibilidades num momento prévio.

Aqui estão alguns dos pontos a que dar atenção e as questões a colocar:

1. **Recolher várias opiniões**. Recomendamos vivamente que consulte um médico experimentado duplamente na micro-neurocirugia convencional e na cirurgia estereotáctica. Não é suficiente falar apenas com um oncoradiologista ou alguém que só esteja familiarizado com gamma knife. Se não conseguir encontrar um especialista em ambos, assegure-se que consulta um especialista do outro método e ouve a sua opinião. Em muitos casos é mais seguro abordar o tumor através da cirurgia convencional. É retirado, definitivamente, e o tecido poderá ser examinado ao microscópio, sendo o período de recuperação mais previsível. Claro que a cirurgia convencional também apresenta riscos e consequências, por isso é que se torna necessária uma equipa médica para ajudar o doente a avaliar de uma forma fiável os prós e contras dos vários procedimentos, decidindo qual é a melhor abordagem naquele caso concreto e naquele momento.

2. **Qual o tamanho do tumor?** Há recomendações para NÃO tratar um hemangioblastoma maior do que 2 a 3 centímetros no máximo. O tamanho não é a única, mas é umas das questões importantes. Como o *Dr. Nauta* descreve, trata-se de saber com que precisão se consegue focar os limites da radiação. É como querer abrir um buraco com um vidro potente e a luz do sol. Para fazer um pequeno buraco, pode-se focar o feixe de raios num pequeno ponto e utilizar menor radiação. Mas para um buraco maior, há que focar um espaço maior e o raio será menos concentrado, obrigando a utilizar uma maior radiação para o efeito. O tumor absorve mais energia e encolhe mais após o tratamento.

3. **Qual a localização?** Uma vez tratado, o tumor e os tecidos adjacentes vão inchar (edema). Isto significa que o tumor tratado vai aumentar antes de diminuir e dependendo do espaço existente para se expandir, os sintomas podem piorar antes de haver melhoras. Em que posição está o tumor? Quando inchar, que sintomas podem surgir? Como se propõe o médico controlar o inchaço? Como pode a própria pessoa cooperar com a equipa médica para minimizar o inchaço e atravessar o período de inchaço? É de notar que o período de inchaço não será de dias mas de meses. Convém perguntar ao médico qual é a expectativa de tempo para o período de inchaço.

4. **Quais são os perigos para os tecidos circundantes?** Em condições normais haverá uma margem de tecido saudável que ficará também submetido às radiações com a dosagem terapêutica. Que margem de tecido será essa? Que danos poderão ocorrer? Se o tumor estiver numa posição junto do líquor, há alguma *margem de erro*, mas se for num ponto crítico, então os efeitos no tecido saudável podem ser significativos.

5. **Quantos tumores se propõem tratar?** Qual a quantidade de radiação a que será sujeito? Se há mais do que um tumor a tratar, será aconselhável tratá-los ao mesmo tempo? O edema simultâneo de vários tumores não causará perigo? Será preferível tratar cada um a seu tempo? O intervalo entre os tratamentos pode ser decisivo para tolerar o edema pós-tratamento.

6. **Que medicação se propõe o médico ministrar no período pós-intervenção?** Já antes tomou estes medicamentos? Podem testar-lhe a uma possível sensibilidade à medicação antes do tratamento, para prevenir uma reacção adversa? Os piores problemas com cirurgia estereotáctica tem surgido por intolerância à medicação.

7. **Que experiência tem a equipa médica no tratamento de hemangioblastomas relativamente a outros tumores sólidos?** Os hemangioblastomas reagem de forma diferente aos tratamentos com radiações. É importante o médico ter experiência com tratamento de hemangioblastomas para que estude e organize o plano de tratamento antes do seu início. Se não encontrar um especialista dessa área, há que procurar segunda opinião. Aliás, a própria equipa médica deverá recomendar este procedimento tanto para protecção do doente, como da própria equipa.

5.3 Preparação para uma análise ao feocromocitoma

É muito importante analisar os feocromocitomas antes de avançar para uma qualquer intervenção cirúrgica e antes de entrar em trabalho de parto. Porque qualquer destas situações são experiências de intenso *stress* em que um feocromocitoma desconhecido pode revelar-se extremamente perigoso. Se os médicos conhecerem a existência de um feocromocitoma, podem actuar preventivamente acautelando a segurança do doente ou do embrião.

Um teste indicado para identificar o feocromocitoma é um exame com radioisótopos (*medicina nuclear*) chamado MIBG, mas nem toda a gente tem acesso a um hospital que realize este teste e nem toda a gente reúne as condições para se submeter ao teste. As análises de urina e ao sangue para o feocromocitoma, dão indicações fiáveis se respeitados os cuidados a ter em duas áreas a dieta prévia ao teste e a conservação de uma amostra de urina no começo do teste até ao procedimento laboratorial estar completo.

Para obter a melhor informação de uma análise de urina de 24 horas é criticamente importante que o doente isto é, o leitor! siga de modo cuidadoso as instruções para o teste ao feocromocitoma, e nem todos os doentes as cumprem com rigor.

Se o pessoal do laboratório a que se dirige dá informações sobre essas instruções, ainda bem! Mas se não, faça a pergunta. Deverá seguir as instruções seguintes para assegurar que a amostra é recente e que os níveis químicos que se procuram testar não serão influenciados artificialmente por elementos da alimentação. É importante que a urina seja mantida em condições de baixa temperatura adequada e assim preservada ao longo das 24 horas do período de recolha, sendo entregue no laboratório para processamento imediato.

5.3.1 Preparação para a análise de sangue

Não tome qualquer medicamento sem o conhecimento e assentimento do médico que prescreveu a análise. Em particular, assegure-se que referiu teofilina, anti-hipertensores (fármacos para a tensão arterial) como metildopa, reserpina, guanetidina, L-dopa ou qualquer diurético.

Evite comer ou beber qualquer líquido a não ser água desde as 22 horas do dia anterior ao da colheita e não tome qualquer medicamento nessa manhã, a não ser que especialmente autorizado pelo médico que prescreveu a análise. Não fume.

Além do mais, é recomendável que evite tudo o que contenha nicotina ou cafeína nos últimos três dias anteriores à análise (como cigarrilhas, cigarros, café, chá, colas, etc.). Se tiver dúvidas sobre a dieta, entre em contacto com o seu médico ou com o laboratório.

O procedimento de colheita normalmente levará 45 minutos. É importante permanecer calmo e sossegado nos 30 minutos anteriores à colheita para que o sangue permita assegurar resultados correctos. Leve um livro para ler ou uns auscultadores para ouvir música, qualquer coisa que o entretenha e relaxe.

5.3.2 Preparação para a análise da urina de 24 horas

Para uma análise ao ácido vanil mandélico ou de catecolaminas (dopamina, epinefrina, norepinefrina) e matanefrinas: evitar medicamentos, chocolate, fruta (em especial bananas) ou qualquer alimento que contenha baunilha (bolos, gelados, pudins, etc.) nas 48 horas anteriores e durante a recolha. Confirme com o seu médico se não ingere nenhum medicamento com metildopa.

Instruções para a recolha: evite iniciá-la numa Sexta-feira ou Sábado, para assegurar que a entrega da amostra nos laboratórios é feita num dia de trabalho e imediatamente processada. Dirija-se previamente ao laboratório onde entregará a amostra para que lhe forneçam as informações necessárias e provavelmente um recipiente próprio para o efeito[10].

1. Comece a recolha pela manhã. Esvazie a bexiga e não utilize essa urina para a amostra.

2. Escreva no frasco a data e a hora de início.

3. Recolha toda a urina das 24 horas seguintes no frasco fornecido pelo laboratório, incluindo a última urina exactamente 24 horas após o início da recolha.

4. Mantenha o recipiente no frigorífico durante todo o tempo, talvez dentro de um saco.

5. Anote no frasco a data e a hora do fim da recolha.

6. Entregue a recolha e as anotações requeridas no laboratório logo que possível após o término da recolha. (Normalmente os laboratórios abrem muito cedo ou praticam horários compatíveis com os horários de trabalho.)

5.4 Base de dados: contribuição para a investigação de VHL

Não se têm poupado esforços para o progresso na investigação de VHL. O interesse por VHL já foi considerado apenas uma *obscura curiosidade médica*, mas veio a tornar-se uma das mais importantes doenças no estudo do cancro. A descoberta da mutação do gene VHL nas células claras renais em casos esporádicos de carcinoma renal deverá promover a investigação da VHL para um nível mais avançado. Enquanto se estima uma incidência de apenas cerca de 7.000 pessoas nos Estados Unidos com VHL, a incidência de pessoas que desenvolvem cancro no rim, cada ano é de 25.000 e destas 18.000 do tipo carcinoma das células renais.

À medida que evolui a investigação de VHL, torna-se mais necessário obter amostras de tecido para análises. É aí que cada um pode ajudar. Funciona uma base de recolha e estudo da *VHL Family Alliance* em conjunto com a Universidade de Maryland, mas através de todo o mundo existem centros de estudo interessados em recolher amostras (de notar que a amostra de tecido humano só mantém as condições necessárias durante 24 horas). Procure a sua existência no seu país e contribua dessa forma para o progresso da investigação de VHL.

[10]Por vezes esses recipientes fornecidos pelo laboratório contém conservantes químicos próprios. Cuidado para não entrar em contacto com a sua pele, olhos e inalar. Se isso acontecer, lave com água fria. (Nota da Tradutora)

5.5 Como realizar um teste de ADN

Toda a pessoa com um parente em primeiro ou segundo grau com VHL corre o risco de sofrer de VHL. Incluindo no primeiro grau de parentesco pais, filhos e irmãos e no segundo grau, primos, tios, avós ou netos. O único meio seguro de determinar se alguém tem VHL é realizando um exame ao ADN. Requer um simples colheita de sangue embora deva ser realizado num laboratório de análises clínicas que disponha do equipamento necessário para efectuar estudos de ADN no que respeita à VHL.

Se o exame de ADN encontrar o gene VHL alterado, o resultado será positivo: a pessoa sofre de VHL. Se o exame de ADN revela que ambas as cópias do gene VHL não sofrem de qualquer alteração, o resultado será negativo: a pessoa em causa não tem o gene VHL alterado.

Quem correr risco de sofrer de VHL e não tiver ainda um resultado de ADN negativo, deve continuar um cuidadoso programa de vigilância para assegurar um diagnóstico a tempo de algum dos possíveis problemas de VHL.

Para iniciar um estudo de VHL numa família, o membro dessa família com o diagnóstico clínico de VHL, com a orientação de um geneticista ou com *aconselhamento genético*, deve submeter uma amostra de sangue a análise. O laboratório irá (tentar) determinar a alteração no gene VHL desta pessoa. Uma vez identificada a mutação exacta do gene VHL desse indivíduo, os restantes elementos da mesma família terão herdado a mesma mutação. Os restantes membros da família, mesmo sem terem um diagnóstico clínico de VHL, podem ser submetidos a uma colheita de sangue e o laboratório poderá procurar a mesma mutação no DNA dessa pessoa. Calcula-se que este género de estudo trará resultados para cerca de 80 % das famílias.

Se este exame directo não for bem sucedido, o laboratório poderá pedir colheitas de sangue adicionais de outros membros da mesma família, para procurar marcadores genéticos que flanqueiam o gene VHL e através de análise de *linkage* calcular a probabilidade de o gene VHL estar alterado. Este procedimento pode demorar mais, mas considera-se com um taxa de sucesso de 99 % de certeza. Este teste será adequado a outros 10 % de famílias.

Para quem seja a primeira pessoa de uma família a ser diagnosticado com VHL ou no caso de adoptados ou para quem não possua parentes de sangue que possam ser examinados, pode demorar um pouco mais a chegar a resultados, embora a probabilidade de sucesso seja a mesma.

É importante realizar o teste de ADN através de um geneticista ou com aconselhamento genético, para garantir uma análise dos efeitos pessoais dos resultados, consoante forem positivos ou negativos e as eventuais implicações com seguradoras. Para encontrar um geneticista ou aconselhamento genético deve-se partir do médico do Centro de Saúde frequentado. Pode indagar nas especialidades de obstetrícia, medicina interna ou pediatria. Mesmo que não tenham um colega geneticista, esses profissionais saberão para onde encaminhar cada caso e de acordo com o sistema de saúde adequado.

United States

Ms. Corinne Boehm, M.S.
DNA Diagnostics Laboratory
Johns Hopkins Hospital
Baltimore MD, 21205 USA
Phone: +1 410 955-0483
Fax: +1 410 955-0484
E-Mail: cboehm@welchlink.welch.jhu.edu

Lynn Godmilow, M.S.W., Dir,
Genetic Diagnostic Referral Center
University of Pennsylvania Med Cntr
451 Curie Blvd
Philadelphia, PA 19104-6145 USA
Phone: +1 215 573-9161 or 800 669-2172
Fax: +1 215 573-7760
E-Mail: godmilow@mail.med.upenn.edu

Dr. Paul Rothberg, Director
Genetics Biomolecular Lab
Children's Mercy Hospital
2801 Wyandotte
Kansas City, MO 64108
Tel: +1 816 931-8080
Fax: +1 816 753-1307
E-Mail: prothberg@cmh.edu

England

Dr. Eamonn R. Maher
Dept of Clinical Genetics
Birmingham Women's Hospital
Edgbaston, Birmingham, B15 2TS ENGLAND, U.K.
Phone: +44 121 627-2642
Fax: +44 121 627-2618
E-Mail: ermaher@hgmp.mrc.ac.uk

France

Dr. Stéphane Richard, Oncogenetics
Kremlin-Bicêtre Hospital
61 rue Gabriel Péri
Le Kremlin Bicetre Cedex
F-94276 FRANCE
Phone: +33 (1) 49 59 67 28
Fax: +33 (1) 49 59 67 28
E-mail: stephane.richard@kb.u-psud.fr

Germany

Dr. Hartmut P. Neumann
Medizinisch Universitatsklinik
Hugstetter Strasse 55
Freiberg im Breisgau,
D-7800 GERMANY
Phone: +49 761 270-3363
Fax: +49 761 270-3778
E-Mail: neumann@mm41.ukl.uni-freiburg.de

Poland

Dr. Karol Krzystolik, Dept Genetics
Pomeranian Academy of Medicine
al. Powstancow Wlkp. 72
Szczecin, 70-111 POLAND
Phone: +48 91 4828 450
Fax: +48 91 4828 450
E-Mail: karol@polbox.com

Spain

Dra. Carmen Ayuso
Dept. Genética Clínica
Fundación Jiménez Díaz
Avda. Reyes Católicos 2
(Plaza de Cristo Rey)
Madrid 28040, ESPAÑA
Teléfono: +91 (544) 69-03; +91 (550) 48-72
Fax: +91 (544) 87-35
Correo electrónico: cayuso@uni.fjd.es

Australia

Dr. Michael Buckley
Hereditary Cancer Clinic
Prince of Wales Hospital
Randwick, Sydney, NSW
2031 AUSTRALIA
Phone: +61 (2) 9382 9164
Fax: +61 (2) 9382 9116
E-Mail: m.buckley@unsw.edu.au

Dr. Jack Goldblatt, Dir Genetics
Princess Margaret Hosp for Children
Roberts Road
Subiaco, 6008 WEST AUSTRALIA
Phone: +61 (9) 340-8222
Fax: +61 (9) 340-8111
E-Mail: tedkins@uniwa.uwa.edu.au

Brazil

J. C. Casali da Rocha, Oncology
Ludwig Inst for Cancer Research
Rua Prof. A. Prudente 109-4 andar
São Paulo - SP?
01509-000 Brazil
W: +55-11-2704922
Fax: +55-11-270-7001
E-mail: jccrocha@ludwig.org.br
Website: `http://www.hcanc.org.br/`

Canada

Dr. D. Christie Riddell
IWK Grace Children's Hospital
5850 University Avenue
Halifax, Nova Scotia, D3J 3G9 CANADA
Phone: +1 902 428-8274
Fax: +1 902 428-8274
E-Mail: criddell@iwkgrace.ns.ca

Israel

Dr. David J. Gross, Endocrinology
Hadassah University Hospital
P.O. Box 12000
Jerusalem, 91120 ISRAEL
Phone: +972 2 777648
Fax: +972 2 437940

Italy

Dr. Paola Mandick and Dr. Mariapino Montera
Institute of Biology and Genetics
University of Genoa
Viale Benedetto XV, 6
16132 Genoa, ITALY
Phone: +39 10 353-7957
Fax: +39 10 353-8978
E-mail: gm@unige.it

Dr. Alessandra Murgia and Dr. Guiseppe Opocher
Department of Pediatrics
University of Padua
Padova, ITALY
Phone: +39 49 821-3512
Fax: +39 49 821-3502
E-mail: allessm@child.pedi.unipd.it
Web site: `http://www.unipd.it/adrennet/paginaVHL.it.html`

Netherlands

Dr. J. K. Ploos van Amstel, DMG
UMC Utrecht, Hpnr. KhC.04.084.2
Post Po Box 85090
Utrecht
NL-3508 GA The Netherlands
W: + 31 30 250 3800
Fax: + 31 30 250 5301
E-mail: J.K.PloosvanAmstel@dmg.azu.nl

À data de tradução desta publicação era possível realizar exames genéticos nos referidos laboratórios clínicos.

5.6 Pequeno glossário médico

Aconselhamento genético apoio fornecido por um profissional de saúde especializado (médico ou não) na relação com doentes e famílias com problemas transmitidos geneticamente, como VHL. O aconselhamento genético pode incluir discussão e análise da genealogia familiar e alguns exames.

Adenomas serosos microquísticos quistos em forma de cacho que podem surgir no pâncreas. Os quistos surgem alinhados no epitélio cheios de um fluído seroso e variam de tamanho de alguns milímetros até 10 cm.

ADN ácido desoxirribonucleico. Uma sequência de quatro bases constituintes principais dos cromossomas e os seus genes. Em sequências codificadas determinam a função de cada gene - por exemplo a síntese de uma proteína e a sequência do aminoácido da proteína.

Alelo cada uma das cópias de cada par de genes do indivíduo. Nas pessoas com VHL, umas dessas cópias está alterada e a outra tem a sequência normal.

Angiografia radiografia que fornece a imagem dos vasos sanguíneos numa zona em particular do corpo, normalmente implica a injecção de um contraste para os vasos sanguíneos e a captação de imagens por raios X.

Angiografia fluorescente angiograma da retina obtido com contraste fluorescente. Este exame fornece a imagem dos vasos sanguíneos da retina, por vezes com recurso a gravação video para que possa aferir da saúde dos vasos sanguíneos e como o sangue corre através deles.

Angioma um crescimento anormal de vasos sanguíneos ou linfáticos, formando um tumor benigno: será um hemangioblastoma se formado por vasos sanguíneos e um linfangioma se formado por vasos linfáticos. Na VHL, os angiomas formam-se nos vasos sanguíneos o que os torna tecnicamente em hemangioblastomas.

Assintomático quando o doente não sente desconforto nem qualquer outro sintoma.

Audiologia ramo da ciência que estuda a audição e o tratamento das suas perturbações. Refere-se muitas vezes a um teste à audição (audiograma), que determina se há perda de audição.

Audiométrico um exame audiométrico é um exame em que a audição é medida e avaliada.

Autossoma um cromossoma que não discrimina sexo, ocorre no macho e na fêmea. Um autossoma de traço dominante é aquele que ocorre num dos cromossomas não determinativos do género e é dominante porque basta uma cópia alterada do gene para impor uma determinada marca.

Cancro o termo genérico para referir mais de 100 doenças em que ocorre um crescimento anormal de células que se reproduzem rapidamente, um tumor maligno com tendência a destruir os tecidos vizinhos e a disseminar-se. As células cancerosas podem disseminar-se pelo corpo ou pelo sistema linfático criando novos focos de cancro noutras partes do corpo.

Capilares os vasos sanguíneos mais finos do corpo, que levam alimento às células.

Catecolaminas são aminas derivadas da tirosina: dopamina, adrenalina e noradrenalina. O doseamento destas aminas ou dos seus metabolitos que se encontram na urina, é utilizado como teste para diagnosticar um feocromocitoma.

Cerebelo uma porção da base do cérebro que tem como função coordenar os movimentos voluntários, a postura e o equilíbrio.

Cerebral a parte superior e maior do cérebro, normalmente utilizada para referenciar todo o cérebro.

Códon um conjunto de três bases numa molécula de ADN, como código para construir cada aminoácido de uma proteína.

Crioterapia método que inibe o crescimento dos tecidos por congelamento. É bastante usado no tratamento de angiomas da retina.

Cromossomas estabelecem uma linha de ADN em que os genes se organizam, incorporando as instruções daquela espécie e são portadores dos factores determinantes dos caracteres nos fenómenos da hereditariedade. Os humanos têm 23 pares de cromossomas. Em cada par, um cromossoma, contendo a cópia de cada gene, um herdado da mãe e outro do pai.

Densidade a qualidade de um tecido ser mole ou sólido. Os músculos são menos densos do que os ossos e uma bolsa de fluído é menos densa do que um tumor sólido.

De família que ocorre na família, sendo ou não transmitido geneticamente. A varicela é considerada uma doença de família, embora não seja genética.

De novo do latim, novo, pela primeira vez.

Ecografia técnica de exame médico que utiliza a reflexão (eco) de ultra-sons pelos órgãos do corpo para registo e estudo da sua estrutura interna.

Endocrinologista especialista no capítulo da biologia moderna que trata das glândulas de secreção interna (sistema endócrino) e das hormonas, o que inclui as glândulas supra-renais, o pâncreas e outros órgãos e glândulas.

Enucleação em relação ao rim ou ao pâncreas, trata-se de extirpar um tumor junto com uma pequena margem de tecido saudável, para assegurar a remoção de todo o tecido doente. Também é referida como tumorectomia ou remoção parcial do tumor. Em oftalmologia, a enucleação significa a remoção de um olho. No caso de descolamento da retina, o envio de sangue para o olho fica reduzido e este pode deteriorar-se, causando desconforto. Se isto acontecer, pode ser recomendada a enucleação do olho. Uma boa prótese (globo ocular artificial) pode assemelhar-se muito a um olho natural.

Epidídimo uma glândula existente por trás do testículo, no escroto, na base do canal deferente, e o canal que transporta o esperma do testículo para a glândula da próstata, com um papel importante no amadurecimento do esperma, sua mobilidade e armazenamento.

Fenótipo (da biologia) aparência clínica de um genótipo específico, aspecto de um organismo considerando determinados caracteres dentro do campo da hereditariedade.

Feocromocitoma tumor raro das células que segregam as hormonas adrenalina e norepinefrina que regulam a frequência cardíaca e a tensão arterial, geralmente desenvolvidos nas glândulas supra-renais. Podem porém ocorrer noutros tecidos similares.

Fígado órgão grande localizado na parte superior direita da cavidade abdominal com funções muito importantes como a secreção biliar e a secreção glicogénica, auxiliando no processo de digestão.

Gadolínio um meio de contraste constituído por um elemento químico metálico (Gd), injectado na corrente sanguínea do examinado antes de efectuar uma ressonância magnética (RM) para iluminar os vasos sanguíneos e conferir um melhor contraste para que o radiologista possa observar melhor qualquer estrutura com defeito.

Gamagrafia com MIBG um procedimento de medicina nuclear com utilização de isótopos radioactivos, neste caso Meta-Iodo-Benzyl-Guanidine (MIBG), localizadores de tecidos ricos em catecolaminas. Quando injectado num doente com feocromocitoma antes do exame, as imagens obtidas permitem localizar e definir o tumor ao fazê-lo realçar.

Gene (da biologia) partícula cromossomática independente que condiciona a transmissão e manifestação dos caracteres hereditários no indivíduo, caracterizada por uma sequência específica de ADN ou alelo. Alterações nesta sequência podem transmitir-se à geração seguinte.

Genética ciência biológica que estuda os fenómenos e as leis da transmissão dos genes e suas variações.

Geneticista é um cientista especializado no estudo dos genes e na forma como podem influenciar a saúde e no tratamento de problemas genéticos.

Genoma (da biologia) totalidade de genes dum organismo ou espécie.

Genótipo (da biologia) constituição hereditária de um organismo formada por todos os genes existentes nas suas células. Refere-se ao particular par de alelos (cópias do gene) que cada indivíduo possui num determinado *locus* (localização) (duas cópias do mesmo gene). Uma destas é herdada da mãe e a outra do pai.

Glândulas supra-renais (da anatomia) um par de cápsulas na parte superior dos rins que produzem catecolaminas, principalmente epinefrina (adrenalina) quando pressionadas ou excitadas.

-grafia sufixo nominal de origem grega, que indica um registo ou uma imagem a ser captada. Por exemplo, uma angiografia é um exame que permite captar a imagem dos vasos sanguíneos.

Hemangioma um crescimento anormal de vasos sanguíneos, formando um tumor benigno.

Hemangioblastoma um crescimento anormal de vasos sanguíneos, formando um tumor benigno, numa variedade de hemangioma típico da VHL, que surge no cérebro e na medula.

Hipernefroma tumor no rim que contém células cancerosas. Também é referido por carcinoma das células renais (RCC).

Invasiva a técnica cirúrgica que requer entrar ou invadir o corpo, sendo por isso agressiva.

Laparoscopia técnica cirúrgica praticada com endoscopia da cavidade peritoneal, em vez de abrir uma larga incisão. Dependendo da posição do tumor e da extensão do procedimento poder-se-á ou não optar por esta técnica.

Laser o tratamento a laser envolve o uso cirúrgico de um dispositivo gerador de um feixe de radiações visíveis, monocromático e de elevadíssima intensidade (10 000 mais potentes que os raios solares) que apontado a uma lesão por momentos queima os tecidos provocando uma cauterização microscópica (l.a.s.e.r. do inglês light amplification by stimulated emission of radiation, amplificação de luz por meio de emissão estimulada de radiação).

Lesão qualquer mudança estrutural anormal localizada que traduza uma doença num órgão, como por exemplo um angioma.

Ligamento largo o ligamento largo é um tecido pragueado que cobre e liga o útero, as trompas de Falópio e os ovários.

Maligno canceroso. As células cancerosas podem espalhar-se pelo corpo ou pelo sistema linfático criando novos cancros noutras partes do corpo.

Medicina nuclear procedimentos médicos de diagnóstico e tratamento que envolvem algum tipo de isótopos radioactivos.

Metanefrinas grupo de derivados da adrenalina que se encontram na urina, sendo a sua medição utilizada como teste para diagnosticar um feocromocitoma.

Metástase alteração, na forma e localização, na apresentação no foco principal de tumor e outras doenças, com disseminação de focos secundários da doença, em especial do cancro.

Mielografia radiografia da medula espinal.

Mutação variação hereditária na sequência do código de ADN de um gene.

Nefrotomia remoção de todo (total) ou de parte (parcial) de um rim.

Neoplasia formação de tecido novo de origem patológica ou tumor.

Neurocirurgião um médico especializado em tratamentos cirúrgicos do sistema nervoso, cérebro, medula espinal e nervos.

Neurologista um médico especializado em tratamentos não cirúrgicos do sistema nervoso, cérebro, medula espinal e nervos periféricos.

Oftalmologista especialista na parte das ciências médicas que estuda e trata as doenças do olhos.

Oncologista um médico especialista em tratamento das várias formas de tumores, em regra associados a cancro.

Optometrista ou técnico de optometria é um especialista que determina, por meio de optómetro, os limites da visão distinta.

Pâncreas (da anatomia) glândula abdominal, anexa ao tubo digestivo, que segrega o suco pancreático lançado no duodeno e uma hormona, a insulina.

Pancreatite inflamação aguda ou crónica do pâncreas.

Penetrância a probabilidade de um gene tornar evidente um seu defeito. O gene VHL tem apresenta uma grande penetrância (isto é, quem tiver o gene VHL alterado, sentirá quase de certeza alguma manifestação da doença VHL durante a vida), mas com uma forma de expressão muito abrangente (a gravidade das manifestações varia imenso).

Quisto bolsa cheia de fluídos que pode ocorrer pontualmente nos tecidos dentro de um padrão de normalidade ou podem crescer em redor de irritações nesses tecidos.

Ressonância magnética nuclear (RM) uma técnica de imagiologia em que é utilizada a absorção ressonante de energia magnética para examinar os tecidos do corpo e a informação fornecida é trabalhada pelo computador criando uma imagem. Não é uma exposição a radiações. As imagens resultantes parecem-se com as dos raios X mas incluem imagens dos tecidos moles (como os vasos sanguíneos) para além dos tecidos sólidos (como os ossos). A claustrofobia pode ser um problema para o examinado, uma vez que a realização do exame exige uma permanência imóvel numa estrutura tipo túnel durante pelo menos meia hora. Pode usar-se medicação relaxante e vai surgindo nova aparelhagem com uma estrutura mais aberta, além de se fazerem tentativas para diminuir o tempo de exposição necessário.

Radiologista especialista em radiologia, a aplicação de certas radiações electromagnéticas ao diagnóstico e à terapêutica de órgãos internos sem recurso a cirurgia. Os exames radiológicos incluem raios X, TAC, RM, ultrasons, angiografia e medicina nuclear.

Raios X radiações electromagnéticas de pequeníssimo comprimento de onda e de grande poder de penetração, que se produzem quando um feixe de electrões embate contra um obstáculo, descobertas em 1895 pelo físico alemão W. C. Röntgen (1845-1923). Atravessando o corpo humano são utilizadas como técnica de diagnóstico em imagiologia criando imagens dos tecidos duros (como os ossos ou tumores sólidos) numa película fotográfica.

Retina membrana interna (sensorial) do globo ocular, onde se formam as imagens.

Ressecção operação cirúrgica para extrair um órgão ou uma parte dele.

Rim um do par de órgãos excretores na cavidade abdominal, que têm a seu cargo a função de filtrar os materiais desnecessários e a formação da urina, apresentando tipicamente a forma de um feijão.

Saco endolinfático bolsa que produz a endolinfa, líquido claro e albuminoso que enche o labirinto membranoso do ouvido interno.

Sinal evidência física da existência de algum mal-funcionamento que pode ser diagnosticado por um profissional de saúde.

Síndrome (ou síndroma) conjunto bem determinado de sintomas que não caracterizam necessariamente uma só afecção patológica, uma só doença, mas podem traduzir certa modalidade patogénica (do grego: syndromé = reunião, conjunto)

Sintoma sinal ou fenómeno que pode dar indicações de uma doença.

Sintomático que constituiu um sintoma, indícios de perturbação.

Seringomielia cavidade com líquido, como um quisto, que pode surgir dentro da espinal medula e tem uma forma achatada porque dentro da espinal medula e da coluna vertebral.

-tomia sufixo nominal de origem grega, que significa corte, secção, remoção. Por exemplo, a adrenalectomia significa remoção das glândulas supra-renais.

Tomografia axial computadorizada (TAC) técnica de diagnóstico que utiliza raios X e computadores para obter imagens, por planos e à profundidade que se deseje, de um órgão ou tecido, o que permite localizar, uma qualquer lesão com precisão, por vezes com recurso a injecção de contrastes. Também se emprega a designação TAC para referir a imagem obtida por este processo.

Trompas de Falópio (da anatomia) cada um dos canais que conduzem os óvulos do ovário ao útero.

Tumor proeminência mórbida e circunscrita em qualquer parte do corpo, inchaço.

Tumor benigno um crescimento anormal que não é cancro e não se espalha para outras partes do corpo.

Ultra-sons (ver ecografia).

Urologista médico especialista em urologia, parte das ciências médicas que se ocupa das perturbações e doenças do aparelho urinário.

Visceral que diz respeito às vísceras.

Vísceras (da anatomia) qualquer órgão desenvolvido alojado nas cavidades toráxica ou abdominal.

Vertigem uma sensação de tontura ou de falta de equilíbrio, uma incapacidade de caminhar em linha recta ou andar aos ziguezagues.

Zumbido impressão num ou nos dois ouvidos semelhante ao zumbir dos insectos, produzida por uma causa patológica.

5.7 Fontes[11]

American Academy of Ophthalmology, "Laser Surgery of the Eye,"and "Cryotherapy,"AAO, P.O. Box 7424, San Francisco, CA 94120-7424. +1 415 561-8500. `http://www.eyenet.org`

American Brain Tumor Association, "Dictionary for Brain Tumor Patients"and "A Primer of Brain Tumors,"ABTA, 2720 River Road, Suite 146, Des Plaines, IL 60018. (800) 886-2282 or +1 708 827-9910; Fax: +1 708 827-9918. info@abta.org, `://www.abta.org`

[11] Os endereços electrónicos indicados podem por vezes ser alterados. Se encontrar dificuldades com algum destes endereços, tente através de um motor de busca.

ASHG Statement of the American Society of Human Genetics on genetic testing for breast and ovarian cancer predisposition. Summary of recommendations. Am J Hum Genet 1994, 56:327-331. http://www.faseb.org/genetics/ashg/policy/pol-11.htm

ASHG Points to consider: ethical, legal, and psychosocial implications of genetic testing on children and adolescents. Am J Hum Genet 1995, 57:1233-1241.
http://www.faseb.org/genetics/ashg/policy/pol-13.htm.

Blodi, Christopher, et al., "Direct and Feeder Vessel Photocoagulation of Retinal Angiomas with Dye Yellow Laser,"Ophthalmology, 97 (1990) 791-797, with commentary by L. Fingerman and D. Saggan.

Chauveau, D., et al, "Renal involvement in von Hippel-Lindau disease."Kidney Int. 1996 50:944-951.

Choyke, P.L., et al., "The Natural History of Renal Lesions in von Hippel-Lindau Syndrome."Am J Roentgen 1992 159:1229-1234.

Choyke, Glenn, et al., "Von Hippel-Lindau Disease: Genetic, Clinical, and Imaging Features."Radiology, March 1995, pp. 639-641.
http://www.cc.nih.gov/ccc/papers/vonhip/toc.html

Collins, Debra, Information for Genetic Professionals home page
http://www.kumc.edu/gec/prof/kugenes.html

Diet, Nutrition, and Cancer Prevention: The Good News, U.S. National Institutes of Health, publication 87-2878, and the Five-a-Day Program. 1-800-4CANCER.

Duan, Linehan, Klausner et al., "Characterization of the VHL tumor suppressor gene product."Proc. Natl. Acad. Sci., USA 1995 92:6459-6463.

Glenn, G.M., et al, "Von Hippel-Lindau Disease: Clinical Review and Molecular Genetics,"Problems in Urology 1990 42:312-330.

Glenn et al, "Screening for von Hippel-Lindau Disease by DNA Polymorphism Analysis."JAMA 1992 267:1226-1231.

Glenn et al, "Von Hippel-Lindau (VHL) disease: distinct phenotypes suggest more than one mutant allele at the VHL locus."Hum. Genet. 1991 87:207-210.

Green et al, "Von Hippel-Lindau Disease in a Newfoundland kindred,"Canadian Med. Assn. Journal 1986 134:133-146.

Holtzman NA Johns Hopkins Medical Information Network: Interim principles of the task force on genetic testing of the NIH-DOE working group on ethical, legal and social implications of human genome research. Mar 1996?
http://infonet.welch.jhu.edu/policy/genetics/index.html

Jennings et al, "Von Hippel-Lindau Disease in a large British family: Clinicopathological features and recommendations for screening and follow-up."Q. J. Medicine 1988 66:251:233-249.

Jennings and Gaines, "The abdominal manifestation of von Hippel-Lindau disease and a radiological screening protocol for an affected family."Clin-Radiol. 1988 39:4:362-267.

Kahle, W., H. Leonhardt, and W. Platzer, Color Atlas and Textbook of Human Anatomy. Georg Thieme Pub., Stuttgart, 1978.

Kempermann, G. et al, "Deafness due to Bilateral Endolymphatic Sac Tumors in a case of von Hippel-Lindau Syndrome."Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry 1996 61:318-320.

Lamiell et al, "Von Hippel Lindau Disease Affecting 43 Members of a Single Kindred."Medicine 1989 68:1-29.

Latif, F., et al., "Identification of the von Hippel-Lindau Disease Tumor Suppressor Gene."Science 1993 260:1317-1320.

Lo, William W. M. et al, "Endolymphatic Sac Tumors: Raiologic Appearance."Radiology 1993 189:1:199-204.

Maher, E. A., et al, "Von Hippel-Lindau disease: a genetic study,"J. Med. Genet. 1991 28:443-447.

Maher et al., "Clinical features and natural history of von Hippel-Lindau disease,"Q. J. Medicine 1990 77:1151-1163.

Maher et al., "Phenotypic expression in von Hippel-Lindau disease: Correlations with germline VHL gene mutations. J. Med. Genetics, 1996 33:328-332.

McCue, Kathleen, and Ron Bonn, How to Help Children Through a Parent's Serious Illness. St. Martin's Press, 1994.

Neumann, H.P.H., et al, "Lesions of the Central Nervous System in von Hippel-Lindau Syndrome."J. Neurol Neurosurg Psychiatr 1992 55:898-901.

Neumann, H.P.H. et al, "Pancreatic Lesions in the von Hippel-Lindau Syndrome."Gastroenterology 1991 101:465-471.

Neumann, H.P.H. et al, "Pheochromocytomas, Multiple Endocrine Neoplasia Type 2, and von Hippel-Lindau Disease."N. E. J. Med. 1993 329:21:1531-1538.

Ostrer H et al, "Insurance and genetic testing: where are we now?"Am J Hum Genet 1993, 52:565-5777.

Price, E. B., "Papillary Cystadenoma of the Epididymis."Arch. Pathol. 1971 91:456-470.

Privacy Commission of Canada: Genetic Testing and Privacy (1992) Ottawa, CANADA, ISBN 0-662-58966-1

Resche, F., et al, "Haemangioblastoma, Haemangioblastomatosis, and von Hippel-Lindau Disease."Advances and Technical Standards in Neurosurgery, 1993 20:197-303

Richard, S., et al, "La maladie de von Hippel-Lindau."Médicine-Science 1995 11:43-51.

Richard, S., "La maladie de von Hippel-Lindau,"Hérédité et cancer, ed. Bignon Y. J., (Lavoisier, Paris, 1997).

Richard, S., et al, "Pheochromocytoma as the first manifestation of von Hippel-Lindau disease."Surgery 1994 116:1076-1081

Richard, S., et al, "Renal Lesions and Pheochromocytoma in von Hippel-Lindau Disease."Advances in Nephrology, 23 (1994) Mosby-Year Book.

Schmidt, D., and H. Neumann, "Retinal Vascular Hamartoma in von Hippel-Lindau Disease."Arch. Ophthalmol, 1995 113:1163-1167.

Seizinger, B., "Von Hippel-Lindau Disease: A Model system for the Isolation of 'Tumor Suppressor' Genes Associated with the Primary Genetic Mechanisms of Cancer."Advances in Nephrology, 23 (1994) Mosby-Year Book.

Steinbach, Novick, et al., "Treatment of Renal Cell Carcinoma in von Hippel-Lindau Disease: A Multi-Center Study."Journal of Urology, June 1995.

Von Hippel-Lindau Family Alliance Home Page (information for families, clinicians, researchers), `http://www.vhl.org`

Walther, McC., et al., "Parenchymal Sparing Surgery in patients with hereditary renal cell carcinoma."J. Urology 1995 153:913-916.

Welch, R. B., "Von Hippel-Lindau Disease: The Recognition and Treatment of Early Angiomatosis Retinae and the use of Cryosurgery as an Adjunct to Therapy."Trans. Am. Ophthalmol. Soc. 1970 68:367-424.

Zbar, Berton, Chief, Frederick Cancer Research Facility, Role of the National Cancer Institute in kidney cancer research
`http://www.ncifcrf.gov/kidney/`

5.8 Autores

O texto presentemente traduzido foi elaborado por membros da VHL Family Alliance com a atenciosa colaboração de:

Lloyd M. Aiello, M.D., Beetham Eye Institute, Joslin Diabetes Center, Boston, Massachusetts

Lewis S. Blevins, Jr., M.D., Endocrinology, The Emory Clinic, Atlanta, Georgia Jerry D. Cavallerano, Ph.D., Optometry, Joslin Diabetes Center, Boston, Massachusetts

Debra L. Collins, M.D. Department of Genetics, University of Kansas Medical Center, Kansas City

Joal Fischer, M.D. and *Tina B. Farney*, SupportWorks, Charlotte, North Carolina

Vincent Giovannucci, O.D., medical cartoonist, Auburn, Massachusetts

Gladys M. Glenn, M.D., Ph.D., Division of Cancer Epidemiology and Genetics, National Institutes of Health, Rockville, Maryland

Jane Green, M.S., Ph.D., Department of Community Medicine, Health Sciences Center, St. John's, Newfoundland, Canada

Frederick J. Hes, M.D., Academic Hospital, Utrecht, the Netherlands

Yujen Edward Hsia, M.D., Medical Genetic Services, Kapiolani-Children's Medical Center, Honolulu, Hawaii

Howard Hughes Medical Institute, Chevy Chase, Maryland

George T. Klauber, M.D., Chairman, Pediatric Utology, New England Medical Center, Boston, Massachusetts

James M. Lamiell, M.D., Clinical Investigation Regulatory Office, AMEDDC&S, Fort Sam Houston, Texas

Richard A. Lewis, M.D., Cullen Eye Institute, Baylor College of Medicine, Houston, Texas

Cornelius J. M. Lips, M.D., Department of Internal Medicine, University Hospital, Utrecht, the Netherlands.

Eamonn R. Maher, M.D., Medical Genetics, University of Birmingham, Birmingham, U.K.

Virginia V. Michels, M.D., Chair, Department of Medical Genetics, Mayo Clinic, Rochester, Minnesota

The Murray Foundation, Inc., Princeton, New Jersey

Hartmut P. H. Neumann, M.D., Department of Nephrology, Albert-Ludwigs University, Freiburg, Germany, and the VHL Study Group in Germany

Partners in Health, General Medicine Outpatient Service of the University of Michigan, Department of Internal Medicine, Ann Arbor, Michigan

Mireille and Michel Proux, VHL France, Cormeilles-en-Parisis, France

The Illustration Studios of Stansbury, Ronsaville, Wood Stéphane Richard, M.D., Ph.D., Professor of Neuro-Oncology, Hôpital Necker, Paris, and the VHL Study Group in France

R. Neil Schimke, M.D., Ph.D., Endocrinology and Genetics, University of Kansas Medical Center, Kansas City, Kansas

Robert B. Welch, M.D., Associate Professor of Ophthalmology, Johns Hopkins University School of Medicine, Chairman Emeritus, Department of Ophthalmology, Greater Baltimore Medical Center, Baltimore, Maryland

Juliet Yuen, M.S., Medical Genetic Services, Kapiolani-Children's Medical Center, Honolulu, Hawaii.

Berton Zbar, M.D., Chief, Laboratory of Immunobiology, National Cancer Institute, Frederick Cancer Research and Development Center, Frederick, Maryland

VHL Family Alliance

Altheada L. Johnson, Chairman of the Board
Joyce Wilcox Graff, Chairman of the Alliance

Directores

William C. Dickson, Virginia
Lois P. Erickson, Minnesota
Myriam Gorospe, Ph.D., Maryland
Kelly Heselton, Minnesota
Ellen Lydon, Illinois
Peggy J. Marshall, Mississippi
Melissa Minster, Delaware
Terrence R. Redding, Florida
Thomas D. Rodenberg, Esq., Missouri
Renée Rosado, California
Audrey J. Tobin, Minnesota
David Torres, Hawaii

Conselho de Associados Internationais

Paul Bonneau, Canada
Myriam Gorospe, Ph.D., Spain
Luisa Guerra, Italy
Vibeke Harbud, Denmark
Chris Hendrickx, Belgium
Gillian Houlders, England
Margaret Lenihan, Ireland
Joke Jansen-Schillhorn Van Veen, Netherlands
Valerie & Jon Johnson, New Zealand
Jennifer Kingston, Australia
Mireille Proux, France
Peter & Sylvine Zeitzmann, Germany

Quadro Médico de Apoio

Lloyd M. Aiello, M.D.
Debra L. Collins, M.S.
Yujen Edward Hsia, M.D.
Orest Hurko, M.D.
James M. Lamiell, M.D.
John A. Libertino, M.D.
Eamonn R. Maher, M.D.
Virginia V. Michels, M.D.
Haring J. W. Nauta, M.D., Ph.D.
Hartmut P. H. Neumann, M.D.

Andrew C. Novick, M.D.
Edward H. Oldfield, M.D.
Stéphane Richard, M.D., Ph.D.
Allan E. Rubenstein, M.D.
R. Neil Schimke, M.D.
Bernd R. Seizinger, M.D.
Robert B. Welch, M.D.

Índice