



UNIVERSIDADE DA BEIRA INTERIOR  
Ciências da Saúde

# **Hemangioblastoma** **A propósito de um caso clínico**

**Ana Margarida Lopes dos Santos**

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em  
**Medicina**  
(ciclo de estudos integrado)

Orientadora: Prof.<sup>a</sup> Doutora Maria Luíza Constante Rosado

**Covilhã, maio de 2014**

# Dedicatória

Dedico este trabalho aos meus pais, por serem o meu pilar de sustentação... Sem eles jamais teria conseguido superar todos os obstáculos que a vida, tantas e tantas vezes, teimou em colocar no meu caminho...

Obrigado por me terem dado forças para lutar pelos meus sonhos quando tudo parecia cair no abismo... Sem vocês, nada disto teria sido possível... Tudo o que hoje sou, foi graças a vocês!

# Agradecimentos

À minha orientadora, Prof.<sup>a</sup> Doutora Luíza Rosado, por toda a ajuda, disponibilidade, compreensão, dedicação e paciência.

A todos os meus amigos, por terem estado sempre presentes e por me terem apoiado incessantemente. Um agradecimento especial à Tânia e à Ana por me terem ouvido sempre que precisei de desabafar e por nunca me terem deixado desistir!

Ao meu irmão, por me ter ensinado a ver o lado positivo das coisas e a encontrar o caminho certo.

Ao Vítor e aos meus pais, por tudo... Por me terem apoiado incondicionalmente ao longo de todo este percurso! Por terem estado a meu lado dia e noite, por terem chorado e sofrido comigo inúmeras vezes mas, principalmente, por terem vivenciado de perto todas as minhas vitórias...

# Resumo

O termo “hemangioblastoma”, originalmente introduzido por Cushing & Bailey em 1928, descreve uma neoplasia benigna altamente vascularizada e de crescimento lento que acomete tipicamente o sistema nervoso central. Também conhecidos como “hemangioblastomas capilares”, estes tumores respondem por cerca de 1-2,5% de todos os tumores intracranianos e por aproximadamente 2-3% de todas as neoplasias intramedulares. Embora possam ocorrer em qualquer área do sistema nervoso central e, excepcionalmente, também fora dele, o cerebelo é, de longe, o local de eleição para a sua localização.

Em cerca de 70-80% dos casos, os hemangioblastomas surgem como lesões isoladas esporádicas. Os restantes casos estão associados à doença de von Hippel-Lindau, uma doença hereditária de transmissão autossômica dominante caracterizada pela predisposição à ocorrência de hemangioblastomas múltiplos e de outras lesões viscerais, as quais se desenvolvem ao longo da vida exigindo, por isso, vigilância contínua. Considerados essencialmente tumores de adultos, apresentam picos de incidência na terceira e quinta décadas de vida refletindo, respetivamente, as idades de diagnóstico dos casos associados à doença de von Hippel-Lindau e dos casos esporádicos.

Apesar do seu comportamento de crescimento benigno, estes tumores podem tornar-se importantes causas de morbidade e de mortalidade, com a sintomatologia específica a depender essencialmente da localização anatómica e do padrão de crescimento.

Embora consideradas neoplasias raras, é importante considerar sempre os hemangioblastomas no diagnóstico diferencial dos casos que apresentam clínica e radiologia compatível. O diagnóstico erróneo ou tardio pode levar ao uso de terapêuticas desnecessárias e, eventualmente, prejudiciais e/ou estigmatizantes para o doente bem como ao surgimento de complicações potencialmente evitáveis se manuseados correta e atempadamente. O caso clínico apresentado neste trabalho, referente a hemangioblastoma cerebeloso, ilustra bem as dificuldades diagnósticas que muitas vezes surgem associadas a este tipo de neoplasias.

O tratamento padrão consiste na excisão cirúrgica dos tumores sintomáticos quando os benefícios potenciais do procedimento superam o risco cirúrgico. Após a resseção cirúrgica, os indivíduos apresentam um prognóstico muito bom, embora possam ocorrer taxas de recorrência de até 27%, sendo necessário um acompanhamento posterior do doente, cuja duração depende de múltiplos fatores.

## Palavras-Chave

Hemangioblastoma, Hemangioblastoma Capilar, Hemangioblastoma Esporádico, Doença de von Hippel-Lindau, Neoplasia Benigna do Sistema Nervoso Central.

# Abstract

The term "hemangioblastoma", originally introduced by Cushing & Bailey in 1928, describes a benign neoplasm which is highly vascularized and has a slow growing rate, typically affecting the central nervous system. These tumors, also known as "capillary hemangioblastomas", correspond to about 1-2,5% of all intracranial tumors and approximately 2-3% of all intramedullary neoplasms. Although they can occur in any area of the central nervous system and, exceptionally, outside it, their predominant localization is, by far, the cerebellum.

At about 70-80% of the cases, hemangioblastomas appear as isolated sporadic lesions. The remaining cases are related with von Hippel-Lindau disease, an inherited autosomal dominant disorder characterized by the predisposition to the occurrence of multiple hemangioblastomas and other visceral lesions, which develop throughout life, thus being necessary to continuously monitor the patient. These tumors are considered essentially adult's tumors, having incidence peaks in the third and fifth decades of life reflecting, respectively, the diagnosis ages of cases associated with von Hippel-Lindau disease and sporadic cases.

Despite its benign growth behavior, these tumors may become important causes of morbidity and mortality, with specific symptomatology critically depend on the anatomical location and growth pattern.

Although these are rare neoplasms, it's important to always consider hemangioblastomas in differential diagnosis of cases with compatible clinical and radiological findings. A wrong or late diagnosis may lead to unnecessary use of therapeutic solutions which are, eventually, harmful and/or stigmatizing for the patient, as well as the emergence of potentially avoidable complications if handled correctly and timely. The clinical case presented in this work, refers to a cerebellar hemangioblastoma, illustrating the difficulties in the diagnosis of such neoplasm.

The standard treatment consists in surgical excision of the symptomatic tumors when the potential benefices of the procedure outweigh the risks. After the surgical resection, individuals have a very good prognosis, although there can be recurrence rates up to 27%. So, a subsequent patient follow-up is necessary, the duration of which depends on several factors.

## Keywords

Hemangioblastoma, Capillary Hemangioblastoma, Sporadic Hemangioblastoma, von Hippel-Lindau Disease, Benign Central Nervous System Neoplasm.

# Índice

Dedicatória .....	ii
Agradecimentos .....	iii
Resumo .....	iv
Abstract .....	v
Índice .....	vi
Lista de Figuras .....	viii
Lista de Tabelas .....	ix
Lista de Acrónimos .....	x
1. Introdução .....	1
1.1. Objetivos .....	2
2. Material e Métodos .....	2
2.1. Revisão da Literatura .....	2
2.2. Caso Clínico .....	2
3. Hemangioblastoma .....	3
3.1. Perspetiva Histórica .....	3
3.2. Epidemiologia .....	3
3.2.1. Frequência e Localização .....	3
3.2.2. Sexo e Idade .....	5
3.2.3. Hemangioblastomas Esporádicos e Familiares .....	5
3.3. Aspeto Macroscópico .....	5
3.4. Histologia .....	9
3.5. Histogénese .....	12
3.5.1. Considerações Genéticas .....	14
3.6. Apresentação Clínica .....	19

3.6.1. Hemangioblastomas Intracranianos .....	19
3.6.2. Hemangioblastomas Espinais .....	20
3.6.3. Hemangioblastomas Retinianos .....	20
3.6.4. Hemorragia Sintomática .....	20
3.6.5. Policitemia .....	22
3.6.6. Gravidez e Contraceção .....	22
3.7. Diagnóstico .....	23
3.7.1. Visão Geral .....	23
3.7.2. TC .....	24
3.7.3. RM .....	24
3.7.4. Angiografia .....	25
3.7.5. Ecografia .....	26
3.8. Diagnóstico Diferencial .....	26
3.8.1. DVHL .....	28
3.9. Tratamento .....	30
3.10. Prognóstico .....	32
4. Caso Clínico .....	33
5. Conclusão .....	41
6. Bibliografia .....	43

# Lista de Figuras

Figura 1 - Representação gráfica da localização dos hemangioblastomas do SNC em 49 pacientes tratados entre 2000 e 2009 no <i>Nizam`s Institute of Medical Sciences</i> , Índia .....	4
Figura 2 - Aparência macroscópica dos diferentes tipos de hemangioblastomas do SNC .....	6
Figura 3 - Análise volumétrica do nódulo mural e do quisto peritumoral associado, ao longo de 44 meses .....	8
Figura 4 - Achados histológicos de um hemangioblastoma cerebeloso .....	10
Figura 5 - Variantes celular e reticular do hemangioblastoma .....	11
Figura 6 - Análise de Kaplan-Meier com percentagem de pacientes sem recorrência tumoral após resseção total do tumor, de acordo com a variante histológica, ao longo do tempo de follow-up .....	12
Figura 7 - Esquema representativo da relação de pVHL com HIF-1 e HIF-2 .....	16
Figura 8 - Influência da inativação do gVHL na formação e crescimento dos hemangioblastomas .....	18
Figura 9 - Imagens de RM-CE de outubro de 2008 que mostram a lesão do hemisfério cerebeloso esquerdo .....	37
Figura 10 - Imagens de RM-CE de junho de 2010 que mostram a lesão do hemisfério cerebeloso esquerdo .....	40

# Lista de Tabelas

Tabela 1 - Indivíduos que devem ser submetidos a rastreio genético para DVHL .....	30
Tabela 2 - Exames complementares de diagnóstico recomendados pela literatura para a triagem clínica de pacientes com hemangioblastoma aparentemente esporádico recém-diagnosticado .....	30
Tabela 3 - Fatores de risco para recorrência dos hemangioblastomas após a sua excisão cirúrgica .....	33

# Lista de Acrónimos

5-ALA	<i>5-Aminolevulinic acid</i> (ácido 5-aminolevulínico)
ADC	<i>Apparent diffusion coefficient</i> (coeficiente de difusão aparente)
AQP	Aquaporinas
AQP1	Isoforma 1 de aquaporinas
AVC	Acidente vascular cerebral
BAAR	Bacilos álcool-ácido resistentes
Bry	<i>Brachyury</i>
CCR	Carcinoma de células renais
CE	Crânio-encefálico
CIA	Comunicação interauricular
CMV	Citomegalovírus
DVHL	Doença de von-Hippel Lindau
EGFR	<i>Epidermal growth factor receptor</i> (recetor do fator de crescimento epidérmico)
EV	Endovenoso
Flk-1	<i>Fetal liver kinase-1</i>
GFAP	<i>Glial fibrillary acidic protein</i> (proteína glial fibrilar ácida)
gVHL	Gene von-Hippel Lindau
HIF-1	<i>Hypoxia-inducible factor-1</i> (fator induzível pela hipóxia 1)
HIF-2	<i>Hypoxia-inducible factor-2</i> (fator induzível pela hipóxia 2)
HIV	<i>Human immunodeficiency virus</i> (vírus da Imunodeficiência Humana)
HSV	<i>Herpes simplex virus</i> (vírus herpes simples)
LCR	Líquido cefalorraquidiano
mRNA	<i>Messenger ribonucleic acid</i> (ácido ribonucleico mensageiro)
MTHFR	5,10-metilenotetrahidrofolato redutase
NSE	<i>Neuron-specific enolase</i> (enolase específica do neurónio)
OMS	Organização Mundial de Saúde
PAI-1	Inibidor do ativador do plasminogénio-1
PDGF-β	<i>Platelet-derived growth factor-β</i> (fator de crescimento derivado das plaquetas β)
PL	Punção lombar
pVHL	Proteína von-Hippel Lindau
RM	Ressonância magnética

Scl	<i>Stem cell leukemia</i> (células-tronco leucémicas)
SNC	Sistema nervoso central
SSEA1	<i>Stage-specific embryonic antigen-1</i> (antígeno embrionário 1 específico de estágio)
SSEA1 <sup>+</sup>	<i>Stage-specific embryonic antigen-1</i> positivo
SSEA1 <sup>-</sup>	<i>Stage-specific embryonic antigen-1</i> negativo
SU	Serviço de urgência
TC	Tomografia computadorizada
TGF- $\alpha$	<i>Transforming growth factor-<math>\alpha</math></i> (fator transformador de crescimento $\alpha$ )
TICs	<i>Tumor-initiating cells</i> (células iniciadoras de tumores)
TVP	Trombose venosa profunda
VEGF	<i>Vascular endothelial growth factor</i> (fator de crescimento vascular endotelial)
VEGFR	<i>Vascular endothelial growth factor receptor</i> (receptor do fator de crescimento vascular endotelial)

# 1. Introdução

Os hemangioblastomas, também conhecidos como hemangioblastomas capilares, são neoplasias benignas, classificados como grau I, segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), altamente vascularizadas e de crescimento lento e que acometem tipicamente o sistema nervoso central (SNC).<sup>1,2</sup> Respondem por cerca de 1-2,5% de todos os tumores intracranianos e por aproximadamente 2-3% de todas as neoplasias intramedulares.<sup>1</sup>

No SNC, os hemangioblastomas são geralmente infratentoriais, com a maioria localizada no cerebelo, sendo responsáveis por cerca de 7-12% das neoplasias da fossa posterior. Podem, no entanto, surgir em outras áreas do SNC.<sup>3</sup> Excepcionalmente, são encontrados fora do SNC em locais tão variados como nervos periféricos, osso, tecidos moles, retroperitoneu, pele, fígado, pâncreas, pulmões, rins e bexiga urinária.<sup>4,5</sup>

Em cerca de 70-80% dos casos, surgem como uma lesão solitária esporádica, sem quaisquer outros estigmas adicionais de uma síndrome e sem qualquer história familiar de lesões semelhantes. Contudo, em cerca de 20-30% dos casos, estas neoplasias estão associados à doença de von Hippel-Lindau (DVHL), uma doença hereditária de caráter autossômico dominante que se caracteriza pela presença de hemangioblastomas frequentes e múltiplos e outras lesões típicas em vários órgãos, que se vão desenvolvendo ao longo da vida e que, por essa razão, requerem uma vigilância contínua.<sup>6</sup>

Os hemangioblastomas são considerados tumores de adultos, aparecendo normalmente entre os 30 e os 65 anos de idade, quando ocorrem esporadicamente; quando associados à DVHL, tendem a ocorrer numa idade mais jovem.<sup>1</sup>

Histologicamente, estes tumores apresentam dois componentes principais: as células estromais, encaradas como sendo o componente neoplásico do tumor, e uma rede de capilares bem desenvolvida.<sup>7</sup>

Embora seja, desde há várias décadas, objeto de investigação, a histogénese dos hemangioblastomas continua a ser um tema de elevada controvérsia e para o qual ainda não se encontrou explicação consistente. Assim, estes tumores constituem uma entidade única sob a designação “tumores de histogénese incerta” na classificação da OMS de 2000 embora em 2007 tenham sido reclassificados como “outras neoplasias relacionadas às meninges”.<sup>3,8,9,10</sup>

Apesar do seu comportamento de crescimento benigno, estas neoplasias podem tornar-se importantes causas de morbilidade e de mortalidade. A sintomatologia específica depende essencialmente da localização anatómica do tumor e do seu padrão de crescimento.<sup>11</sup>

## 1.1. Objetivos

- Elaborar uma revisão da literatura sobre os aspetos mais relevantes dos hemangioblastomas, uma neoplasia benigna relativamente incomum mas que deve ser tida em conta no diagnóstico diferencial dos pacientes que se apresentam com sintomatologia e radiologia compatíveis.
- Apresentar e discutir um caso clínico de hemangioblastoma cerebeloso que ilustra bem as dificuldades de diagnóstico, nomeadamente quando as características clínicas e imagiológicas escapam às habitualmente descritas e quando se juntam outros achados clínicos que funcionam como fatores confundidores.

## 2. Material e Métodos

### 2.1. Revisão da Literatura

Para efetuar a revisão da literatura, realizou-se uma pesquisa bibliográfica nas bases de dados internacionais PubMed e Medscape utilizando as palavras-chave: “hemangioblastoma”, “capillary hemangioblastoma”, “sporadic hemangioblastoma”, “von Hippel-Lindau disease”, “benign central nervous system neoplasm”. Foram selecionados os artigos publicados em inglês, português e espanhol, sem restrição relativamente à data de publicação. Sempre que uma referência dos artigos selecionados foi considerada relevante procedeu-se à consulta do artigo original.

### 2.2. Caso Clínico

O caso apresentado baseou-se na análise de um processo clínico relativo a uma jovem estudante do sexo feminino com diagnóstico final de hemangioblastoma cerebeloso. O processo clínico envolveu cerca de 6 anos de acompanhamento simultâneo por várias especialidades médicas e em diferentes hospitais, desde o início da sintomatologia até ao diagnóstico e tratamento apropriados do hemangioblastoma cerebeloso.

## 3. Hemangioblastoma

### 3.1. Perspetiva Histórica

O termo “hemangioblastoma” foi originalmente introduzido por Cushing & Bailey, em 1928, para descrever um tumor benigno, não metastático, do SNC, constituído por células capazes de formar vasos sanguíneos e, portanto, com origem vascular.<sup>12,13</sup>

Estes autores sublinharam a natureza neoplásica desse tipo de lesão, baseados em particularidades anatomopatológicas à microscopia ótica, o que permitiu a distinção entre os hemangioblastomas e as malformações arteriovenosas do SNC.<sup>12</sup> Tanto as malformações vasculares como os hemangioblastomas possuem uma rica rede vascular, sendo sobretudo o tecido situado entre as malhas vasculares que diferenciam essas duas entidades. Nas malformações arteriovenosas, os vasos sanguíneos anormais encontram-se rodeados por tecido conjuntivo e tecido nervoso, ambos normais; nos hemangioblastomas, esse tecido envolvente é proliferativo, constituído pelas denominadas células estromais, que são células tumorais. Essas células estromais seriam derivadas de estruturas angioblásticas primitivas e, portanto, de origem mesenquimal; sob influência neoplásica, proliferariam continuamente e transformar-se-iam em células com capacidade para formar as estruturas vasculares características do tumor.<sup>12,13</sup>

Desde então, os hemangioblastomas passaram a ser caracterizados como um grupo de tumores constituídos por numerosos vasos sanguíneos e com elevada celularidade, de crescimento rápido e agressivo, quando comparados com as malformações arteriovenosas.<sup>13</sup>

O termo hemangioblastoma ainda hoje é utilizado em toda a literatura para descrever uma entidade anatomopatológica precisa e bem definida correspondente a uma neoplasia benigna, altamente vascularizada, que afeta quase exclusivamente o SNC e que pode ocorrer esporadicamente ou associada à DVHL.<sup>1,2</sup> Contudo, apesar de inicialmente ter sido atribuída uma origem vascular para o hemangioblastoma, atualmente a sua histogénese permanece incerta.<sup>3,8</sup>

### 3.2. Epidemiologia

#### 3.2.1. Frequência e Localização

Os hemangioblastomas representam cerca de 1,5-3% de todas as neoplasias do SNC.<sup>8,14</sup> São tumores raros responsáveis por aproximadamente 1-2,5% de todos os tumores intracranianos e 2-3% de todas as neoplasias intramedulares.<sup>1,3</sup>

Podem ocorrer em qualquer zona do SNC mas o local de predileção é a fossa craniana posterior, onde se encontram cerca de 80% dos hemangioblastomas.<sup>15,16</sup> Estes compreendem cerca de 7-12% dos tumores da fossa posterior, constituindo-se o tipo de tumor primário intra-axial mais comum dos que se formam nesta localização, nos adultos.<sup>3,15</sup>

Aproximadamente 95% dos hemangioblastomas infratentoriais estão localizados no cerebelo, sendo os hemisférios cerebelosos afetados mais comumente do que o vérmis. Outras localizações infratentoriais menos comuns incluem o tronco cerebral (pavimento do 4º ventrículo, parte dorsal do bulbo raquidiano e junção cervicomedular) e, raramente, o ângulo pontocerebeloso.<sup>16</sup>

Os hemangioblastomas supratentoriais surgem muito raramente, apenas em cerca de 1% dos casos, podendo localizar-se em várias áreas intracerebrais (lobos cerebrais, corpo caloso) ou extracerebrais (hipotálamo, hipófise).<sup>5,16</sup>

A medula espinal constitui o segundo local preferencial para os hemangioblastomas, sendo que esta é acometida em cerca de 20% das situações. Nesta zona, são essencialmente intradurais e são encontrados principalmente ao nível cervical e lombar. Hemangioblastomas nas raízes espinais são também diagnosticados em alguns casos.<sup>16</sup>

Numa análise retrospectiva de 49 casos de hemangioblastomas do SNC, associados ou não à DVHL, tratados entre 2000 e 2009 no *Nizam's Institute of Medical Sciences*, Índia, foram obtidos os resultados mostrados na Figura 1, no que respeita às localizações tumorais:<sup>1</sup>

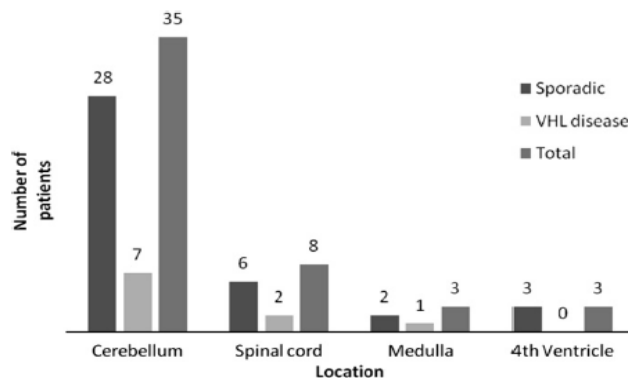


Figura 1 - Representação gráfica da localização dos hemangioblastomas do SNC em 49 pacientes tratados entre 2000 e 2009 no *Nizam's Institute of Medical Sciences*, Índia (a partir de Padhi et al, 2011).<sup>1</sup>

Embora surjam caracteristicamente no SNC, predominantemente no cerebelo, estas neoplasias podem, excecionalmente, ser encontrados fora do SNC, em locais muito variados, como por exemplo, nervos periféricos, tecidos moles, retroperitoneu, pele, fígado, pâncreas, pulmões, rins e bexiga urinária. Existem poucos estudos acerca de hemangioblastomas esporádicos nessas localizações.<sup>2,4,5</sup>

### 3.2.2. Sexo e Idade

Os hemangioblastomas são descobertos normalmente entre os 30 e os 65 anos de idade, quando ocorrem esporadicamente.<sup>1</sup> Quando associados à DVHL, o diagnóstico tende a ser feito em idades mais jovens, normalmente por volta dos 20-30 anos.<sup>1,8</sup> Estes tumores afetam geralmente os adultos e quando surgem em crianças costumam estar associados à DVHL.<sup>15</sup>

É possível descrever dois picos de incidência destes tumores, nomeadamente na terceira e na quinta décadas de vida, o que reflete as médias de idades dos diagnósticos dos casos familiares e dos casos esporádicos, respetivamente.<sup>17</sup>

Os hemangioblastomas são um pouco mais comuns nos homens do que nas mulheres, com um ratio de 1,3 a 2:1.<sup>1,17,18</sup>

### 3.2.3. Hemangioblastomas Esporádicos e Familiares

Em 70-80% dos casos, os hemangioblastomas surgem como uma lesão solitária esporádica, sem quaisquer outros estigmas adicionais de uma síndrome e sem qualquer história familiar de lesões semelhantes. Contudo, em cerca de 20-30% dos casos, estes tumores estão associados à DVHL, uma doença hereditária de carácter autossómico dominante que se caracteriza pela presença de hemangioblastomas múltiplos e outras lesões em vários órgãos, que se vão desenvolvendo ao longo da vida e que, por essa razão, requerem uma vigilância contínua.<sup>6</sup> É importante não subdiagnosticar a DVHL aquando da presença de um hemangioblastoma aparentemente esporádico, pelo que o rastreio clínico sistemático e a análise genética são recomendados para todos os pacientes que se apresentam com diagnóstico de hemangioblastoma.<sup>16</sup> Atualmente, o diagnóstico genético pode ser extremamente útil e preciso, especialmente em lesões isoladas e sem evidência de história familiar, permitindo vigilância clínica adequada, deteção precoce de outras lesões associadas e melhor abordagem terapêutica nos casos em que a mutação responsável pela doença está presente.<sup>6</sup>

Não são evidentes diferenças significativas entre os hemangioblastomas esporádicos e os associados à DVHL no que respeita à apresentação clínica, exames de imagem e histomorfologia.<sup>1</sup>

## 3.3. Aspeto Macroscópico

De um modo geral, os hemangioblastomas são lesões bem circunscritas, arredondadas e avermelhadas, mas que não apresentam cápsulas verdadeiras; ocasionalmente podem infiltrar o parênquima nervoso adjacente. Qualquer que seja a localização no SNC, encontram-se habitualmente em contacto com as leptomeninges sendo, por isso, mais frequentemente superficiais do que profundos.<sup>17,19</sup>

Sob o ponto de vista macroscópico, os hemangioblastomas podem ser classificados em quatro tipos (Figura 2):

- **Tipo 1 ou tumor quístico simples:** caracteriza-se pela existência de um quisto simples repleto de líquido claro e envolvido por uma parede lisa de gliose reativa. Esta forma tumoral é relativamente rara, respondendo por apenas cerca de 5% dos casos.
- **Tipo 2 ou tumor macroquístico:** é a forma tumoral mais comumente encontrada, respondendo por cerca de 60% dos hemangioblastomas. Apresenta um componente quístico, que pode ter até 7 cm de diâmetro, formado por conteúdo líquido xantocromático (amarelado) envolvido por uma parede lisa de gliose reativa e sem revestimento epitelial identificável. Abaixo dessa parede, numa posição excêntrica, existe um nódulo mural de coloração vermelho-alaranjada que apresenta um tamanho inferior ao do quisto (0,5-2,5 cm de diâmetro).
- **Tipo 3 ou tumor sólido:** representa cerca de 26% dos hemangioblastomas. Tem aspeto carnudo e grosseiramente esférico, coloração vermelho escuro e é, por vezes, volumoso (3 a 4 cm de diâmetro). Esta variedade tumoral normalmente apresenta um aporte vascular muito rico, podendo estar coberta por artérias calibrosas e veias dilatadas, o que tende a conferir-lhe um aspeto angiográfico e macroscópico semelhante a uma malformação arteriovenosa.
- **Tipo 4 ou tumor sólido com pequenos quistos internos:** distingue-se do tipo 3 pela existência de pequenos quistos intratumorais, com cerca de 1 a 5 mm de diâmetro, que contém um líquido opaco, acinzentado (proteínáceo), bem como pelo tamanho inferior do componente sólido. Corresponde a cerca de 9% dos hemangioblastomas.<sup>16,17,19,20</sup>

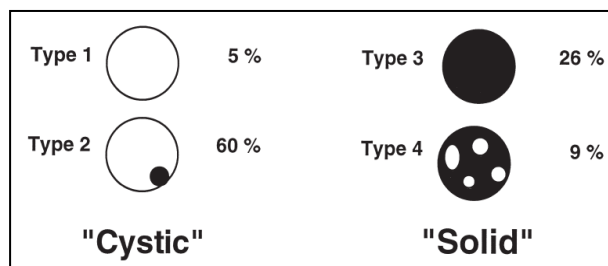


Figura 2 - Aparência macroscópica dos diferentes tipos de hemangioblastomas do SNC (a partir de Richard et al, 1998).<sup>16</sup>

Na fossa posterior, nomeadamente ao nível do cerebelo, predomina o tipo 2.<sup>16</sup> Os tipos 3 e 4 são mais comuns nas localizações espinais e no tronco cerebral.<sup>16,17,20</sup> Os tumores da fossa posterior tendem a ser mais frequentemente quísticos (70%) do que os supratentoriais (20%).<sup>17</sup>

Alguns autores acreditam que as formas sólidas e quísticas representam o mesmo tumor em etapas diferentes de desenvolvimento, sendo que as lesões do tipo 3 e 4 constituem formas precoces dos tumores do tipo 2. Por sua vez, as formas quísticas do tipo 1 são extremamente raras e, de facto, os tumores classificados como puramente quísticos muitas vezes apresentam pequenos nódulos associados, de difícil visualização imagiológica quando não se administra meio de contraste.<sup>20</sup>

Dois tipos de quistos, os intratumorais (nos tumores do tipo 4) e os peritumorais (nos tumores do tipo 2), são caracteristicamente associados aos hemangioblastomas, sendo os principais responsáveis pela morbidade e mortalidade destes tumores devido ao efeito de massa que provocam sobre o tecido nervoso adjacente.<sup>17,21</sup>

Após a análise macroscópica do líquido que preenche os quistos constata-se que, em função do tipo de quisto, o aspeto é diferente: os quistos peritumorais tendem a apresentar uma coloração amarelada de aspeto seroso, enquanto os quistos intratumorais tendem a apresentar-se com tonalidade acinzentada e opaca.<sup>17,21</sup>

Com base no aspeto macroscópico do conteúdo intraquístico e em resultados inconsistentes de antigos estudos bioquímicos desse conteúdo, postulou-se inicialmente que o mecanismo de formação dos dois tipos de quisto se processava de forma diferente. Os quistos intratumorais teriam origem na apoptose/necrose das células que constituem a porção sólida do tumor, a qual se dissolvia e se tornava líquida; a confluência dessas ilhas de fluido originaria o quisto intratumoral. Os quistos peritumorais, por sua vez, teriam origem na filtração do plasma através dos vasos sanguíneos tumorais.<sup>11,21</sup>

De modo a clarificar a origem do fluido contido em ambos os tipos de quistos, Gläsker et al, em 2006, caracterizaram a composição bioquímica desse fluido, mediante análise do conteúdo dos quistos intra e peritumorais, comparando-os entre si, com o soro e com o tecido tumoral do hemangioblastoma. Estes autores concluíram que tanto o conteúdo dos quistos intratumorais quanto o dos quistos peritumorais apresentavam similaridade proteica entre si e com o plasma sanguíneo, tendo-se detetado diferentes tipos de proteínas, mas todas elas conhecidas como sendo componentes do soro humano. Não se detetou a presença de quaisquer proteínas adicionais, nomeadamente componentes proteicos das células do hemangioblastoma. Desta forma, o mecanismo de formação dos quistos intra e peritumorais é semelhante, baseando-se na extensa permeabilidade vascular dos vasos sanguíneos tumorais, o que permite a filtração do plasma e o seu armazenamento entre os espaços intersticiais do tumor.<sup>11</sup>

Contudo, apesar do mecanismo geral de formação quística bem como a composição bioquímica de ambos os tipos de quisto serem semelhantes, existe um aspeto particular na formação do quisto peritumoral. A elevada pressão intersticial dentro do tumor relativamente à menor pressão intersticial do tecido nervoso adjacente, atua como uma força condutora

que guia o plasma filtrado do espaço intersticial do tumor para o espaço intersticial do tecido nervoso que o rodeia, formando-se uma pequena região de edema. Inicialmente, o tecido nervoso apresenta capacidade de absorver o líquido em excesso mas, com o passar do tempo, alterações nas características do próprio tumor que fazem com que haja aumento na quantidade de líquido no tecido intersticial normal, combinado com alterações no tecido neural ao redor, provocam uma redução na capacidade de absorver todo esse líquido e, conseqüentemente, aumenta a área que é afetada pelo edema intersticial. O quisto peritumoral desenvolve-se após algum tempo da formação do edema, quando a capacidade absorptiva do tecido peritumoral é excedida pela filtração plasmática contínua através dos vasos sanguíneos tumorais. O edema, observado ao redor da maioria dos hemangioblastomas, é, desta forma, um precursor da formação dos quistos peritumorais. Patologicamente, estes representam cavidades pseudoquísticas, sem revestimento epitelial identificável, resultantes da elevada permeabilidade vascular tumoral e do acúmulo de grandes quantidades de plasma filtrado, precedidas pela formação de edema. Este edema não se verifica em associação com os tumores do tipo 4, nos quais os quistos são intratumorais e de dimensões muito menores. Uma vez que a rede vascular é menos desenvolvida no centro do tumor, a quantidade de plasma extravasado para os espaços intersticiais intratumorais é menor que aquela observada na periferia do tumor, o que explica o maior tamanho dos quistos peritumorais.<sup>11,21</sup>

O período de latência que ocorre desde o aparecimento do edema até à formação dos quistos não é previsível, em tumores individuais, pois pode variar de alguns meses até vários anos. Além disso, os quistos peritumorais podem parar de crescer, tornar-se quiescentes e manter-se assintomáticos indefinidamente. Quando o edema evolui para quisto, este cresce exponencialmente enquanto o tamanho do componente sólido associado permanece inalterado (Figura 3).<sup>21</sup> Tal como os quistos peritumorais, o edema também é responsável pelos sintomas clínicos devido ao efeito de massa exercido sobre o tecido circundante.<sup>11</sup>

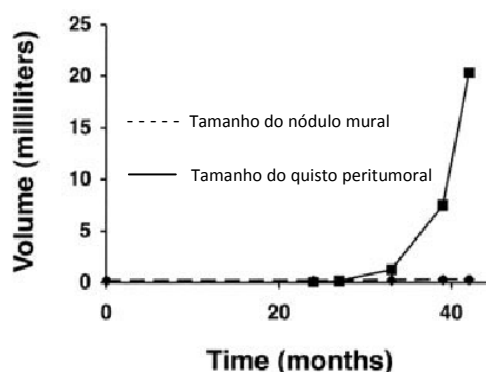


Figura 3 - Análise volumétrica do nódulo mural e do quisto peritumoral associado, ao longo de 44 meses (a partir de Lonser et al, 2005).<sup>21</sup>

### 3.4. Histologia

A superfície de corte dos hemangioblastomas é normalmente vermelha, consequência da elevada vascularização característica destes tumores, com múltiplos quistos e espaços cavernosos. Por vezes, essa superfície apresenta-se amarelada devido à deposição lipídica nas células estromais, outra importante característica deste tipo tumoral.<sup>17,18</sup>

A marca histológica dos hemangioblastomas consiste na presença de uma rede capilar exuberante entre a qual se encontram numerosas células vacuolizadas, denominadas células estromais ou células de Zwischenzellen.<sup>17,18</sup>

A porção vascular é constituída por numerosos vasos sanguíneos de estrutura idêntica aos capilares normais, com diferentes formas e calibres, que se intercomunicam entre si. Estes vasos são revestidos por uma única camada de células endoteliais, coberta por uma lâmina basal, externamente à qual se encontram intimamente apostos os pericitos, em número menor do que as células endoteliais. Alguns dos vasos sanguíneos de maior calibre possuem adventícia, lâmina elástica interna e células musculares lisas.<sup>12,22,23</sup> Normalmente, a porção vascular é mais bem desenvolvida na periferia do tumor.<sup>17</sup> Devido ao seu elevado componente vascular, hemorragias intratumorais assintomáticas são frequentes.<sup>18</sup>

Os espaços intervasculares são ocupados por inúmeras células polimórficas, umas poligonais e outras fusiformes, normalmente de grande tamanho, que representam as células estromais. Algumas dessas células apresentam citoplasma abundante, claro, eosinofílico e finamente granular, mas a maioria contém vacúolos cheios de lípidos. O seu núcleo é geralmente pequeno e localizado periféricamente embora, por vezes, se observe algum grau de pleomorfismo nuclear com atipias e hiperchromia. A atividade mitótica é baixa, o que reflete o comportamento global benigno destas neoplasias de grau I, segundo a OMS.<sup>12,22,23</sup> Hiperchromia e atipia nucleares, em contraste com a escassa atividade mitótica, é um padrão muito típico dos hemangioblastomas.<sup>16</sup>

A presença de mastócitos nos espaços intervasculares é uma característica destes tumores, o que auxilia o diagnóstico histológico.<sup>16</sup>

Uma abundante rede de reticulina, por vezes contendo fibras de colagénio, encontra-se distribuída entre as células estromais, nos espaços intervasculares, funcionando como um suporte à arquitetura vascular.<sup>12,17</sup>

Alguns astrócitos são por vezes encontrados na margem do tumor ou aprisionados no seu interior.<sup>16</sup> De notar que não existe nenhuma cápsula entre o tumor e o tecido nervoso adjacente, sendo o crescimento tumoral separado do tecido nervoso mediante uma área de gliose ou fibras de Rosenthal.<sup>17</sup>

Resumidamente, os hemangioblastomas são constituídos por quatro tipos celulares principais: células estromais (componente neoplásico do tumor), células endoteliais e pericitos (que juntas constituem o elemento vascular) e mastócitos.<sup>12,16-18,22,23</sup>

Por vezes é possível encontrar um pequeno número de “células transicionais”. Estas apresentam características ultraestruturais quer das células estromais quer das células vasculares, o que está de acordo com a mais recente explicação para a histogénese das células constituintes dos hemangioblastomas que preconiza a existência de um precursor comum para esses três tipos celulares, o qual sofre diferenciação progressiva em tipos celulares específicos.<sup>8,12,14</sup>

A Figura 4 mostra os principais achados histológicos dos hemangioblastomas.<sup>17</sup>

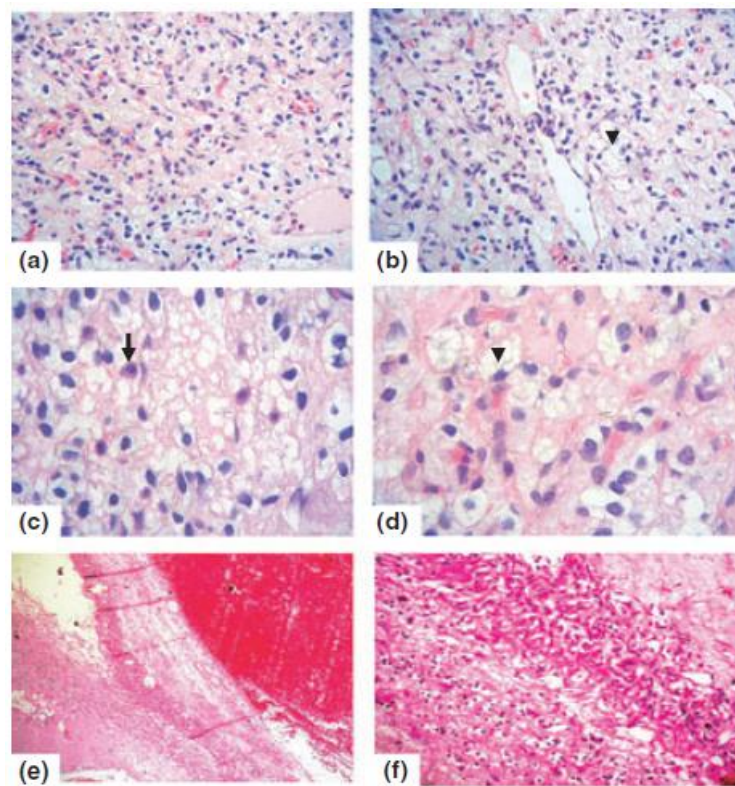


Figura 4 - Achados histológicos de um hemangioblastoma cerebeloso. O tumor é composto por espaços vasculares justapostos e de diferentes tamanhos, grandes células estromais neoplásicas (pontas de setas) com citoplasma rosa, de aspeto espumoso, com vacúolos, núcleo hiper cromático e numerosos mastócitos (seta). Sem atipia, sem necrose, sem calcificação e sem figuras mitóticas visíveis. (a-d: coloração H&E, x100, x100, x400 e x1000, respetivamente). Uma margem distinta com o tecido cerebelar normal é evidente (e-f: coloração H&E, x200 e x400, respetivamente) (a partir de Hussein, 2007).<sup>17</sup>

Com base na proporção relativa do componente vascular e do componente celular observados à microscopia ótica, é possível distinguir duas variantes histológicas de hemangioblastoma (Figura 5):

- **Variante celular**, na qual as células estromais são as principais constituintes do tumor, encontrando-se organizadas em grandes e densos grupos com pouco tecido de reticulina no seu interior.
- **Variante reticular**, a mais comum, caracterizada pela prevalência do componente vascular ao redor do qual as células estromais, em menor proporção relativa, se encontram distribuídas uniformemente.<sup>3,17,24</sup>

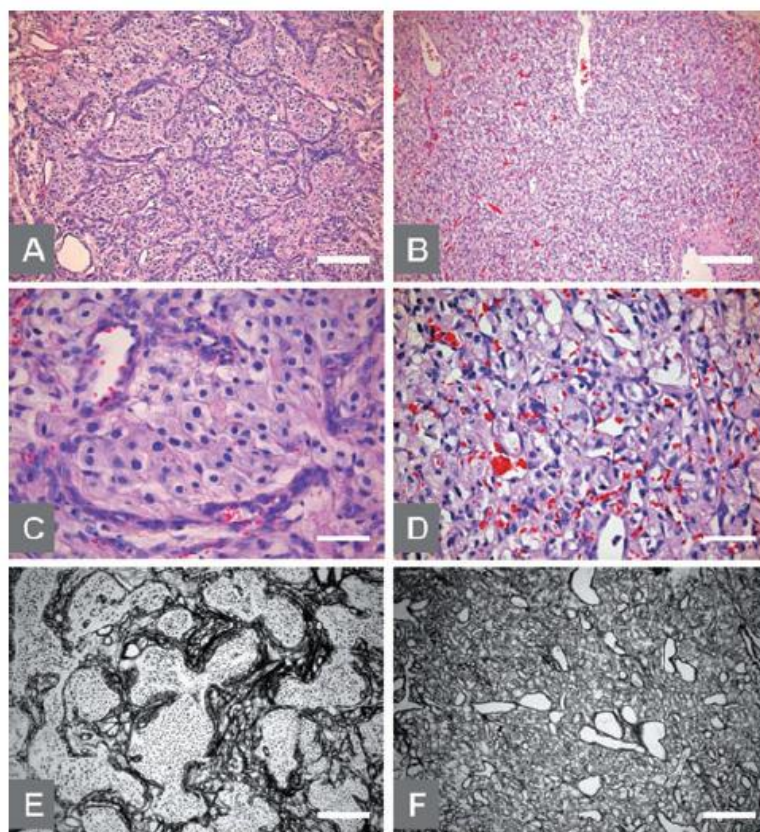


Figura 5 - Variantes celular (A, C e E) e reticular (B, D e F) do hemangioblastoma. De notar a predominância dos grupos celulares na variante celular (A) em comparação com a abundante rede capilar na variante reticular (B). Numa maior ampliação, é possível observar o citoplasma eosinofílico finamente granular; os grupos de células estromais são normalmente intersetados por proliferações capilares com hiperplasia endotelial (C). Em contraste, as células estromais ocasionalmente presentes na variante reticular contém citoplasma claro vacuolizado (D). Após o uso de coloração para reticulina, verifica-se que os grupos de células estromais, na variante celular, não apresentam fibras de reticulina entre si (E) enquanto na variante reticular, a reticulina encontra-se presente abundantemente ao redor dos vasos sanguíneos e das células estromais dispostas individualmente (F) (a partir de Hasselblatt et al, 2005).<sup>24</sup>

A distinção entre estes dois aspetos morfológicos merece destaque especial na medida em que apresentem implicações no prognóstico, o que permite a identificação de pacientes que podem estar sob maior risco de recorrência do tumor. A variante celular está associada a maior probabilidade de recorrência (Figura 6) por apresentar um maior índice de proliferação e, dessa forma, um comportamento biológico mais agressivo. Existe, assim, uma contribuição, independente do sexo, idade e localização tumoral, do subtipo histológico na probabilidade de recorrência.<sup>24</sup>

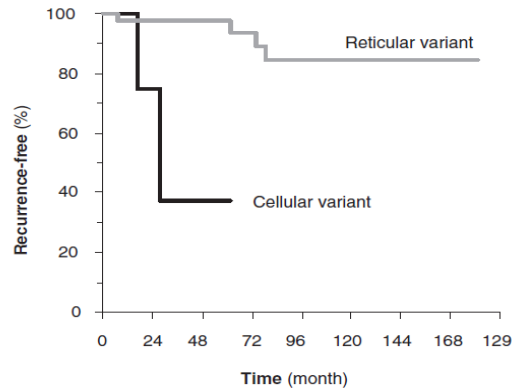


Figura 6 - Análise de Kaplan-Meier com percentagem de pacientes sem recorrência tumoral após resseção total do tumor, de acordo com a variante histológica, ao longo do tempo de follow-up. Confirma-se a maior probabilidade de recorrência da variante celular (Teste Log-Rank<0.01) (a partir de Hasselblatt et al, 2005).<sup>24</sup>

### 3.5. Histogénese

Até 2007, os hemangioblastomas foram classificados pela OMS como uma entidade sob a designação de “tumores de histogénese incerta”.<sup>3,9</sup> Embora a OMS os tenha reclassificado, em 2007, como uma “classe de neoplasias relacionadas com as meninges”, a sua histogénese continua a ser um tema de incerteza e controvérsia. A exploração da origem dos hemangioblastomas tem interesse para uma melhor compreensão da sua etiologia, patologia e diagnóstico mas também assume extrema relevância na medida em que permitirá abrir novos horizontes no que respeita ao seu tratamento.<sup>8,10</sup>

Ao longo de quase um século, paralelamente à inovação nas técnicas de investigação, foram colocadas diversas teorias sem que, no entanto, nenhuma delas se tenha mantido integralmente até à atualidade como uma explicação incontestável para a histogénese dos hemangioblastomas. As teorias mais antigas foram sendo gradualmente refutadas mas a incerteza mantém-se.<sup>8,12,25-30</sup>

As células endoteliais e os pericitos são, obviamente, células vasculares enquanto as células estromais são interpretadas como sendo o componente neoplásico subjacente ao tumor, pois não existe nenhum tipo celular semelhante nos tecidos humanos em desenvolvimento nem nos adultos.<sup>26,31</sup> Alguns estudos confirmaram que os hemangioblastomas apresentam capacidade de formar ilhas sanguíneas de forma semelhante ao processo de vasculogénese que ocorre no embrião. Assim, sugeriu-se que tanto os vasos sanguíneos normais quanto os vasos sanguíneos destes tumores se originam de um precursor comum, o hemangioblasto.<sup>8,32,33</sup> O hemangioblasto foi considerado, até bem recentemente, como a célula precursora neoplásica do hemangioblastoma sendo que, de acordo com esse pressuposto, o hemangioblastoma teria origem em células tronco embrionárias mesodérmicas, presas no tecido cerebral. No entanto, o hemangioblasto corresponde a uma célula multipotente, precursora apenas das células

hematopoiéticas, endoteliais e musculares lisas, não explicando a origem das células estromais, os verdadeiros componentes neoplásicos dos hemangioblastomas.<sup>8,14</sup>

Sabe-se que as células iniciadoras de tumores (*tumor-initiating cells*, TICs) são células caracteristicamente presentes nos tumores primários, as quais se encontram no topo da hierarquia tumoral. Apresentam um potencial proliferativo excepcional, com características de célula-tronco universal, e um papel de extrema importância na diferenciação aberrante e no estabelecimento da heterogeneidade tumoral.<sup>8,34</sup> O antígeno embrionário 1 específico de estágio (*stage-specific embryonic antigen-1*, SSEA1) é uma molécula de adesão aos hidratos de carbono distribuída no SNC adulto dos humanos e que está ausente nas células-tronco embrionárias e nos tumores de origem embrionária.<sup>14,35</sup> Já foi identificada uma subpopulação de células SSEA1 positivas (SSEA1<sup>+</sup>) correspondentes a células-tronco neurais adultas, que possuem a capacidade de funcionar como TICs, *in vitro*, ao formar estruturas semelhantes a hemangioblastomas humanos. Num hemangioblastoma, nem as células estromais nem as células vasculares podem servir como TICs pois tanto umas como outras são células relativamente estáveis e maduras, com crescimento lento, o que contrasta com as características das TICs.<sup>8</sup>

Em função do descrito, surge a teoria mais recente para a histogénese dos hemangioblastomas, proposta em 2011 por Ma et al, e que preconiza que os hemangioblastomas surgem de uma transformação neoplásica de um grupo de células SSEA1<sup>+</sup> no tecido neural adulto, correspondentes a células-tronco neurais, que funcionam como TICs. Quando colocadas num nicho ambiental específico, essas células SSEA1<sup>+</sup> possuem capacidade de se diferenciar em células estromais e células vasculares. Durante a sua proliferação, vários marcadores celulares diferentes são expressos em estágios celulares específicos, havendo, por vezes, sobreposição entre eles, sendo que a expressão de determinados marcadores terá implicação na diferenciação subsequente da célula. Assim, durante o processo proliferativo, algumas células SSEA1<sup>+</sup>, caracterizadas pela presença de um único e grande nucléolo, vão expressar o marcador D2-40 (marcador de células da linhagem neural, expresso nas células estromais) enquanto outras células SSEA1<sup>+</sup>, caracterizadas por 3 ou 4 nucléolos, irão expressar os marcadores célula-tronco leucémica (*stem cell leukemia*, Scl), *brachyury* (Bry) e recetor do fator de crescimento endotelial vascular 2 (*fetal liver kinase-1*, Flk-1); Scl é um marcador mesodérmico enquanto Bry e Flk-1 são também marcadores mesodérmicos mas específicos dos hemangioblastos. Ao mesmo tempo que as células tronco neurais adquirem os novos determinantes antigénicos referidos, outros vão sendo perdidos, como por exemplo o SSEA1, e tornam-se SSEA1 negativas (SSEA1<sup>-</sup>) tal como as células estromais e as células vasculares que compõem o hemangioblastoma. Desta forma, as células que expressam D2-40 diferenciam-se em células estromais, as quais mantêm expressão dos marcadores neuro-ectodérmicos S100B, enolase específica do neurónio (*neuron-specific enolase*, NSE) e proteína glial fibrilar ácida (*glial fibrillary acidic protein*, GFAP), e ganham o marcador inibina- $\alpha$  (marcador das células estromais). Por sua vez, as células que expressam Scl, Bry e Flk-1 diferenciam-se em

hemangioblastos, mediante um processo de transformação ou transição epitelial-mesenquimal. Esse processo é um tipo de metaplasia no qual a célula-tronco neural, de origem ectodérmica, é transdiferenciada em células de tipo mesodérmico. Nesse tipo mesodérmico inclui-se o hemangioblasto, o qual se pode diferenciar em células endoteliais, células sanguíneas e células musculares lisas. Embora o hemangioblasto seja a célula precursora das estruturas vasculares do embrião e do hemangioblastoma, é de referir que não existem células tronco embrionárias no hemangioblastoma e que os hemangioblastomas ocorrem nos adultos. Daí, é aceite que os hemangioblastos presentes no hemangioblastoma são “adultos”, derivados das células tronco neurais do adulto. Ainda de acordo com esta teoria, salienta-se a importância da existência de um ambiente específico que regule e controle a expressão do potencial neoplásico das células-tronco neurais e que permita a iniciação, propagação e recorrência dos hemangioblastomas, bem como a existência de fatores derivados desse microambiente que também regulem e mantenham as células tumorais. Para este ambiente, contribuem diversos genes e fatores que interagem de forma a propiciar favoravelmente a formação tumoral, os quais permanecem desconhecidos até agora, sendo necessárias mais investigações no futuro.<sup>8,14</sup>

### 3.5.1. Considerações Genéticas

O gene von-Hippel Lindau (gVHL) é um antioncogene ou gene supressor tumoral cuja função principal é inibir a proliferação e diferenciação celular.<sup>36</sup> Cerca de 40 a 50% dos hemangioblastomas esporádicos apresentam como marca genética a perda da função desse gene, o que desempenha um papel crítico no desenvolvimento dos hemangioblastomas, atuando como fator predisponente ou catalítico no processo que culmina na formação tumoral.<sup>14,36</sup> Em contrapartida, todos os hemangioblastomas associados à DVHL apresentam a perda da função do gVHL.<sup>36</sup> Contudo, de acordo com a hipótese mais recente para a histogénese destes tumores, bem como após a análise epidemiológica dos hemangioblastomas associados a perda da função do gVHL, constatou-se que essa perda, só por si, não é nem uma condição suficiente nem um fator essencial para a formação e desenvolvimento dos hemangioblastomas. Estes são o resultado de uma interação de múltiplos genes e fatores, ainda não descobertos, que constroem um ambiente favorável à proliferação das células-tronco neurais e sua consequente diferenciação nas células estromais e vasculares que compõem o tumor.<sup>14</sup>

No indivíduo com a DVHL, todas as suas células somáticas apresentam uma mutação de origem germinal, herdada de forma autossómica dominante de um dos seus progenitores (heterozigotia constitucional) embora, em 20% dos casos, essa mutação ocorra “de novo”, isto é, a mutação germinal esporádica está ausente nas células somáticas dos progenitores. Posteriormente verifica-se a inativação do segundo alelo do gVHL, mediante a ocorrência de uma mutação somática, com consequente perda da heterozigotia constitucional nalgumas células, dando início ao processo tumoral. Contudo, ainda não está claro se mutações em loci

não-VHL são necessárias, em adição à inativação do gVHL, para o desenvolvimento dos hemangioblastomas nessa doença. Por sua vez, nos pacientes que apresentam hemangioblastomas esporádicos associados à perda da função do gVHL, ocorrem inativações somáticas, por mutação ou hipermetilação, dos dois alelos do gVHL, visto que todas as células desses indivíduos apresentam, originalmente, dois alelos normais.<sup>36</sup>

Assim, atendendo à necessidade de um único evento para que a suscetibilidade neoplásica se concretize, os indivíduos que apresentam mutações germinais do gVHL, em associação com a DVHL, apresentarão com grande probabilidade múltiplos tumores primários multifocais numa fase mais precoce da vida. Por oposição, para que se verifiquem as duas inativações somáticas na mesma célula, nos indivíduos com hemangioblastomas esporádicos, é necessário um período de tempo mais prolongado pelo que os tumores são geralmente únicos e ocorrem em idades mais avançadas.<sup>36</sup> De acordo com o exposto, o gVHL enquadra-se na teoria de Knudson, a qual preconiza a necessidade da existência de dois eventos genéticos de inativação de ambos os alelos para que o gene perca a sua função; assim, o gVHL comporta-se de forma recessiva a nível celular.<sup>36,37</sup>

O gVHL encontra-se localizado no braço curto do cromossoma 3 (3p25-26). A sua região codificadora é constituída por três exões (exão 1: codão 1-113; exão 2: codão 114-154 e exão 3: codão 155-213), num total de 639 nucleótidos. Pode ser transcrito alternativamente a partir de dois codões de iniciação (codão 1 e 54), codificando duas proteínas completas que, sob o ponto de vista funcional, se comportam de forma similar, sendo denominadas genericamente como proteína von-Hippel Lindau (pVHL): pVHL30, de 30 KDa e com 213 aminoácidos e pVHL19, de 19 KDa e 160 aminoácidos, a qual carece dos 53 primeiros aminoácidos existentes em pVHL30. Estas proteínas encontram-se largamente expressas nos tecidos fetais e nos tecidos adultos.<sup>36,38</sup>

A pVHL tem múltiplas funções e influencia muitas vias celulares, pelo que a sua perda terá inúmeros efeitos que se podem associar à formação do hemangioblastoma. A pVHL parece contribuir para a estabilidade do ácido ribonucleico mensageiro (*messenger ribonucleic acid*, mRNA), regulação do ciclo celular, apoptose, diferenciação celular, formação de colagénio IV e de fibronectina que constituem a matriz extracelular. Além disso, o domínio  $\alpha$  da pVHL liga-se a um conjunto proteico para formar um complexo cuja função é destruir determinadas proteínas mediante a sua ligação ao domínio  $\beta$  da pVHL do complexo. Algumas dessas proteínas são as que regulam a transcrição nuclear dos fatores induzíveis pela hipoxia 1 e 2 (*hypoxia-inducible factor-1 and 2*, HIF-1 e HIF-2).<sup>36,38</sup>

Em situações de normóxia e quando a função do gVHL está intacta, as subunidades  $\alpha$  de HIF-1 e de HIF-2 ligam-se ao complexo proteico que contém a pVHL, são ubiquitinadas e posteriormente degradadas a nível do proteossoma (Figura 7). O oxigénio desempenha um papel importante como cofator das duas enzimas prolil-hidroxilases que modificam as

subunidades  $\alpha$  de HIF-1 e de HIF-2 (hidroxilação dos dois resíduos de prolina) para serem reconhecidas pelo complexo proteico.

Em condições de hipóxia, em que as enzimas prolin-hidroxilase não estão funcionais pela inexistência de oxigénio, ou em condições de ausência ou inativação da pVHL, as subunidades  $\alpha$  de HIF-1 e de HIF-2 não se ligam ao domínio  $\beta$  da pVHL do complexo. Consequentemente, não são destruídos, atravessam a membrana nuclear e ligam-se à respetiva subunidade  $\beta$ . Forma-se um complexo dimérico que promove a ativação e transcrição de um conjunto de genes relacionados com a hipóxia e cujos produtos proteicos aumentam a disponibilidade de oxigénio ou permitem uma adaptação metabólica à privação do mesmo. Alguns desses produtos proteicos são o fator de crescimento endotelial vascular (*vascular endothelial growth factor*, VEGF), fator de crescimento derivado das plaquetas B (*platelet-derived growth factor-B*, PDGF-B), fator transformador do crescimento  $\alpha$  (*transforming growth factor-a*, TGF- $\alpha$ ), eritropoietina, transportadores de glucose e enzimas glicolíticas (Figura 7).

Desta forma, a marca genética dos hemangioblastomas consiste na inativação do gVHL, o que faz com que estes tumores expressem constitutivamente HIF-1 e HIF-2, perdendo a sensibilidade ao oxigénio e comportando-se como se condições de hipóxia estivessem sempre presentes.<sup>36,38-40</sup>

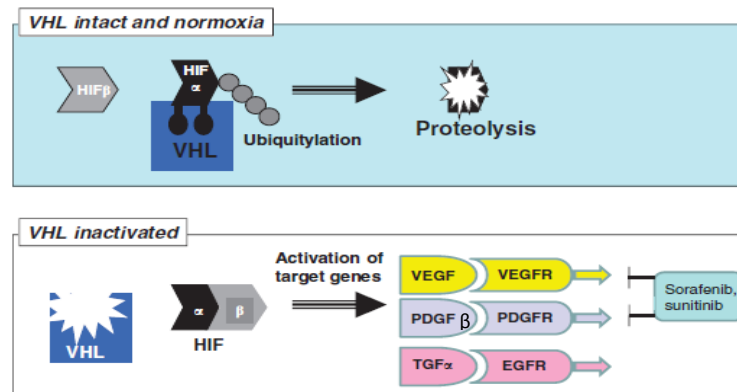


Figura 7 - Esquema representativo da relação de pVHL com HIF-1 e HIF-2. Painel superior: em condições de normóxia e sem inativação do gVHL, a pVHL contida num complexo tetramérico, ubiquitina as subunidades  $\alpha$  dos HIF-1 e 2, marcando-os para degradação pelos proteossomas. Painel inferior: nas células que apresentam inativação do gVHL, a ausência de pVHL provoca estabilização das subunidades  $\alpha$  dos HIF-1 e 2, os quais, por sua vez, ativam os seus alvos: VEGF, PDGF- B e TGF- $\alpha$ . Os inibidores da tirosina cinase, tais como Sorafenib e Sunitinib, inibem os recetores de VEGF e de PDGF-B, bloqueando alguns dos efeitos da inativação do gene VHL (adaptado de Maher et al, 2011).<sup>38</sup>

De referir que estudos de vários tipos confirmaram que apenas as células estromais, e não as células endoteliais, apresentam perda da pVHL e, consequentemente, são as responsáveis pela sobreprodução de HIF e dos produtos dos seus genes alvo.<sup>37,41</sup>

A sobreprodução de VEGF e PDGF-B é responsável pela formação de tumores altamente vascularizados, uma vez que o VEGF e o PDGF-B são potentes mitogénios para as células endoteliais e para os pericitos, respetivamente.<sup>36,41</sup>

Alguns estudos demonstraram a presença de grandes quantidades de mRNA do VEGF nas células estromais dos hemangioblastomas mas não nas células endoteliais; demonstraram também a presença de recetores do VEGF (*vascular endothelial growth factor receptor*, VEGFR) quer nas células estromais quer nas células endoteliais desses tumores. Estas observações permitiram concluir que o VEGF, segregado pelas células estromais, provavelmente atua como fator de crescimento autócrino e parácrino, ao ligar-se aos seus recetores presentes nas células estromais e nas células endoteliais. Ao atuar sobre as células endoteliais, estimula o processo de neovascularização mas a sua função autócrina sobre as células estromais não foi ainda elucidada.<sup>41,42</sup>

Outro facto importante é que os mastócitos presentes nos hemangioblastomas, após a sua desgranulação, libertam heparina, uma substância imprescindível para a interação do VEGF com os seus recetores, o que também pode contribuir para a abundante proliferação vascular observada nos hemangioblastomas.<sup>42</sup>

Por outro lado, o VEGF promove um aumento da permeabilidade vascular tumoral, daí ser também conhecido como fator de permeabilidade vascular, condicionando a formação do edema peritumoral e dos quistos característicos destes tumores.<sup>11,43</sup> O edema e o conteúdo quístico resultam da extravasão do plasma, devido a uma permeabilidade exagerada dos vasos sanguíneos tumorais provocada pela ação da grande quantidade de VEGF segregado pelas células estromais sobre as células endoteliais tumorais.<sup>11</sup>

Um outro mecanismo proposto para a formação do edema e dos quistos peritumorais envolve a expressão de aquaporinas (AQP), proteínas celulares transmembranares seletivamente permeáveis para a água e para pequenos solutos sem carga, em função de um gradiente osmótico. Estas proteínas estão envolvidas em vários processos do metabolismo da água e dos fluidos sendo que a isoforma 1 (AQP1) se encontra expressa nas células endoteliais e nas células estromais dos hemangioblastomas onde a sua quantidade está diretamente relacionada com o volume quístico.<sup>44</sup>

O TGF- $\alpha$  é um membro da família dos fatores de crescimento epidérmicos que regula a proliferação, migração e diferenciação celular. A hiperexpressão de TGF- $\alpha$  resulta na transformação neoplásica das células, sendo a sua ação mediada pela ativação do recetor do fator de crescimento epidérmico (*epidermal growth factor receptor*, EGFR). As células estromais dos hemangioblastomas apresentam expressão de TGF- $\alpha$  e de EGFR, os quais provavelmente desempenham um papel no crescimento dos hemangioblastomas, mediante uma estimulação autócrina ou justácrina (contacto-dependente) das células estromais.<sup>41,45</sup>

A Figura 8 esquematiza o processo mediante o qual a inativação do gVHL contribui para a formação e crescimento tumoral.<sup>41</sup>

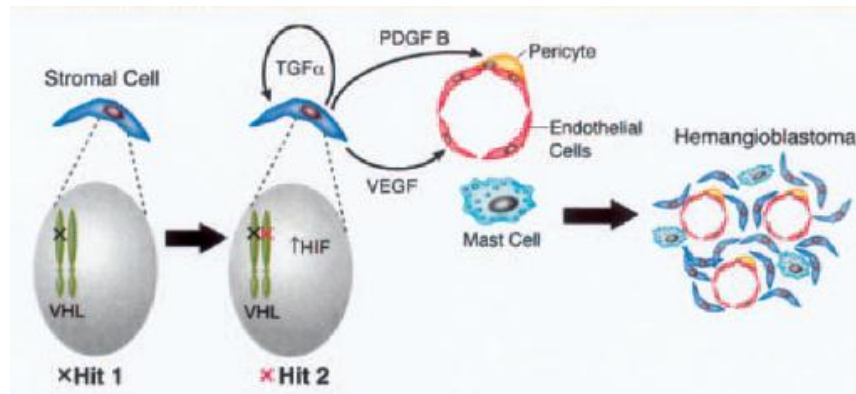


Figura 8 - Influência da inativação do gVHL na formação e crescimento dos hemangioblastomas. Nos hemangioblastomas, a inativação bialélica do gVHL nas células estromais estabiliza os HIF-1 e 2, levando a uma sobreprodução das proteínas por eles reguladas, tais como VEGF e PDGF-B, as quais estimulam o crescimento das células endoteliais e dos pericitos, respetivamente, e de TGF- $\alpha$ , o qual atua como um fator de crescimento autócrino para as células estromais (a partir de Kim & Kaelin, 2004).<sup>41</sup>

Além do efeito sobre a regulação de HIF-1 e 2, as células que apresentam ausência da pVHL perdem a capacidade de sair do ciclo celular, multiplicando-se indefinidamente, o que contribui sobremodo para o crescimento tumoral.<sup>41</sup>

No futuro, talvez seja possível tratar os hemangioblastomas mediante o uso de agentes que bloqueiem HIF-1 e 2 ou os seus alvos. Um número considerável de agentes que inibem PDGF-B, VEGF e TGF- $\alpha$  encontram-se sob testes pré-clínicos e clínicos. Estes agentes atuam mediante a prevenção da ligação desses fatores de crescimento aos seus recetores e, conseqüentemente, bloqueando o seu efeito ao nível das células-alvo.<sup>41</sup>

Recentemente, foi descoberta a expressão de uma proteína, a galectina-3, nas células estromais e endoteliais do hemangioblastoma. A galectina-3 é uma molécula proangiogénica com função importante na proliferação vascular endotelial, mediante indução de quimiotaxia e facilitação da mobilidade das células endoteliais durante a fase inicial da formação do vaso, o que talvez seja um passo essencial no desenvolvimento dos hemangioblastomas. Intervém ainda em variados processos biológicos tais como crescimento celular, adesão celular, regulação do ciclo celular, transformação neoplásica e metastização.<sup>3</sup>

Nos hemangioblastomas esporádicos que não apresentam a mutação do gene VHL, outros fatores contribuem para o crescimento tumoral, embora ainda não se tenha elucidado completamente o processo subjacente. O crescimento tumoral provavelmente origina sinais de hipóxia e, conseqüentemente, a ativação dos fatores de transcrição HIF-1 e 2, bem como dos genes por eles regulados.<sup>14</sup> Além disso, a rápida proliferação celular requer elevados requerimentos proteicos o que pode levar a alterações específicas na dinâmica e composição nuclear, incluindo uma sobreprodução de ribossomas bem como alterações na sua estrutura. Estas alterações podem contribuir para a transformação neoplásica mediante a interação no balanço da translação proteica o que pode, em última análise, alterar a síntese de proteínas que desempenhem um papel importante na tumorigénese.<sup>8</sup>

### 3.6. Apresentação Clínica

A apresentação clínica dos hemangioblastomas do SNC varia em função da localização do tumor e das complicações eventualmente associadas ao efeito de massa sobre as estruturas adjacentes. Esse efeito compressivo é condicionado pelo crescimento do tumor em si, pela formação e expansão do quisto peritumoral, bem como pelo edema circundante.<sup>36</sup>

O quisto peritumoral ocupa um volume considerável, cerca de 4 a 12 vezes o volume do nódulo mural associado no cerebelo ou no tronco cerebral, respetivamente. Está presente em cerca de 90% dos hemangioblastomas espinais sintomáticos, 70% dos tumores cerebelosos e do tronco cerebral sintomáticos e em apenas 5 a 10% dos hemangioblastomas assintomáticos.<sup>36</sup>

Pode supor-se que os tumores sólidos são mais bem tolerados pelos pacientes e, normalmente, o início dos sintomas é anunciado pelo desenvolvimento do edema e dos quistos peritumorais. Contudo, os tumores sólidos costumam ser menos tolerados em localização espinal do que em localização encefálica, presumivelmente devido às menores dimensões da medula espinal.<sup>20</sup>

A duração média dos sintomas associados ao hemangioblastoma até ao diagnóstico é de cerca de 13 meses.<sup>17</sup>

#### 3.6.1. Hemangioblastomas Intracranianos

Os hemangioblastomas da fossa posterior manifestam-se predominantemente por sintomas de hipertensão intracraniana (cefaleias, náuseas, vômitos e alterações visuais) provocados quer pelo efeito de massa exercido pelo tumor, pelos quistos peritumorais e pelo edema associado, quer pela barragem das vias de circulação do líquido cefalorraquidiano (LCR) por obstrução do quarto ventrículo.<sup>16-19</sup> Esta última situação pode levar à ocorrência de hidrocefalia com rápida descompensação clínica.<sup>16,17</sup>

A cefaleia constitui o sintoma mais comum à apresentação, tanto nos hemangioblastomas cerebelosos quanto nos do tronco cerebral, estando presente em 95% dos casos. Depois desta, náuseas, vômitos, vertigem, tonturas, diplopia, nistagmo, ataxia e perturbações da marcha são as manifestações clínicas mais comumente apresentadas pelos pacientes.<sup>15-18</sup> Especificamente, os hemangioblastomas do tronco cerebral normalmente acarretam hipotensão ortostática.<sup>16</sup>

O exame neurológico destes doentes pode ser normal ou apresentar sinais característicos de uma síndrome cerebelosa. Frequentemente, à fundoscopia, existe papiledema.<sup>16</sup>

Distúrbios da audição podem surgir quando o núcleo coclear, no tronco cerebral, é envolvido pelo tumor ou quando ocorre a compressão do VIII nervo craniano por um hemangioblastoma cerebeloso que apresente protusão para o interior da cisterna pontocerebelosa. A incidência

de distúrbios da audição como consequência de hemangioblastomas cerebelosos é estimada em menos de 5%.<sup>46</sup>

Os hemangioblastomas de localização supratentorial apresentam-se normalmente com sintomas de aumento da pressão intracraniana, epilepsia e défices neurológicos focais.<sup>19</sup>

### 3.6.2. Hemangioblastomas Espinais

A dor, axial ou radicular, é o sintoma mais comum nos hemangioblastomas espinais, podendo ser acompanhada por diferentes graus de défices sensitivos e motores e prejuízo no controlo dos esfíncteres. A siringomielia, acompanhada por cavitação medular, está frequentemente associada aos hemangioblastomas de localização espinal.<sup>6,16,17,19</sup>

### 3.6.3. Hemangioblastomas Retinianos

Os hemangioblastomas da retina podem diferenciar-se em dois tipos, os periféricos e os justa-papilares:

- Os **periféricos** apresentam-se, sob o ponto de vista oftalmológico, como lesões nodulares, elevadas, de tonalidade vermelho-alaranjada, podendo apresentar calcificações, com uma artéria nutritiva e uma veia de drenagem, ambas dilatadas. Estas lesões localizam-se na retina periférica.
- Os **justa-papilares** localizam-se na porção temporal do nervo ótico. Pela proximidade com a mácula lútea, os hemangioblastomas justa-papilares, mesmo de pequena dimensão, podem condicionar perda de visão grave pela exsudação e descolamento da retina associados.

Os hemangioblastomas da retina podem induzir descolamento da retina, hemorragia do vítreo, edema da mácula, uveíte, glaucoma secundário e cataratas que culminam, eventualmente, na perda de visão indolor.<sup>36</sup>

### 3.6.4. Hemorragia Sintomática

Apesar da vascularização rica e das hemorragias intratumorais assintomáticas e microscópicas serem um aspeto característico deste tipo de tumores, a hemorragia massiva é um evento bastante incomum entre os hemangioblastomas (0,0024 por paciente por ano). Em 2/3 dos casos, os tumores sangrantes passaram despercebidos até à ocorrência da hemorragia sintomática, sendo esta a manifestação inicial. Os sinais e os sintomas dependem da quantidade e da localização do sangramento, sendo as hemorragias subaracnoideias e as intracerebrais as mais frequentes.

- A hemorragia subaracnoideia pode apresentar-se clinicamente como hemorragia intracraniana ou espinal e tanto uma como a outra originam-se unicamente do

sangramento de hemangioblastomas espinais. O facto de os hemangioblastomas espinais serem os únicos a provocar hemorragia subaracnoideia pode ser explicado pela sua localização mais superficial na medula espinal, devido ao seu menor volume em comparação com o encéfalo, onde a hemorragia tende a alojar-se mais facilmente no interior do parênquima ou do sistema ventricular.

→ A hemorragia subaracnoideia intracraniana resulta da propagação do sangue proveniente do espaço subaracnoideu espinal, especificamente originado do sangramento de hemangioblastomas cervicais. A apresentação clínica é semelhante à causada pela rutura de um aneurisma cerebral, com cefaleia, náuseas, vômitos, rigidez da nuca e perturbação variável da consciência.

→ A hemorragia subaracnoideia espinal apresenta-se com dor lombar, cialgia e mesmo com paraparésia. A sua ocorrência está relacionada com esforço físico e resulta do sangramento de hemangioblastomas cervicais, torácicos e lombares, por ordem de frequência.

- A hemorragia intracraniana resulta de sangramento de hemangioblastomas nesse local, causando aumento da pressão intracraniana, paralisias motoras, comprometimento sensorial, disfunção autónoma ou convulsões. O sangramento para o interior dos ventrículos cerebrais causa hidrocefalia com estado de inconsciência variável.

A hemorragia é quase exclusiva dos tumores sólidos, principalmente do tipo 3, sendo que o diâmetro dos nódulos tumorais está diretamente relacionada com a probabilidade de sangramento: 1-1,5 cm de diâmetro deve ser considerado como um limite para o risco de sangramento espontâneo. Sendo os tumores sólidos característicos das localizações supratentoriais e espinais, são os hemangioblastomas nessas localizações que sangram mais frequentemente, com os hemangioblastomas espinais a sangrar mais comumente que os cerebrais.

Fisiopatologicamente, a hemorragia ocorre porque a grande rede vascular tumoral cria um leito de baixa resistência, o qual favorece a ocorrência de um fluxo sanguíneo elevado no tumor. Esse aumento do fluxo sanguíneo causa stress hemodinâmico nas paredes dos vasos de alimentação, drenagem e intratumorais. Eventualmente, algumas alterações estruturais podem ocorrer no interior das paredes dos vasos, o que os torna mais frágeis e propensos ao sangramento. Como resultado do efeito hemodinâmico provocado pela elevada taxa de fluxo sanguíneo dos hemangioblastomas, é frequente a presença de um seio venoso occipital congestionado e dilatado na fossa posterior.

Desta forma, apesar da baixa taxa de sangramento, os hemangioblastomas cerebrais e espinais devem ser considerados como etiologias possíveis para as hemorragias intracranianas e subaracnoideias, respetivamente.

O tratamento dos hemangioblastomas sangrantes deve ser focado separadamente no tumor e na hemorragia. O tumor, a fonte de hemorragia, deve ser tratado em primeiro para prevenir futuros sangramentos enquanto a hemorragia deve ser manuseada em função da sua localização, quantidade e consequências clínicas. Os coágulos intraparenquimatosos devem ser removidos juntamente com o tumor, sempre que possível. A hemorragia ventricular deve ser tratada mediante drenagem ventricular se tiver causado hidrocefalia. A hemorragia subaracnoideia deve ser sempre tratada medicamente, com a remoção cirúrgica realizada somente aquando da cirurgia de remoção tumoral.<sup>19</sup>

### 3.6.5. Policitemia

Os hemangioblastomas são os únicos tumores do SNC associados a policitemia, a qual é encontrada em 9-20% dos hemangioblastomas intracranianos mas não nas lesões espinais.<sup>17</sup> A localização cerebelosa é aquela que comporta a maior percentagem de policitemia em comparação com as outras localizações intracranianas. Reconhecida pela primeira vez em 1943 por Carpenter et al, ocorre em cerca de 20% dos hemangioblastomas cerebelosos.<sup>16,36,47</sup> Existe uma impressionante predominância masculina (8:1) a qual pode ser explicada por variações na atividade de estimulação eritroide, diferenças hormonais, menores reservas de ferro nas mulheres, entre outros fatores possíveis.<sup>47</sup>

Após vários estudos realizados, demonstrou-se a presença de elevados níveis de eritropoietina no fluido dos quistos tumorais bem como a presença de mRNA da eritropoietina nas células estromais do tumor. Verificou-se também o consistente desaparecimento da policitemia após a remoção cirúrgica do tumor. Desta forma, ficou claro que o hemangioblastoma se constitui como o produtor de eritropoietina responsável pela policitemia secundária observada em associação com esses tumores.<sup>47</sup>

À luz dos conhecimentos atuais, esta policitemia paraneoplásica pode resultar da sobreprodução de eritropoietina pelo tumor como consequência da perda da função da pVHL nas células estromais. Assim, mesmo sob condições de normóxia, existe uma produção constitutivamente aumentada de HIF-1 e HIF-2 e dos produtos dos genes por eles regulados, entre os quais se encontra a eritropoietina.<sup>41</sup>

Uma vez que a recorrência do tumor após resseção cirúrgica está associada ao reaparecimento de policitemia, o hemograma alterado pode constituir-se com um sinal precoce de recorrência tumoral.<sup>48</sup>

### 3.6.6. Gravidez e Contraceção

A gravidez acelera a taxa de crescimento dos hemangioblastomas, incluindo o aumento do componente quístico, apressando a sua apresentação sintomática. Por vezes esta alteração no tumor pode acarretar complicações dramáticas quer para a mãe, quer para o feto.<sup>16,49</sup> As razões possíveis para este rápido crescimento incluem o ingurgitamento vascular, devido ao

volume sanguíneo materno aumentado, ou influências hormonais sobre o tecido tumoral. Desta forma, sempre que uma mulher em idade reprodutiva tem diagnóstico de hemangioblastoma ou é submetida a uma cirurgia para a sua remoção é importante o seu seguimento ao longo da gravidez mediante a realização de exames de imagem por forma a reconhecer precocemente uma recorrência tumoral ou o crescimento do hemangioblastoma pré-existente.<sup>49</sup>

Os contraceptivos orais também não são recomendados devido à possível influência das hormonas femininas no crescimento dos hemangioblastomas; contudo, não existe evidência científica sobre esse papel.<sup>16</sup>

### 3.7. Diagnóstico

No diagnóstico dos hemangioblastomas são usados a tomografia computadorizada (TC), a ressonância magnética (RM), a angiografia e a ecografia.<sup>17</sup>

#### 3.7.1. Visão Geral

O método de escolha para o diagnóstico precoce e o follow-up dos hemangioblastomas do SNC é a RM com contraste de gadolínio, pois esta fornece a melhor definição anatómica das lesões. Antes da utilização generalizada da RM, a TC com contraste era o exame de imagem realizado mais frequentemente. Contudo, os artefactos provocados pelos ossos petrosos e vertebrais, bem como a sua menor sensibilidade em comparação com a RM contrastada limitou o seu uso e, atualmente, a sua indicação está limitada a pacientes com contra-indicação à realização de RM, nomeadamente aqueles em uso de clips ferromagnéticos colocados em cirurgias realizadas antes de 1987. De uma forma geral, comparando as sensibilidades das imagens obtidas por TC e por RM, pode afirmar-se o seguinte:

- A RM é superior à TC sem contraste na deteção dos componentes vasculares do tumor;
- A TC com contraste apresenta a mesma sensibilidade que a RM sem contraste, mas é inferior à RM com contraste de gadolínio;
- A sensibilidade da RM, principalmente na deteção de pequenos nódulos tumorais “cl clinicamente mudos” e na individualização do componente sólido do tumor dos quistos e do edema circundante, aumenta com a utilização do contraste de gadolínio. Desta forma, o uso de contraste endovenoso (EV) de gadolínio é mandatário na avaliação dos hemangioblastomas.<sup>15-17,50</sup>

Durante vários anos, a angiografia foi considerada a primeira modalidade diagnóstica e ainda hoje se constitui como um requisito pré-operatório em muitos pacientes.<sup>50,51</sup>

A ecografia pode ser usada intraoperatoriamente como um componente adjunto durante o tratamento cirúrgico dos tumores.<sup>17</sup>

Da mesma forma que macroscopicamente se pode classificar os hemangioblastomas nos tipos 1 a 4, radiologicamente essa distinção também é feita.<sup>20</sup>

De referir que o diagnóstico definitivo de hemangioblastoma só pode ser estabelecido mediante análise histopatológica após excisão cirúrgica do tumor. Os achados nos exames complementares de diagnóstico, embora sugestivos, não são patognomônicos.<sup>52</sup>

### 3.7.2. TC

Nas imagens por TC, o tumor apresenta-se como uma lesão bem circunscrita, tipo sólida ou quística, com a sua densidade a depender dos seus componentes. A TC permite objetivar a existência da formação tumoral responsável pelos achados clínicos, muitas vezes associada a edema significativo ao redor, bem como a existência de hidrocefalia, comumente responsável por muitas das manifestações clínicas deste tipo de tumores.

Resultados falso-negativos são encontrados em pacientes com pequenos nódulos tumorais (< 5 mm), localizados principalmente na fossa posterior, os quais podem ser obscurecidos pelos artefactos provocados pela pirâmide petrosa. Assim, devido à sua baixa sensibilidade, normalmente procede-se à realização posterior de RM para melhor caracterização da lesão. Resultados falso-positivos são raros.<sup>15,17,50</sup>

### 3.7.3. RM

A RM é extremamente sensível e específica no diagnóstico dos hemangioblastomas, especialmente quando associadas à injeção endovenosa de contraste de gadolínio, pelo que a RM contrastada se constitui, atualmente, como o padrão de ouro para o diagnóstico e seguimento destas lesões.<sup>16,17,50</sup>

A imagem mais comum dos hemangioblastomas revela a existência de uma lesão quística bem delimitada com um nódulo mural altamente vascularizado, o qual se encontra em contacto com a pia-máter. No entanto, podem apresentar-se como massas sólidas altamente vascularizadas, com ou sem componentes quísticos centrais, ou como um componente quístico sem qualquer evidência de tumor sólido (extremamente raro).<sup>16,17,50</sup> De acordo com estes diferentes padrões morfológicos, postulou-se que o desenvolvimento dos componentes quísticos (intratumorais ou peritumorais) fazem parte da história natural dos tumores inicialmente sólidos. Com base em estudos de acompanhamento por RM, já foi relatada a transição de tumores sólidos para tumores quísticos com um pequeno nódulo mural.<sup>20,50</sup>

Na RM, a apresentação do componente quístico do tumor depende da concentração proteica do conteúdo quístico bem como da presença de hemorragia no interior do mesmo. O componente quístico pode apresentar-se isointenso relativamente ao LCR nas imagens obtidas em todas as sequências embora, mais frequentemente, se apresente como ligeiramente hiperintenso em relação ao LCR nas sequências ponderadas em T1 e T2, nos estudos pré e

pós-administração EV de contraste de gadolínio; não existe captação de gadolínio pelo quisto. Tal como já referido anteriormente, os hemangioblastomas quísticos apresentam-se frequentemente associados a uma área de edema circundante. Este edema perilesional apresenta-se com hipossinal nas sequências ponderadas em T1 e com hipersinal nas ponderadas em T2.<sup>50,53</sup>

O componente sólido apresenta-se como hipointenso nas sequências de T1 e como hiperintenso nas sequências de T2, com reforço homogêneo de sinal após administração de contraste.<sup>53</sup> Ocasionalmente, o sinal do componente sólido, nas sequências de T1, pode ser heterogêneo, com áreas de sinal aumentado dentro da porção sólida. Essas regiões representam os lípidos no interior das células estromais ou a meta-hemoglobina derivada das hemorragias intratumorais frequentes neste tipo de tumor.<sup>50</sup> Comumente (60-69% dos casos), visualizam-se estruturas tubulares serpenteadas, internas ou periféricas ao componente sólido do tumor, com “vazios de sinal”, “vazios de fluxo” ou “voids vasculares”, as quais representam vasos sanguíneos dilatados, aferentes e eferentes. A presença de um quisto com um nódulo mural rodeado por “vazios de sinal” é característico dos hemangioblastomas.<sup>15,50,53</sup>

Resultados falsos negativos podem ocorrer com pequenas lesões (< 5 mm) e com obtenção de imagens tardias devido ao realce precoce das lesões após administração de contraste. Resultados falsos positivos são raros.<sup>50</sup>

Imagens de RM ponderadas em difusão podem ser usadas para diferenciar o tecido tumoral sólido do edema circundante e dos quistos. O edema e os quistos apresentam menor sinal que o parênquima encefálico normal nas imagens de difusão e apresentam um coeficiente de difusão aparente (*apparent diffusion coefficient*, ADC) muito maior. Por sua vez, as áreas de reforço tumoral são isointensas ou apresentam elevado sinal. O grau de celularidade tumoral está correlacionada com o ADC: tumores com elevada celularidade apresentam uma redução significativa no ADC e um marcado aumento de sinal nas imagens de difusão.<sup>54</sup>

#### 3.7.4. Angiografia

Entre 1951 e 1953, alguns autores discutiram o valor da angiografia no diagnóstico dos hemangioblastomas. Constatou-se que o componente sólido hipervascularizado do tumor era visualizado na maioria dos casos e constituía a única porção visível à angiografia nos tumores quísticos.<sup>55</sup>

A angiografia pré-operatória reveste-se de especial importância para delinear os vasos sanguíneos de alimentação do tumor pois é o melhor método para mostrar a natureza vascular do suprimento e drenagem dos tumores e, dessa forma, ajudar na embolização pré-operatória, caso seja necessária. O suprimento sanguíneo dos hemangioblastomas é recebido, normalmente, através da pia-máter. Contudo, a angiografia das carótidas externas fornece informações pré-operatórias importantes em pacientes selecionados nos quais os

hemangioblastomas são muito superficiais e adjacentes à dura-máter, sendo normalmente supridos pelos ramos meníngeos do sistema carotídeo.<sup>50,51</sup>

Constitui-se o método de escolha para a detecção e descrição de componentes vasculares do tumor bem como para a caracterização de lesões pequenas e múltiplas. No entanto, tanto a TC como a RM são superiores no que concerne ao delineamento da porção quística dos tumores e da sua relação com o nódulo hipervascularizado.<sup>50</sup>

Angiograficamente, os hemangioblastomas apresentam-se caracteristicamente com:

- Nódulos hipervascularizados, com realce precoce intenso e prolongado, uma aparência homogénea ou mosqueada e vasos sanguíneos tumorais irregulares;
- Os tumores maiores encontram-se associados a uma ou mais artérias de alimentação dilatadas e veias de drenagem, podendo ser visível *shunts* arteriovenosos;
- Os quistos, quando presentes, são interpretados como áreas avasculares que produzem deslocamento vascular.<sup>50,51,53</sup>

### 3.7.5. Ecografia

A ecografia em escala de cinzas tem sido um método útil na avaliação intraoperatória dos hemangioblastomas cerebelosos e, principalmente, espinais ao permitir o encurtamento e a simplificação do procedimento cirúrgico. A maioria dos hemangioblastomas aparece como estruturas hiperecoicas em relação ao tecido neural adjacente. O uso da ecografia é limitado nas lesões cerebrais.<sup>50</sup>

A ecografia complementada com doppler de cor é muito importante nos pacientes que apresentam lesões isoecoicas com o tecido nervoso adjacente pois mostra uma zona com aumento da vascularização constituída por um emaranhado de vasos sanguíneos. Esta técnica também mostra áreas com ausência de fluxo, as quais correspondem ao componente quístico do tumor.<sup>50</sup>

## 3.8. Diagnóstico Diferencial

As lesões que devem ser consideradas no diagnóstico diferencial dos hemangioblastomas do SNC incluem metástases do carcinoma de células renais (CCR) do tipo células claras, hemangiopericitomas, astrocitomas pilocíticos, quistos aracnoides (quando o nódulo mural é muito pequeno para ser visto nas imagens de TC) e meningiomas (para as localizações supratentoriais).<sup>7,17</sup>

Metástases de CCR para o SNC não devem ser consideradas caso não exista história de CCR ou anormalidades renais nas imagens.<sup>7</sup> Quando um hemangioblastoma aparece na TC com uma pequena lucência central, pode ser interpretado como uma metástase necrótica de CCR. Se se tratar de uma metástase, o realce anelar do nódulo necrótico costuma ser grosso e

irregular. Na RM, perante lesões múltiplas e sólidas, principalmente em localização supratentorial, é importante fazer o diagnóstico diferencial com CCR metastizado.<sup>50</sup> No entanto, apesar de hipervasculares, as metástases de CCR costumam apresentar-se com elevado sinal em relação à substância cinzenta, nas imagens de difusão, apresentando um ADC de  $1,18 \pm 0,11 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$ .<sup>54</sup> Tipicamente, as metástases de CCR apresentam células com bordos bem definidos, núcleo hiper cromático redondo, muitas vezes com cromatina, e com nucléolos proeminentes, nas lesões de alto grau. Nas lesões de baixo grau, o CCR pode ser dificilmente distinguido das células estromais dos hemangioblastomas apenas pela análise histológica.<sup>7</sup> Necrose, atipia e mitoses são evidentes, à microscopia, nas metástases de CCR mas estão ausentes nos hemangioblastomas. Contudo, algumas dessas metástases podem também não revelar essas alterações, o que torna a distinção extremamente difícil a nível histológico.<sup>17</sup> Desta forma faz-se quase sempre necessário o estudo imuno-histoquímico para a diferenciação entre metástases de CCR e tumor primário do SNC. As células epiteliais do CCR são positivas para citoqueratina, vimentina, CD10 e antigénio das membranas epiteliais, enquanto as células estromais dos hemangioblastomas são negativas para esses marcadores, embora sejam positivas para NSE e  $\alpha$ -inibina.<sup>7,17</sup>

Os hemangioblastomas extraneurais, incluindo os de localização renal, são extremamente raros.<sup>4</sup> Devido à sua vascularização proeminente bem como à presença de células estromais grandes com núcleos atípicos, os hemangioblastomas renais podem, muitas vezes, ser confundidos com outras neoplasias renais, nomeadamente angiomiolipomas epitelioides, carcinomas adrenais corticais, schwannomas, feocromocitomas e, particularmente CCR, com os quais compartilham muitos aspetos morfológicos. Esta observação suscita a possibilidade de os hemangioblastomas renais serem subdiagnosticados por serem classificados como outro tipo de tumores renais.<sup>4,5</sup>

Os hemangioblastomas podem ser histologicamente diferenciados dos hemangiopericitomas pela presença, nestes últimos, de grupos de células ativas mitoticamente com hiper celularidade uniforme. As células dos hemangiopericitomas são homogéneas, apresentam citoplasma abundante, núcleo oval, pequeno nucléolo e pleomorfismo moderado e um típico padrão vascular ramificado delineado por células endoteliais. As células tendem a abaular-se para o interior do lúmen vascular sem, no entanto, romper o endotélio vascular.<sup>17</sup>

Os astrocitomas pilocíticos são, normalmente, lesões de baixo grau. A presença de quistos macroscópicos é bastante frequente nestas lesões, no cerebelo, sendo muitas vezes responsáveis pelos resultados falso-positivos obtidos nos estudos de imagem por TC e RM para hemangioblastomas. Tal como os hemangioblastomas, este tipo de astrocitomas apresenta-se como um quisto com um nódulo mural sólido.<sup>7,17,50</sup> Ao contrário dos hemangioblastomas, o exame histológico dos nódulos murais dos astrocitomas pilocíticos revela hiper celularidade de células gliais, o que corresponde a astrócitos neoplásicos.<sup>17</sup> Embora os aspetos histológicos

sejam bastante distintivos, o exame citológico do conteúdo quístico pode fornecer informação diagnóstica importante, especialmente se a amostra histológica é escassa ou foi danificada.<sup>7</sup>

### 3.8.1. DVHL

A DVHL foi descrita pela primeira vez na literatura médica em 1894, por Treacher Collins, o qual detalhou as observações histopatológicas de crescimentos vasculares bilaterais nas retinas dos seus dois irmãos. Uma década mais tarde, Eugene von Hippel, um oftalmologista alemão, descreveu outra família na qual os indivíduos apresentavam tumores vasculares similares na retina, introduzindo o termo *angiomatosis retinae*. O patologista sueco Arvid Lindau notou que a presença dessas lesões retinianas estava associada a um risco aumentado de desenvolver hemangioblastomas ao nível do SNC. Embora previamente designada como Doença de Lindau, Charles Davison, em 1936, introduziu o termo DVHL. Desde essa altura, uma variedade de outras lesões têm sido associadas à DVHL.<sup>41</sup>

A DVHL é uma síndrome que afeta 1 em cada 30000 a 50000 indivíduos, sem predomínio por nenhum grupo étnico ou sexo. É uma doença monogénica, de transmissão autossómica dominante, com penetrância dependente da idade (penetração superior a 90% aos 65 anos), causada por mutações ao nível do *gVHL*. Tal como referido anteriormente, todas as células somáticas de um indivíduo com a doença apresentam uma mutação de origem germinal (heterozigotia constitucional) ao nível do *gVHL*; em cerca de 20% dos casos, esta mutação germinal ocorre “de novo”, ou seja, está ausente nas células somáticas dos progenitores. Ao longo da vida, verifica-se a inativação do segundo alelo do *gVHL*, com consequente perda da heterozigotia constitucional em algumas células as quais, por sua vez, originarão os tumores. As manifestações iniciais desta síndrome surgem geralmente entre os 18 e os 30 anos de idade embora o início e a forma de apresentação da doença sejam muito variáveis, verificando-se pleiotropismo mesmo entre os elementos da mesma família, os quais partilham uma mutação específica. Uma vez que a DVHL apresenta considerável variabilidade fenotípica, isto é, mutações que afetam o mesmo codão podem condicionar fenótipos diferentes, implica que a influência de outros fatores, nomeadamente o tipo de aminoácido substituído, presença de genes modificadores ou mesmo fatores ambientais, possam ter influência.<sup>36,38</sup>

Estes doentes apresentam predisposição para o desenvolvimento de quistos e de neoplasias benignas e malignas hipervascularizadas síncronas ou metácrônicas, incluindo-se nas manifestações clínicas mais comuns os hemangioblastomas do SNC e da retina, quistos renais e CCR, feocromocitomas, quistos e tumores endócrinos do pâncreas, tumores do saco endolinfático, cistadenomas do epidídimo ou do ligamento largo do útero. A ausência ou a presença de feocromocitomas permite classificar clinicamente esta doença em tipo 1 ou tipo 2, respetivamente; a DVHL tipo 2 é a menos frequente, correspondendo a apenas 7 a 20% dos casos de DVHL.<sup>36</sup>

Os hemangioblastomas do SNC associados à DVHL são frequentemente bilaterais, mais comuns no cerebelo, espinal medula e tronco cerebral e ocorrem em cerca de 60-80% dos doentes. Constituem a manifestação inicial em cerca de 40% dos casos.<sup>36,38</sup> Até 30% dos pacientes com hemangioblastomas cerebelosos apresentam a DVHL. Contudo, os hemangioblastomas espinais são mais específicos para a DVHL, sendo que 80% são causados pela doença e ocorrem em 13 a 59% dos doentes com DVHL.<sup>56</sup> Os hemangioblastomas da retina, normalmente múltiplos e bilaterais, surgem em cerca de 50% destes doentes e são frequentemente a manifestação inicial da doença, com idade média de diagnóstico aos 25 anos embora, em 5% dos casos, possam surgir antes dos 10 anos.<sup>36</sup> Os hemangioblastomas supratentoriais compreendem apenas 1-6% dos hemangioblastomas associados a essa doença. Contudo, a taxa de ocorrência de DVHL é significativamente elevada nos pacientes que apresentam hemangioblastomas supratentoriais, com 60% desses pacientes a receberem o diagnóstico da doença. Os tumores localizados na região selar/supraselar são mais comumente associados à DVHL, com 84% dos pacientes com tumores nessa localização a receber o diagnóstico da doença; assim, considerando a elevada taxa de ocorrência de DVHL em associação com os hemangioblastomas nessa localização, os hemangioblastomas selares/supraselares podem ser considerados parte do estigma da DVHL e a suspeita clínica de DVHL deve ser levada em consideração nesses pacientes.<sup>57</sup>

A imprevisibilidade relativa à localização e momento de aparecimento dos quistos e tumores associados à DVHL implica o seguimento vitalício desses doentes. As principais causas de morte são a metastização do CCR e as lesões neurológicas decorrentes dos hemangioblastomas do SNC.<sup>36</sup> O prognóstico pode ser melhorado mediante a aplicação de protocolos específicos para o seguimento desses indivíduos por diferentes especialidades médicas, enfatizando uma monitorização regular desde a infância para o diagnóstico precoce de novas lesões bem como das complicações previsíveis associadas, e a intervenção mais adequada no momento oportuno.<sup>38,56</sup>

Perante um doente com antecedentes familiares de DVHL, a ocorrência de uma lesão única é suficiente para estabelecer o diagnóstico de DVHL, independentemente do tipo de lesão. Em indivíduos sem história familiar, o diagnóstico requer a presença de pelo menos dois hemangioblastomas do SNC e/ou retina ou, em alternativa, um hemangioblastoma do SNC ou da retina associado a uma lesão visceral.<sup>36</sup>

No entanto, todos os tumores tipicamente encontrados na DVHL podem ocorrer como casos esporádicos, sem evidência de história familiar de doença.<sup>38</sup> Relativamente a doentes que apresentam um tumor isolado aparentemente esporádico, a DVHL foi confirmada em cerca de 30% dos hemangioblastomas da retina, 25 a 30% dos hemangioblastomas do SNC, 20% dos tumores do saco endolinfático, 11% dos feocromocitomas e 2% dos CCR.<sup>36</sup> Além disso, até 50% dos pacientes com DVHL apresentam apenas uma manifestação da síndrome ao longo de toda a vida sendo que, nesses casos, o estudo genético é crucial para o estabelecimento do

diagnóstico da doença.<sup>36,56</sup> Desta forma, apesar do estudo genético, que consiste na deteção da mutação germinal em leucócitos de sangue periférico, ser indicado nas situações descritas na Tabela 1, alguns autores defendem a sua aplicação em todos os doentes com esses tipo de tumores aparentemente esporádicos.<sup>36,52</sup>

Tabela 1 - Indivíduos que devem ser submetidos a rastreio genético para DVHL (a partir de Gouveia et al, 2012).<sup>36</sup>

- 
- Em familiares do *propositum* com mutação germinal do gVHL.
  - Se há história familiar de CCR, hemangioblastoma ou feocromocitoma.
  - Em presença de múltiplos tumores enquadráveis na DVHL diagnosticados no paciente e/ou num familiar em 1º grau.
  - Se o doente apresenta tumores bilaterais, multicêntricos ou se surgem precocemente (antes dos 30 anos para o CCR ou antes dos 50 anos para hemangioblastoma e feocromocitoma).
- 

Deve ter-se cuidado com o subdiagnóstico da DVHL em pacientes que apresentam lesões aparentemente isoladas sem evidência de história familiar, havendo autores que recomendam a triagem clínica (Tabela 2) e genética em todos os pacientes recém-diagnosticados com hemangioblastoma do SNC, mesmo que aparentemente esporádico.<sup>52</sup>

É essencial que todos os doentes ou seus familiares recebam aconselhamento genético antes e/ou depois de se submeterem ao teste genético.<sup>56</sup>

Tabela 2 - Exames complementares de diagnóstico recomendados pela literatura para a triagem clínica de pacientes com hemangioblastoma aparentemente esporádico recém-diagnosticado.<sup>52</sup>

- 
- Exame de imagem do neuroeixo
  - Oftalmoscopia
  - Ecografia abdominal
  - Metanefrinas e Ácido Vanilmandélico urinários
  - Teste auditivo
- 

O diagnóstico de hemangioblastomas associados à DVHL é importante uma vez que permite detetar precocemente um grande número de lesões associadas, possibilitando uma melhor abordagem terapêutica.<sup>6</sup>

### 3.9. Tratamento

A maior parte dos indivíduos que apresentam hemangioblastomas do SNC necessitará de tratamento para o mesmo em algum ponto da história natural do tumor.<sup>16</sup>

A resseção cirúrgica do tumor, microcirurgia, é considerada o tratamento de escolha e deve ser oferecida a todos os pacientes sintomáticos que não apresentem risco cirúrgico capaz de ultrapassar o benefício potencial da intervenção.<sup>58,59</sup>

A posição do nódulo tumoral em relação às estruturas neurais adjacentes permanece um fator de risco cirúrgico.<sup>60</sup> Desta forma, para a escolha da melhor abordagem cirúrgica do tumor é essencial ter em consideração a posição da massa tumoral, a presença ou ausência de um componente quístico e da sua dimensão, a existência de hidrocefalia associada ou edema circundante bem como a eloquência das estruturas neurais e vasculares vizinhas.<sup>61</sup>

A cirurgia é curativa se for efetuada a excisão total do tumor uma vez que se trata de tumores benignos não invasivos. O principal objetivo da cirurgia consiste na ressecção tumoral com a preservação da maior quantidade possível de tecido nervoso adjacente.<sup>58</sup> Em 82-98% dos casos, os sintomas irão melhorar ou estabilizar após a cirurgia.<sup>52</sup>

O ácido 5-aminolevulínico (*5-aminolevulinic acid*, 5-ALA) é um marcador de fluorescência usado comumente em algumas cirurgias de excisão tumoral de forma a permitir a identificação imediata e em tempo real de infiltração tumoral ou a presença de células tumorais residuais. Esta ação intraoperatória reveste-se de especial importância na medida em que a persistência de uma pequena quantidade de células tumorais pode levar à recorrência tumoral sendo por isso importante remover completamente os hemangioblastomas, a única forma de evitar a recorrência tumoral e tornar o tratamento cirúrgico curativo.<sup>62</sup>

A cirurgia de excisão tumoral pode ser acompanhada, se necessário, pela embolização vascular do componente sólido do tumor, pré-operatoriamente, com o objetivo de reduzir o sangramento durante a intervenção cirúrgica.<sup>58,59</sup> Ao pensar na embolização pré-operatória, a realização de um estudo angiográfico prévio em todos os casos é extremamente importante para selecionar os tumores que beneficiam do procedimento em função do seu tamanho, localização e vascularização.<sup>51</sup>

Os resultados a longo-prazo do tratamento cirúrgico dos hemangioblastomas são, no geral, favoráveis. Os avanços nos métodos de imagem, melhoramento nas técnicas microcirúrgicas, a embolização pré-operatória e o progresso nos cuidados intensivos contribuíram significativamente para a redução da morbidade e mortalidade associadas à cirurgia de excisão tumoral. A mortalidade pós-operatória é de 7 a 10%, sendo maior quando a localização tumoral é o tronco cerebral.<sup>16,58</sup> Os tumores sólidos tendem a ser maiores e mais vasculares e a envolver mais o tronco cerebral do que os quísticos; dessa forma, a sua ressecção está também associada a maior taxa de mortalidade do que a ressecção de lesões quísticas.<sup>17</sup>

A radiocirurgia estereotáxica, usando radiação gama de 10 a 25 Gy, constitui-se uma alternativa não invasiva à cirurgia para o tratamento de pequenos hemangioblastomas em áreas eloquentes ou inoperáveis. Este método reduz o componente sólido do tumor mas não previne a formação dos quistos, o que pode obrigar a cirurgia subsequente para a sua

remoção ou evacuações repetidas dos mesmos. É, desta forma, inferior ao tratamento cirúrgico bem sucedido.<sup>6,16,58,59</sup>

A radioterapia convencional também deve ser considerada em casos de lesões inoperáveis.<sup>52</sup> Pode ainda ser usada no pós-operatório para melhorar o prognóstico dos pacientes e reduzir a incidência de recorrências quando o tumor não foi totalmente excisado, o que é mais provável acontecer em tumores sólidos ou nos que surgem no tronco cerebral.<sup>63</sup>

É certo que os hemangioblastomas do tipo sólido são mais bem tolerados que os quísticos e o início dos sintomas, muitas vezes, anuncia o desenvolvimento e crescimento do quisto peritumoral.<sup>20</sup> Os hemangioblastomas normalmente apresentam períodos alternados de crescimento tumoral e estabilização, tendendo a aumentar de tamanho muito lentamente. Em particular, as lesões sólidas podem permanecer estáveis em tamanho e manter-se assintomáticas por muitos anos.<sup>17</sup> A decisão da necessidade de uma intervenção cirúrgica baseia-se na presença de sinais neurológicos e sintomas provocados quer pelo crescimento da parte sólida do tumor quer pelo aumento do volume do quisto e que sejam atribuídos à sua localização anatómica. Contudo, algumas vezes são encontradas lesões assintomáticas, principalmente em associação com a DVHL.<sup>20,61</sup> Perante tal situação, nem o surgimento de edema ao redor do hemangioblastoma nem a formação ou crescimento de um quisto peritumoral devem ser usados como um indicador confiável de tratamento cirúrgico de um paciente assintomático, uma vez que o período de latência entre o surgimento do edema e a formação de um quisto sintomático é imprevisível. Esta observação tem importância particular no contexto da DVHL, onde o julgamento clínico é crucial para evitar cirurgias desnecessárias ao longo da vida desses doentes.<sup>21</sup> Perante lesões assintomáticas, deve optar-se sempre pela realização frequente de RM (a intervalos de 1 ano) bem como pelo acompanhamento clínico do paciente a períodos regulares de forma a monitorizar o comportamento tumoral.<sup>50,61</sup>

A terapia antiangiogénica dos tumores foi descrita recentemente mas o tratamento futuro dos hemangioblastomas depende ainda de uma melhor compreensão das suas bases genéticas e moleculares. Após se compreender perfeitamente os fatores específicos nos hemangioblastomas responsáveis pela sua formação e crescimento, talvez o tratamento não cirúrgico se torne a melhor opção, com elevadas taxas de sucesso e baixos riscos de complicações.<sup>58</sup>

### 3.10. Prognóstico

Os indivíduos apresentam um prognóstico muito bom após a resseção cirúrgica completa.<sup>17</sup> No entanto, apesar de serem tumores benignos, apresentam taxas de recorrência de até 27% após a excisão cirúrgica e a recorrência tumoral está, até certo ponto, associada a uma excisão cirúrgica incompleta.<sup>49</sup> Contudo, outros fatores clinicopatológicos, listados na Tabela 3, estão positivamente correlacionados com a recidiva do tumor.<sup>17,49,57</sup>

Tabela 3 - Fatores de risco para recorrência dos hemangioblastomas após a sua excisão cirúrgica.<sup>17,49,57</sup>

- 
- Idade jovem (< 30 anos na altura do diagnóstico)
  - Diagnóstico de DVHL
  - Presença de tumores multicêntricos no SNC no momento do diagnóstico inicial
  - Tumores com baixas frequências de formação quística
  - Tumores sólidos
  - Baixa proporção de células estromais contendo lípidos
  - Subtipo histológico (25% no subtipo celular vs 8% no subtipo reticular)
- 

Em conjunto, estes achados clinicopatológicos podem ser usados para prever a probabilidade de recorrência dos hemangioblastomas e, dessa forma, auxiliar na identificação de pacientes que necessitam de follow-up ao longo de mais tempo e, possivelmente, terapias adjuvantes. O intervalo livre de sintomas até à ocorrência da recidiva é, em média, 5 anos.<sup>17</sup>

Sugestões baseadas na evidência para o follow-up após a remoção cirúrgica de um hemangioblastoma esporádico do SNC não são encontradas na literatura. Alguns autores sugerem, no entanto, a realização de RM do eixo neural envolvido aos 6 e aos 12-24 meses após a cirurgia excisional. Contudo, as modalidades de acompanhamento devem ser baseadas nas indicações clínicas.<sup>52</sup>

## 4. Caso Clínico

O caso clínico apresentado a seguir refere-se a uma jovem estudante do sexo feminino com diagnóstico final de hemangioblastoma cerebeloso. Contudo, até ao estabelecimento desse diagnóstico e tratamento adequado, decorreram cerca de 6 anos de acompanhamento por várias especialidades médicas e em diversos hospitais, com início em 2004.

A.M.S., 17 anos, previamente saudável, recorreu ao Serviço de Urgência (SU) do hospital A, em novembro de 2004, por quadro, com cerca de quatro dias de evolução, caracterizado por cefaleias holocranianas intensas e constantes, tipo aperto, e guinadas ocasionais na região retroauricular esquerda, desequilíbrio na marcha, vertigem rotatória discreta mas persistente e vômitos.

Ao exame objetivo, presença de diplopia à lateralização esquerda do olhar, com nistagmo nas posições extremas, desvio da marcha para a esquerda, queda discreta do membro superior esquerdo à prova dos braços estendidos e equilíbrio mantido com discretas oscilações, de olhos abertos e fechados.

Uma vez que a doente fazia uso de contraceptivo oral, surgiu a hipótese diagnóstica de trombose venosa cerebral pelo que foi realizada RM crânio-encefálica (CE) com injeção de contraste paramagnético EV, gadolínio. O exame evidenciou a presença de lesão localizada no hemisfério cerebeloso esquerdo, hipointensa em T1 e hiperintensa em T2, com captação anelar de gadolínio.

Foi sugerida a hipótese diagnóstica de doença desmielinizante e iniciada terapêutica com metilprednisolona EV durante 5 dias.

A RM-CE de controlo, realizada no último dia de terapêutica, mostrou “... redução dimensional da lesão cerebelosa esquerda em T1 e T2, persistindo ganho de contraste nodular, infracentimétrico, de dimensões semelhantes ao exame anterior.”

Foram também realizados potenciais evocados somato-sensitivos, visuais e auditivos que não revelaram quaisquer alterações.

O internamento decorreu sem intercorrências tendo-se verificado melhoria progressiva do quadro clínico bem como normalização do exame neurológico, à exceção de uma tendência a desvio para a esquerda na marcha. A doente teve alta para o domicílio com os diagnósticos de doença desmielinizante, síndrome vertiginosa e cefaleias, medicada com beta-histina e indometacina.

Em consulta com neurologista *expert* em doenças desmielinizantes, a doente foi informada sobre a sua situação clínica, nomeadamente diagnóstico e prognóstico da doença. Perante o diagnóstico colocado, desenvolveu um quadro depressivo-ansioso reativo e iniciou acompanhamento em consultas de Psiquiatria.

Cerca de seis meses depois, a doente recorreu novamente ao SU do hospital A por quadro em tudo semelhante ao inicial, isto é, cefaleia contínua acompanhada por vômitos, desequilíbrio na marcha e sensação de vertigem rotatória. O exame neurológico evidenciou novamente diplopia ao olhar extremo para a esquerda e desvio para a esquerda na marcha sensibilizada, sem défices motores objetiváveis.

A doente foi medicada com analgésicos e antieméticos e foi realizada RM-CE que mostrou “... lesão com expressão à substância branca do hemisfério cerebeloso esquerdo, hipointensa em T1 e hiperintensa em T2/FLAIR, adjacente ao pedúnculo cerebeloso médio desse lado, com discreto reforço de sinal puntiforme pós-gadolínio e sem efeito de massa loco-regional significativo, nomeadamente sobre o IV ventrículo... Conclui-se que a lesão do hemisfério cerebeloso esquerdo é, eventualmente, compatível com a hipótese de diagnóstico clínico colocado de lesão desmielinizante, novamente em estado de agudização (discreta captação pós-gadolínio).”

Foram realizadas serologias para vírus herpes simples (*herpes simplex vírus*, HSV) 1 e 2, vírus da imunodeficiência humana (*human immunodeficiency vírus*, HIV) 1 e 2, citomegalovírus (CMV), *Mycoplasma pneumoniae* e sífilis que foram negativas. Foi também efetuada punção lombar (PL), a qual foi normal, com serologias negativas e sem bandas oligoclonais.

A doente foi novamente medicada com metilprednisolona EV durante 3 dias, sem alteração do exame neurológico no decorrer do internamento. Teve alta para o domicílio sem diagnóstico definitivo além de enxaqueca sem aura.

Perante a incerteza do diagnóstico, a doente e os seus familiares decidiram recorrer a uma consulta de Neurologia em consultório particular. Após avaliação cuidadosa dos exames complementares de diagnóstico até então realizados, o médico sugeriu a hipótese de sequela de acidente vascular cerebral (AVC) isquémico como explicação para a lesão cerebelosa esquerda e sintomatologia, dando início a uma profunda investigação cardiológica e hematológica a fim de encontrar a etiologia da lesão em doente tão jovem.

Nas consultas de Cardiologia e de Hematologia no hospital B, entre 2005 e 2006, foram realizados os seguintes exames complementares de diagnóstico:

- Estudo hematológico aprofundado, nomeadamente coagulação, com todos os parâmetros avaliados dentro dos intervalos de referência;
- Estudo genético de trombofilias, o qual revelou homozigotia para a variante alélica 4G na posição -675 do gene do inibidor do ativador do plasminogénio-1 (PAI-1 -675G>A; 5G/4G), na região 5' do gene bem como heterozigotia para a variante alélica T na posição 677 do DNA complementar do gene da 5,10-metilenotetrahidrofolato redutase (MTHFR 677C>T);
- Ecocardiograma transtorácico: “...aneurisma do septo interauricular exuberante, com desvio direito (26x16 mm)...”;
- Ecocardiograma transesofágico: “...aneurisma do septo interauricular com prolapso predominante para a esquerda. *Foramen ovale* permeável, com passagem de contraste intermitente mas abundante...”

Dado a possibilidade da lesão cerebelosa corresponder a AVC, foi proposto o encerramento percutâneo do defeito septal. Foi realizado cateterismo cardíaco diagnóstico sob anestesia geral que demonstrou comunicação interauricular (CIA) tipo fossa oval multifenestrada (*ostium secundum*), com *shunt* esquerdo-direito, sendo que um dos orifícios de maiores dimensões, 1,5 cm, se localizava na região do *sinus venosus* inferior, o que impossibilitou a realização de tratamento por cateterismo. Foi proposta cirurgia cardíaca eletiva, em março de 2006, tendo-se procedido ao encerramento da CIA com pericárdio autólogo. A cirurgia, bem como o pós-operatório e o internamento, decorreram sem complicações e a doente teve alta para o domicílio medicada com antiagregante plaquetário.

No final do ano de 2006 a doente teve uma trombose venosa profunda (TVP) ao nível da veia femoral esquerda, tendo sido anticoagulada durante 6 meses.

Em agosto de 2008, há a relatar a ocorrência de novo quadro de parestesias e diminuição da força no hemicorpo esquerdo, sintomatologia acompanhada por cefaleias muito intensas, com resolução completa da sintomatologia após alguns dias. Perante tal situação, a doente foi reavaliada pela Cardiologia tendo-se constatado, no ecocardiograma transtorácico, “... passagem de contraste EV para as câmaras esquerdas, apesar de tardia, mas com sinais de alta intensidade, achados compatíveis com *shunt* interauricular residual/comunicação arteriovenosa pulmonar...” e no ecocardiograma transesofágico, “... passagem de contraste, em múltiplos planos, com manobra de Valsalva, correspondendo a pequeno *shunt* direito-esquerdo na região basal do septo interauricular, que poderá corresponder à região de sutura inferior do “patch” pericárdico.”

A partir de 2008, por indicação conjunta da Cardiologia e da Hematologia, concluiu-se que a doente apresentava risco tromboembólico elevado:

- Persistência de pequeno *shunt* interauricular direito-esquerdo;
- Portadora, em homozigotia, da variante alélica 4G do gene PAI-1;
- Uso de contraceptivos orais;
- Antecedentes de TVP.

Passou a ser medicada com antiagregação plaquetária dupla, tendo também sido suspenso o contraceptivo oral.

Em outubro de 2008, a doente recorre ao SU do hospital D pois, ao acordar, sentiu parestesias no hemicorpo direito e hemiface direita bem como uma ligeira diminuição da força nos membros direitos e cefaleia holocraniana intensa acompanhada de náuseas e desequilíbrio na marcha.

Ao exame objetivo, hipostesia tátil e à picada no hemicorpo direito, mais marcada na hemiface e mão direitas, bem como muito discreta assimetria na força muscular, com diminuição distal nos membros direitos e ligeira hemiparesia direita, distal, verificada às provas de manutenção da postura e contra oposição.

Foi colocada como possível hipótese diagnóstica AVC “minor”, talvez lacunar, do hemisfério esquerdo, provavelmente embólico.

Para esclarecimento do quadro clínico, foi realizada RM-CE (Figura 9) que evidenciou “... lesão caracterizada por hipersinal difuso nas ponderações em DP e T2, existindo no seu interior uma imagem de maior intensidade de sinal na ponderação em T2 e ligeira diminuição do sinal na ponderação em FLAIR. Nas imagens axiais ponderadas em T1, a lesão encontra-se deficientemente visualizada e caracterizada apenas por diminuição difusa do sinal do

parênquima cerebeloso, mantendo-se área central de menor intensidade do sinal. A lesão localiza-se no hemisfério cerebeloso esquerdo e, após injeção EV de gadolínio, existe realce intenso e homogêneo da imagem central atrás referenciada, bem delimitada do hipossinal difuso envolvente, que provavelmente corresponde a edema, admitindo-se ainda a sugestão de leve efeito de massa sobre a porção esquerda do aqueduto. A lesão mede cerca de 7,2x6,4 mm no plano axial, 9,0x7,2 mm no plano coronal e ainda cerca de 8,2x7,8 mm no plano sagital. Tendo em conta a informação clínica fornecida, admite-se que possa corresponder a lesão de natureza vascular do tipo isquêmico, com pequeno foco hemorrágico no seu interior; no entanto, podem também corresponder a pequena lesão metastática de natureza secundária. Nas imagens reformatadas com visualização arterial e venosa, salienta-se ainda a nítida assimetria dos seios transversos, por redução do calibre do seio transversos esquerdo. Não se observam alterações significativas dos trajetos vasculares arteriais visualizados.”

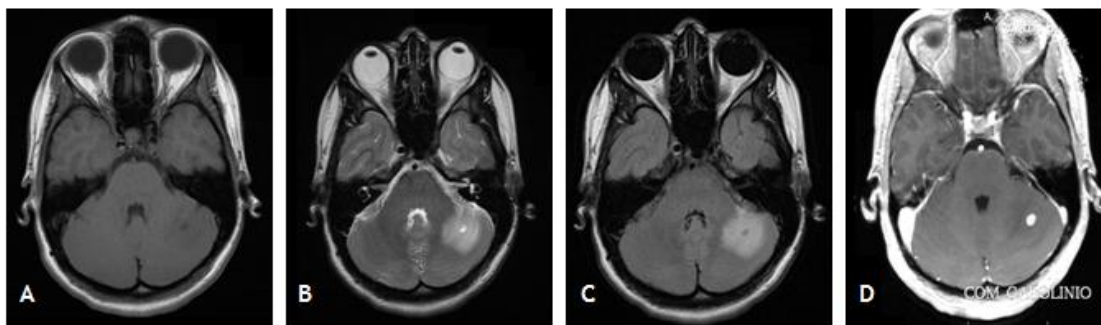


Figura 9 - Imagens de RM-CE de outubro de 2008 que mostram a lesão do hemisfério cerebeloso esquerdo. Plano axial ponderado em T1 (A), plano axial ponderado em T2 (B), plano axial ponderado em T2 FLAIR (C), plano axial ponderado em T1 após administração EV de gadolínio (D).

Após discussão do caso clínico com o neurorradiologista e dados os antecedentes pessoais trombofílicos conhecidos da doente, colocou-se como principal hipótese diagnóstica trombose venosa em território cerebeloso esquerdo (seio lateral/sigmóide esquerdo). Contudo, parte da sintomatologia apresentada não era compatível com a lesão no hemisfério cerebeloso esquerdo, pelo que se considerou também a interferência de um componente ansioso generalizado no quadro clínico.

No decorrer do internamento houve melhoria da cefaleia e do desequilíbrio salientando-se, à data da alta, manutenção das alterações sensitivas no hemicorpo direito, embora com ligeira melhora na força muscular, persistindo apenas uma discreta diminuição da força muscular distal, mais evidente no membro superior direito. A doente teve alta para o domicílio medicada com dupla antiagregação plaquetária e indicação para reavaliação pela Cardiologia e Hematologia para definir estratégia terapêutica, nomeadamente necessidade de anticoagulação oral.

Cerca de 3 meses depois, recorreu mais uma vez ao SU do hospital D por um quadro sobreponível ao que motivou o internamento anterior, nomeadamente parestesias na

hemiface e membro superior direitos, diminuição da força no membro citado e cefaleia difusa.

O exame objetivo revelou hipostesia tátil e à picada na hemiface e membro superior direito, hemiparésia direita de predomínio nos flexores do membro inferior direito e nos extensores do membro superior direito (grau 4 em 5), ligeira assimetria facial, sugestiva de parésia facial central direita, reflexos miotáticos menos evidentes no membro superior direito e reflexo cutâneo-plantar em flexão à esquerda mas indiferente à direita, oscilações à manutenção da postura ortostática com base estreita, marcha com desvios laterais e tremor final no membro superior esquerdo na prova index-nariz.

Foi realizada TC-CE que revelou “... hipodensidade no hemisfério cerebeloso esquerdo, de predomínio profundo, com efeito de massa, deformando ligeiramente o recesso lateral esquerdo do IV ventrículo, correspondendo à lesão conhecida e em estudo...”

A RM-CE realizada evidenciou “... pequena lesão arredondada, com cerca de 7 mm de diâmetro, centralmente com hipossinal discreto em T1 e hipersinal nas sequências TR longo, admitindo-se halo de discreto hipossinal em T2 à periferia. Após contraste de gadolínio existe ganho de sinal em anel à sua periferia. Existe à sua volta área de edema vasogénico condicionando muito discreta deformação do IV ventrículo. A lesão não apresenta restrição à difusão comprovando esta sequência a presença de edema vasogénico envolvente. Não há sinais de lesão vascular aguda. Os seios venosos estão permeáveis referindo-se assimetria dos seios transversos e sigmóides e das veias jugulares internas, com menor calibre à esquerda, por provável dominância à direita. Também nas sequências de Angio-RM, nos tempos venosos, observa-se a presença de vasos anómalos na proximidade da lesão nodular, sem evidência desse facto na fase arterial. Perante as características da lesão acima descrita, os diagnósticos diferenciais a colocar são, em primeiro lugar, granuloma (tuberculoma), quisto parasitário ou abscesso; em segundo lugar, lesão tumoral primária ou secundária.”

Embora esta hipótese não tenha sido sugerida pelo neurorradiologista que relatou a RM-CE, também se colocou como possível hipótese diagnóstica malformação arteriovenosa devido à presença de vasos anómalos que se dissipam até à lesão.

Mais uma vez foi considerada a existência de um componente ansioso como fator responsável por parte da sintomatologia apresentada, uma vez que a localização imagiológica da lesão não era explicativa de todo o quadro clínico.

Perante as hipóteses diagnósticas colocadas na RM-CE foram pedidos:

- Avaliação analítica com hemograma completo, bioquímica completa, coagulação, função tiroideia, marcadores tumorais, anticorpos de autoimunidade, imunoglobulinas séricas e complemento; serologias para sífilis, CMV, hepatites B e C, retrovírus, toxoplasmose e brucelose. Todos os resultados estavam dentro dos limites da normalidade.

- Prova de Mantoux: positiva, com 20 mm.
- RX tórax, sem alterações.

Apresentou vários episódios de cefaleias de intensidade moderada ao longo do internamento, mas os reflexos miotáticos tornaram-se mais vivos e praticamente simétricos.

A doente teve alta hospitalar com orientação para consulta de Tuberculose no Centro de Saúde e manutenção da terapêutica com dupla antiagregação plaquetária.

Após avaliação na consulta de Tuberculose, foi considerada como hipótese de diagnóstico a existência de infeção tuberculosa ativa pois a prova de Mantoux anterior, realizada há alguns anos, tinha medido apenas 11 mm. Foi iniciada terapêutica com Rifampicina, Isoniazida e Piridoxina.

Perante tal diagnóstico, a doente foi internada novamente para completar a investigação diagnóstica, nomeadamente mediante a realização de:

- PL, para estudo bioquímico, citológico, microbiológico e sorológico;
- Hemoculturas para pesquisa de bacilos álcool-ácido resistentes (BAAR);
- Urocultura para pesquisa de BAAR urinário.

Os resultados dos exames complementares de diagnóstico não revelaram quaisquer alterações com significado patológico. Além disso, a estabilidade das dimensões da lesão ao longo de cerca de 4 anos e a presença de circulação venosa anómala na periferia não eram sugestivas dessa hipótese.

Suspendeu a medicação antituberculosa ao fim de 6 meses após ter realizado RM-CE de controlo que se encontrava sobreponível à anteriormente realizada. Mais uma vez perante a incerteza do diagnóstico, a doente foi aconselhada a consultar um Neurocirurgião para esclarecimento da etiologia da lesão cerebelosa.

Na consulta de Neurocirurgia, em junho de 2010, foi realizada RM-CE (Figura 10), cujo relatório se segue:

“Em estudo comparativo com a RM realizada em 2009, identificam-se idênticas características da lesão arredondada, com reforço espesso do sinal após gadolínio, com cerca de 7 mm de diâmetro, que se localiza no hemisfério cerebeloso esquerdo. Inferiormente à lesão “em anel, identifica-se agora quisto com cerca de 12,5 mm de maior diâmetro, cujo interior pondera de forma homogénea como o líquido. A área de edema envolvendo as duas lesões sofreu ligeiro aumento das dimensões em relação ao anterior estudo. Na imagem de difusão, o quisto tem conteúdo hipointenso e a lesão anelar é isoíntensa, excluindo-se assim restrições à difusão. Tentou efetuar-se estudo por espectroscopia que não foi eficaz. Na angiografia efetuada ficam dúvidas quanto a possível artéria hipertrofiada que se dirige para a lesão a partir da artéria

cerebelosa superior esquerda. Em conclusão: aspetos radiológicos sugestivos de hemangioblastoma cerebeloso.”

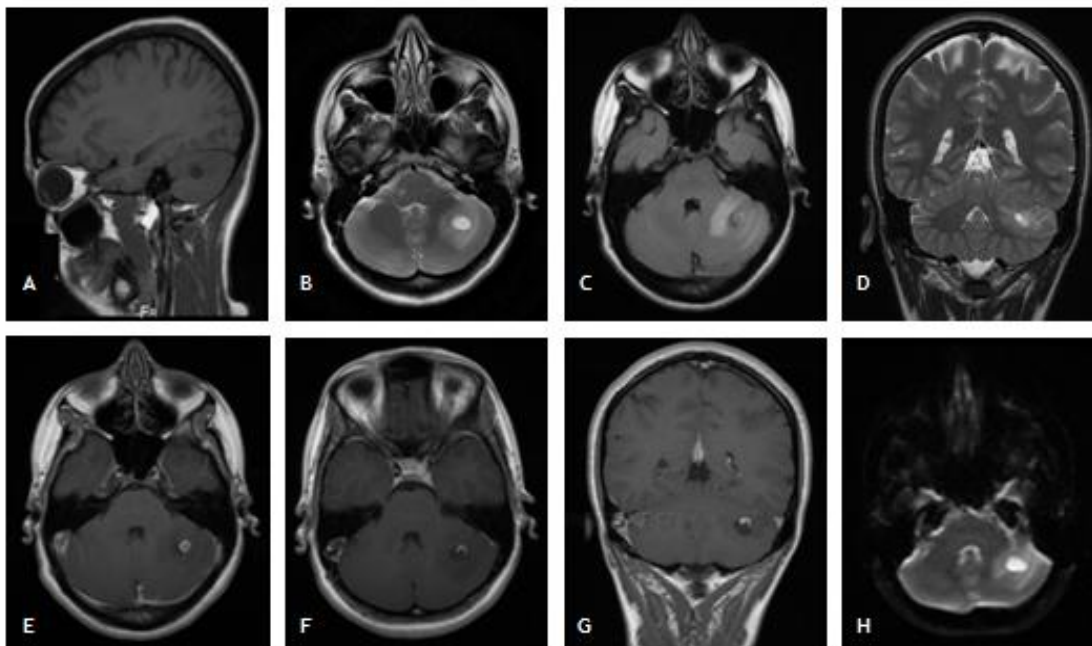


Figura 10 - Imagens de RM-CE de junho de 2010 que mostram a lesão do hemisfério cerebeloso esquerdo. Plano sagital ponderado em T1 (A), plano axial ponderado em T2 (B), plano axial ponderado em T2 FLAIR (C), plano coronal ponderado em T2 (D), plano axial ponderado em T1 após administração EV de gadolínio (E, F), plano coronal ponderado em T1 após administração EV de gadolínio (G), imagem de difusão em plano axial (H).

A doente foi então internada no Hospital A para cirurgia eletiva de excisão tumoral, tendo sido operada em julho de 2010 mediante craniotomia suboccipital paramediana esquerda com remoção macroscópica total do tumor. O hemograma realizado no pré-operatório não revelou quaisquer alterações relevantes e o período pós-operatório e restante internamento decorreram sem complicações.

O relatório neuropatológico confirmou que o tecido excisado se tratava de lesão neoplásica angiomasiosa benigna, correspondente a hemangioblastoma do cerebelo. De salientar a inexistência de história familiar de lesões semelhantes em qualquer zona do SNC.

Cerca de 3 meses após a cirurgia, foi realizada TC-CE com administração EV de contraste iodado, a qual não demonstrou evidências de lesão residual ou recidiva nem de outros hemangioblastomas intracranianos.

Foi ainda efetuado estudo imagiológico pormenorizado para exclusão de DVHL:

- RM Coluna Cervical: sem evidência de lesões sugestivas de hemangioblastoma.
- RM Coluna Dorsal: sem evidências de lesões sugestivas de hemangioblastoma.
- TC Abdominal e Pélvico: o exame não revelou quaisquer alterações com significado patológico.

- Retinografia e Angiografia Retiniana: sem lesões vasculares retinianas.

Foram realizadas RM-CE de controlo, 6 e 24 meses após a cirurgia, as quais não apresentaram evidência semiológica de eventual recidiva e sem observação de outras alterações sugestivas de hemangioblastomas múltiplos.

Após a cirurgia, há apenas a salientar a ocorrência de episódios ocasionais de cefaleias holocranianas as quais não apresentam repercussão nas atividades da vida diária da doente.

Dada a normalidade dos exames complementares de diagnóstico realizados bem como a ausência de sinais ou sintomas de maior, a doente teve alta da Neurocirurgia, em 2012, com indicação para procurar o médico assistente sempre que surgirem sintomas de novo.

## 5. Conclusão

Os hemangioblastomas são neoplasias benignas altamente vascularizadas que acometem tipicamente o SNC, com o cerebelo a constituir-se como o local de eleição para a sua localização. Embora classificadas como grau I, segundo a OMS, e, portanto, de crescimento lento e não infiltrativo, estas neoplasias podem tornar-se importantes causas de morbidade e de mortalidade, quando não diagnosticadas e tratadas correta e atempadamente. Desta forma, embora consideradas neoplasias raras, responsáveis por apenas 1,5 a 3% de todas as neoplasias do SNC, torna-se imprescindível considerar sempre os hemangioblastomas no diagnóstico diferencial dos casos que apresentam clínica e radiologia compatível.

O caso clínico apresentado, referente a um hemangioblastoma cerebeloso, ilustra bem as dificuldades diagnósticas que muitas vezes surgem quando as características clínicas e imagiológicas escapam às habitualmente descritas e quando estão presentes outras características individuais e achados clínicos que podem funcionar como fatores confundidores. Assim, este caso envolveu cerca de 6 anos de acompanhamento simultâneo por várias especialidades médicas e em diferentes hospitais, desde o início da sintomatologia até ao diagnóstico e tratamento apropriados do hemangioblastoma cerebeloso. Durante este intervalo de tempo, várias hipóteses diagnósticas foram colocadas para a lesão encontrada no hemisfério cerebeloso esquerdo sem que, no entanto, alguma vez se tivesse ponderado a hipótese de hemangioblastoma e a doente, ainda muito jovem, foi submetida ao uso de terapêuticas desnecessárias e, eventualmente, prejudiciais e estigmatizantes. Provavelmente, o diagnóstico foi atrasado uma vez que a doente apresentava sintomatologia compatível com a localização da lesão no hemisfério cerebeloso esquerdo, mas as características radiológicas iniciais, observadas nas RM-CE, não eram sugestivas de

hemangioblastoma; além disso, ao longo do processo de investigação etiológica, surgiram novos achados clínicos compatíveis com outras hipóteses diagnósticas. De salientar que a sintomatologia do hemangioblastoma não é específica, depende da localização anatômica do tumor e do seu padrão de crescimento, o que pode dificultar ainda mais o diagnóstico.

Embora o desfecho clínico tenha sido favorável após cirurgia de excisão tumoral, o tratamento padrão para este tipo de lesão, poderiam ter surgido complicações fatais, nomeadamente, hemorragia massiva na fossa posterior com as consequências associadas.

Após o diagnóstico anatomopatológico definitivo de hemangioblastoma cerebeloso, a doente foi submetida a um estudo clínico extenso por forma a excluir a possibilidade de DVHL. Contudo, embora recomendado por alguns autores, não foi efetuado estudo genético para deteção da mutação germinal associada ao gVHL, responsável pela doença. Aparentemente, o hemangioblastoma da doente é esporádico pois não existe história familiar de lesões semelhantes e não foram detetadas lesões adicionais nos estudos realizados, mas não se pode descartar definitivamente o diagnóstico DVHL. Por um lado, a doente tinha cerca de 17 anos quando iniciou a sintomatologia, idade muito precoce para que se trate de lesão esporádica, cuja idade de diagnóstico se situa normalmente entre os 30 e os 65 anos; por outro lado, diagnóstico de DVHL é subsequentemente confirmado em cerca de 25-30% dos casos de hemangioblastomas do SNC aparentemente esporádicos. Assim, talvez fosse importante a doente ser submetida a estudo genético para que, no caso de ser positivo, ser monitorizada regularmente para diagnóstico precoce de novas lesões e intervenção adequada no momento oportuno, evitando assim complicações previsíveis associadas.

Os doentes apresentam um prognóstico a longo prazo muito favorável após a ressecção cirúrgica completa do tumor. No entanto, estas neoplasias benignas apresentam taxas de recorrência de até 27% e o intervalo livre de sintomas até à ocorrência de recidiva é, em média, 5 anos. Nas RM-CE de controlo, realizadas 6 e 24 meses após a cirurgia, não foram detetadas evidências de recidiva tumoral nesta doente. Contudo, é importante que a doente seja alertada para a possibilidade de recidiva bem como para a possibilidade de DVHL e, desta forma, procurar assistência médica sempre que surjam sintomas neurológicos de novo.

## 6. Bibliografia

1. Padhi S, Saranji R, Challa S, Bussary P, Panigrahi MK, Purohit AK. A 10-year retrospective study of hemangioblastomas of the central nervous system with reference to von-Hippel Lindau (VHL) disease. *J Clin Neurosci*. 2011;18(7):939-44.
2. Wang Y, Wei C, Mou L, Zhang Q, Cui Z, Li X, Ye J, Lai Y. Sporadic renal haemangioblastoma: case report and review of the literature. *Oncol Lett*. 2013;5(1):360-2.
3. Al-Salam S, Al-Salam M, Al Ashari M. Galectin-3: a novel protein in cerebellar hemangioblastoma. *Int J Clin Exp Pathol*. 2013;6(5):853-61.
4. Jiang JG, Rao Q, Xia QY, Tu P, Lu ZF, Shen Q, Zhang RS, Yu B, Zhou XJ, Shi SS, Shi QL. Sporadic hemangioblastoma of the kidney with PAX2 and focal CD10 expression: report of a case. *Int J Clin Exp Pathol*. 2013;6(9):1953-6.
5. Liu Y, Qiu XS, Wang EH. Sporadic hemangioblastoma of the kidney: a rare renal tumor. *Diagn Pathol*. 2012;7:49.
6. Joaquim AF, Santos MJ, Tedeschi H. Surgical management of intramedullary hemangioblastomas. *Arq Neuropsiquiatr*. 2009;67(2A):284-9.
7. Lallu S, Naran S, Palmer D, Bethwaite P. Cyst fluid cytology of cerebellar hemangioblastoma: a case report. *Diagn Cytopathol*. 2008;36(5):341-3.
8. Ma D, Zhu W, Zhang M, Ding X, Xu F, Hua W, Tang X, Zhu J, Mao Y, Zhou L. Identification of tumorigenic cells and implication of their aberrant differentiation in human hemangioblastomas. *Cancer Biol Ther*. 2011;12(8):727-36.
9. Kleihues P, Louis DN, Scheithauer BW, Rorke LB, Reifenberger G, Burger PC, Cavenee WK. The WHO classification of tumours of the central nervous system. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2002;61(3):215-25.
10. Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK, Burger PC, Jouvet A, Scheithauer BW, Kleihues P. The 2007 WHO classification of tumours of the central nervous system. *Acta Neuropathol*. 2007;114(2):97-109.
11. Gläsker S, Vortmeyer AO, Lonser RR, Lubensky IA, Okamoto H, Xia JB, Li J, Milne E, Kowalak JÁ, Oldfield EH, Zhuang Z. Proteomic analysis of hemangioblastoma cyst fluid. *Cancer Biol Ther*. 2006;5(5):549-53.
12. Chaudhry AP, Montes M, Cohn GA. Ultrastructure of cerebellar hemangioblastoma. *Cancer*. 1978;42(4):1834-50.
13. Mizuno J, Iwata K, Takei Y. Immunohistochemical study of hemangioblastoma with special reference to its cytogenesis. *Neurol Med Chir (Tokyo)*. 1993;33(7):420-4.
14. Ma D, Zhang M, Chen L, Tang Q, Tang X, Mao Y, Zhou L. Hemangioblastomas might derive from neoplastic transformation of neural stem cells/progenitors in the specific niche. *Carcinogenesis*. 2011;32(1):102-9.

15. Muñoz IC, Caballero NCE. Tumores de fosa posterior en pacientes pediátricos y su correlación clínica, radiológica y anatomopatológica. *An Radiol Mex.* 2010;4:185-205.
16. Richard S, Campello C, Taillandier L, Parker F, Resche F. Haemangioblastoma of the central nervous system in von Hippel-Lindau disease. *J Intern Med.* 1998;243(6):547-53.
17. Hussein MR. Central nervous system capillary haemangioblastoma: the pathologist's viewpoint. *Int J Exp Pathol.* 2007;88(5):311-24.
18. Gasparetto EL, Faoro LN, Reis Filho JS, Torres LFB. Hemangioblastomas: clinical, epidemiological and pathological findings in 14 cases. *Arq Neuropsiquiatr.* 2000;58(2A):310-4.
19. San Pedro JR, Rodríguez FA, Níguez BF, Sánchez JF, López-Guerrero AL, Murcia MF, Vilar AM. Massive hemorrhage in hemangioblastomas. *Neurosurg Rev.* 2010;33(1):11-26.
20. Slater A, Moore NR, Huson SM. The natural history of cerebellar hemangioblastoma in von Hippel-Lindau Disease. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2003;24(8):1570-4.
21. Lonser RR, Vortmeyer AO, Butman JA, Gläsker S, Finn MA, Ammerman JM, Merrill MJ, Edwards NA, Zhuang Z, Oldfield EH. Edema is a precursor to central nervous system peritumoral cyst formation. *Ann Neurol.* 2005;58(3):392-9.
22. Kawamura J, Garcia JH, Kamijyo Y. Cerebellar hemangioblastoma: histogenesis of stroma cells. *Cancer.* 1973;31(6):1528-40.
23. Spence AM, Rubinstein LJ. Cerebellar capillary hemangioblastoma: its histogenesis studied by organ culture and electron microscopy. *Cancer.* 1975;35(2):326-41.
24. Hasselblatt M, Jeibmann A, Gerss J, Behrens C, Rama B, Wassmann H, Paulus W. Cellular and reticular variants of hemangioblastoma revisited: a clinicopathologic study of 88 cases. *Neuropathol App Neurobiol.* 2005;31(6):618-22.
25. Ding XH, Zhou LF, Tan Y, Zhao YZ, Zhu JJ. Histologic and histogenetic investigations of intracranial hemangioblastomas. *Surg Meurorl.* 2007;67(3):239-45.
26. Gläsker S, Li J, Xia JB, Okamoto H, Zeng W, Lonser RR, Zhuang Z, Oldfield EH, Vortmeyer AO. Hemangioblastomas share protein expression with embryonal hemangioblast progenitor cell. *Cancer Res.* 2006;66(8):4167-72.
27. Becker I, Paulus W, Roggendorf W. Histogenesis of stromal cells in cerebellar hemangioblastomas. An immunohistochemical study. *Am J Pathol.* 1989;134(2):271-5.
28. Lach B, Gregor A, Rippstein P, Omulecka A. Angiogenic histogenesis of stromal cells in hemangioblastoma: ultrastructural and immunohistochemical study. *Ultrastruct Pathol.* 1999;23(5):299-310.
29. Bleistein M, Geiger K, Franz K. Transthyretin and transferrin in hemangioblastoma stromal cells. *Pathol Res Pract.* 2000;196(10): 675-81.
30. Ishizawa K, Komori T, Hirose T. Stromal cells in hemangioblastoma: neuroectodermal differentiation and morphological similarities to ependymoma. *Pathol Int.* 2005;55(7):377-85.
31. Vortmeyer AO, Gnarr JR, Emmert-Buck MR, Katz D, Linehan WM, Oldfield EH, Zhuang Z. Von Hippel-Lindau gene deletion detected in the stromal cell component of a cerebellar

- hemangioblastoma associated with von Hippel-Lindau disease. *Hum Pathol.* 1997;28(5):540-3.
32. Huber TL, Kouskoff V, Fehling HJ, Palis J, Keller G. Haemangioblast commitment is initiated in the primitive streak of the mouse embryo. *Nature.* 2004;432(7017):625-30.
  33. Lu SJ, Feng Q, Caballero S, Chen Y, Moore MA, Grant MB, Lanza R. Generation of functional hemangioblasts from human embryonic stem cells. *Nat Methods.* 2007;4(6):501-9.
  34. Zhou BB, Zhang H, Damelin M, Geles KG, Grindley JC, Dirks PB. Tumor-initiating cells: challenges and opportunities for anticancer drug discovery. *Nat Rev Drug Discov.* 2009;8(10):806-23.
  35. Panchision DM, Chen HL, Pistollato F, Papini D, Ni HT, Hawley TS. Optimized flow cytometric analysis of central nervous system tissue reveals novel functional relationships among cells expressing CD133, CD15 and CD24. *Stem Cells.* 2007;25(6):1560-70.
  36. Gouveia S, Ribeiro C, Paiva S, Carvalheiro M. Von Hippel-Lindau disease: from pathogenesis to treatment. *Rev Port Endocrinol Diabetes Metab.* 2012;7(2):28-35.
  37. Lee JY, Dong SM, Park WS, Yoo NJ, Kim CS, Jang JJ, Chi Jg, Zbar B, Lubensky IA, Linehan WM, Vortmeyer AO, Zhuang Z. Loss of heterozygosity and somatic mutations of the VHL tumor suppressor gene in sporadic cerebellar hemangioblastomas. *Cancer Res.* 1998;58(3):504-8.
  38. Maher ER, Neumann HP, Richard S. Von Hippel-Lindau disease: a clinical and scientific review. *Eur J Hum Genet.* 2011;19(6):617-23.
  39. Zagzag D, Krishnamachary B, Yee H, Okuyama H, Chiriboga L, Ali MA, Melamed J, Semenza GL. Stromal cell-derived factor-1 $\alpha$  and CXCR4 expression in hemangioblastoma and clear cell-renal cell carcinoma: von Hippel-Lindau loss-of-function induces expression of a ligand and its receptor. *Cancer Res.* 2005;65(14):6178-88.
  40. Shively SB, Falke EA, Li J, Tran MG, Thompson ER, Maxwell PH, Roessler E, Oldfield EH, Lonser RR, Vortmeyer AO. Developmentally arrested structures preceding cerebellar tumors in von Hippel-Lindau disease. *Mod Pathol.* 2011;24(8):1023-30.
  41. Kim WY, Kaelin WG. Role of VHL gene mutation in human cancer. *J Clin Oncol.* 2004;22(24): 4991-5004.
  42. Hatva E, Böhling T, Jääskeläinen J, Persico MG, Haltia M, Alitalo K. Vascular growth factors and receptors in capillary hemangioblastomas and hemangiopericytomas. *Am J Pathol.* 1996;148(3):763-75.
  43. Wizigmann-Voos S, Breier G, Risau W, Plate KH. Up-regulation of vascular endothelial growth factor and its receptors in von Hippel-Lindau disease-associated and sporadic hemangioblastomas. *Cancer Res.* 1995;55(6):1358-64.
  44. Longatti P, Basaldella L, Orvieto E, Dei Tos AP, Martinuzzi A. Aquaporin 1 expression in cystic hemangioblastomas. *Neurosci Lett.* 2006;392(3):178-80.

45. Reifenberger G, Reifenberger J, Bilzer T, Wechsler W, Collins VP. Coexpression of transforming growth factor- $\alpha$  and epidermal growth factor receptor in capillary hemangioblastoma of the central nervous system. *Am J Pathol.* 1995;147(2):245-50.
46. Amano T, Tokunaga S, Shono T, Mizoguchi M, Matsumoto K, Yoshida F, Sasaki T. Cerebellar hemangioblastoma manifesting as hearing disturbance. Case report. *Neurol Med Chir (Tokyo).* 2009;49(9):418-20.
47. Trimble M, Caro J, Talalla A, Brain M. Secondary erythrocytosis due to a cerebellar hemangioblastoma: demonstration of erythropoietin mRNA in the tumor. *Blood.* 1991;78(3):599-601.
48. So CC, Ho LC. Polycythemia secondary to cerebellar hemangioblastoma. *Am J Hematol.* 2002;71(4):346-7.
49. Hayashi S, Takeda N, Komura E. Symptomatic cerebellar hemorrhage from recurrent hemangioblastoma during delivery. Case report. *Neurol Med Chir (Tokyo).* 2010;50(12):1105-7.
50. Urena RJ. Brain imaging in Hemangioblastoma [internet, medscape reference]. [Updated 2013 Nov 25; cited 2014 Jan]. Available from: <http://emedicine.medscape.com/article/340994-overview#showall>
51. Takeuchi S, Tanaka R, Fujii Y, Abe H, Ito Y, Surgical treatment of hemangioblastomas with presurgical endovascular embolization. *Neurol Med Chir (Tokyo).* 2001;41(5):246-51.
52. Bamps S, Calenbergh FV, De Vleeschouwer S, Loon JV, Sciote R, Legius E, Goffin J. What the neurosurgeon should know about hemangioblastoma, both sporadic and in von Hippel-Lindau disease: a literature review. *Surg Neurol Int.* 2013;4:145.
53. Khan AN. Imaging in von Hippel-Lindau syndrome. [internet, medscape reference]. [Updated: 2013 Jul 16; cited 2014 Jan]. Available from: <http://emedicine.medscape.com/article/385704-overview#showall>
54. Quadery FA, Okamoto K. Diffusion-weighted MRI of haemangioblastomas and other cerebellar tumours. *Neuroradiology.* 2003;45(4):212-9.
55. Wolpert SM. The neuroradiology of hemangioblastomas of the cerebellum. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med.* 1970;110(1):56-66.
56. Friedrich CA. Von Hippel-Lindau syndrome. A pleomorphic condition. *Cancer.* 1999;86(11 suppl):2478-82.
57. Mills SA, Oh MC, Rutkowski MJ, Sughrue ME, Barani IJ, Parsa AT. Supratentorial hemangioblastomas: clinical features, prognosis, and predictive value of location for von Hippel-Lindau disease. *Neuro Oncol.* 2012;14(8):1097-104.
58. Slavin KV. Hemangioblastoma treatment & management. [internet, medscape reference]. [Updated: 2013 Jul 12; cited 2014 Jan]. Available from: <http://emedicine.medscape.com/article/250670-treatment#showall>
59. Niemelä M, Mäenpää H, Salven P, Summanen P, Poussa K, Laatikainen L, Jääskeläinen J, Joensuu H. Interferon  $\alpha$ -2a therapy in 18 hemangioblastomas. *Clin Cancer Res.* 2001;7(3):510-6.

60. Novak Z. Endoscopic cure of cerebellar hemangioblastoma. Bratisl Lek Listy. 2004;105(1):8-10.
61. Slavin KV. Hemangioblastoma. [internet, medscape reference]. [Updated: 2013 Jul 12; cited 2014 Jan]. Available from: <http://emedicine.medscape.com/article/250670-overview#showall>
62. Utsuki S, Oka H, Sato K, Shimizu S, Suzuki S, Fujii K. Fluorescence diagnosis of tumor cells in hemangioblastoma cysts with 5-aminolevulinic acid. J Neurosurg. 2010;112(1):130-2.
63. Sung DI, Chang CH, Harisiadis L. Cerebellar hemangioblastomas. Cancer. 1982;49(3):553-5.