

## **HEMANGIOBLASTOMA DO SISTEMA NERVOSO CENTRAL: DESAFIOS DIAGNÓSTICOS E NOVAS FRONTEIRAS TERAPÊUTICA**

## **HEMANGIOBLASTOMA OF THE CENTRAL NERVOUS SYSTEM: DIAGNOSTIC CHALLENGES AND NEW THERAPEUTIC FRONTIERS**

## **HEMANGIOBLASTOMA DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL: DESAFÍOS DIAGNÓSTICOS Y NUEVAS FRONTERAS TERAPÉUTICAS**



10.56238/edimpacto2025.091-002

**João Victor Romani e Souza**

Graduando em Medicina

Instituição: UFCSPA

E-mail: jv\_romani@outlook.com

**Gabriela Klein Herwig**

Graduanda em Medicina

Instituição: UFCSPA

E-mail: gabrielakherwig@gmail.com

**Yasmim Rodrigues Vieira Moraes**

Graduanda em Medicina

Instituição: UFCSPA

E-mail: yasmin.rvm@gmail.com

**Lucas Andreguete Bovo**

Graduando em Medicina

Instituição: UFCSPA

E-mail: lucasbovo1@gmail.com

**Amanda Martins Fagundes**

Graduanda em Medicina

Instituição: UFCSPA

E-mail: amanda.mfaggundes@gmail.com

**Melissa Romani e Souza**

Graduanda em Medicina

Instituição: USF

E-mail: mel.romani@outlook.com



**Mário Irusta Pedromo**  
Graduando em Medicina  
Instituição: USF  
E-mail: marinhoirusta@gmail.com

**Maria Júlia Mourão Arnaldo**  
Graduanda em Medicina  
Instituição: USF  
E-mail: maju.mourao.2000@gmail.com

**Rafaela Lemes de Araújo**  
Graduanda em Medicina  
Instituição: USF  
E-mail: rafaelalemara@gmail.com

**Bruna Elias Macchetti**  
Graduanda em Medicina  
Instituição: USF  
E-mail: maccbru@gmail.com

**Helena Togni Coelho de Faria**  
Graduanda em Medicina  
Instituição: USF  
E-mail: helenatcf@hotmail.com

**Luiza Togni Coelho de Faria**  
Graduanda em Medicina  
Instituição: USF  
E-mail: luizatcf@hotmail.com

**Mariana Menicucci Jabur**  
Graduanda em Medicina  
Instituição: USF  
E-mail: mariananenicucci@icloud.com

**Rafaela Moretto Marchioro**  
Médica  
Instituição: Universidade de Gurupi  
E-mail: rafaelamarchioro@gmail.com

**Gabrielle de Jesus Paiano**  
Graduanda em Medicina  
Instituição: Universidade Nove de Julho  
E-mail: gabrielle.paiano@gmail.com

## **RESUMO**

Este capítulo fornece uma revisão abrangente e atualizada sobre os hemangioblastomas do sistema nervoso central (SNC), neoplasias benignas raras, mas clinicamente significativas. É abordada a epidemiologia, a fisiopatologia molecular com ênfase na via VHL-HIF, que é central tanto para as formas esporádicas quanto para as associadas à síndrome de Von Hippel-Lindau (VHL), e os desafios multifacetados no diagnóstico diferencial. A análise detalha os achados de neuroimagem, desde a ressonância magnética convencional até técnicas avançadas como a perfusão por *arterial spin labeling*,



e explora as armadilhas imuno-histoquímicas que podem mimetizar outras neoplasias, como o carcinoma de células renais metastático. As modalidades terapêuticas padrão, incluindo a ressecção microcirúrgica como padrão-ouro para lesões sintomáticas e a radiocirurgia estereotáxica para casos selecionados, são discutidas em profundidade, com base em evidências de desfechos a longo prazo. O foco principal recai sobre as novas fronteiras terapêuticas, notadamente a terapia-alvo com inibidores do fator induzível por hipoxia 2-alfa (HIF-2 $\alpha$ ), como o belzutifan. Este agente representa uma mudança de paradigma no manejo, especialmente para pacientes com VHL, ao oferecer uma abordagem sistêmica que visa a base molecular da doença, com o potencial de alterar a sua história natural.

**Palavras-chave:** Hemangioblastoma. Síndrome de Von Hippel-Lindau. Neurocirurgia. Terapia-Alvo. Inibidores de HIF-2 $\alpha$ . Diagnóstico por Imagem. Radiocirurgia.

## ABSTRACT

This chapter provides a comprehensive and updated review of central nervous system (CNS) hemangioblastomas, rare but clinically significant benign neoplasms. It addresses epidemiology, molecular pathophysiology with emphasis on the VHL-HIF pathway, which is central to both sporadic forms and those associated with Von Hippel-Lindau (VHL) syndrome, and the multifaceted challenges in differential diagnosis. The analysis details neuroimaging findings, from conventional magnetic resonance imaging to advanced techniques such as arterial spin labeling perfusion, and explores immunohistochemical pitfalls that can mimic other neoplasms, such as metastatic renal cell carcinoma. Standard therapeutic modalities, including microsurgical resection as the gold standard for symptomatic lesions and stereotactic radiosurgery for selected cases, are discussed in depth, based on long-term outcome evidence. The main focus is on new therapeutic frontiers, notably targeted therapy with hypoxia-inducible factor 2-alpha (HIF-2 $\alpha$ ) inhibitors, such as belzutifan. This agent represents a paradigm shift in management, especially for patients with VHL, by offering a systemic approach that targets the molecular basis of the disease, with the potential to alter its natural history.

**Keywords:** Hemangioblastoma. Von Hippel-Lindau Syndrome. Neurosurgery. Targeted Therapy. HIF-2 $\alpha$  Inhibitors. Imaging Diagnosis. Radiosurgery.

## RESUMEN

Este capítulo proporciona una revisión exhaustiva y actualizada sobre los hemangioblastomas del sistema nervioso central (SNC), neoplasias benignas poco frecuentes pero clínicamente significativas. Se aborda la epidemiología, la fisiopatología molecular con énfasis en la vía VHL-HIF, que es central tanto para las formas esporádicas como para las asociadas al síndrome de Von Hippel-Lindau (VHL), y los múltiples desafíos en el diagnóstico diferencial. El análisis detalla los hallazgos de neuroimagen, desde la resonancia magnética convencional hasta técnicas avanzadas como la perfusión por arterial spin labeling, y explora las trampas inmunohistoquímicas que pueden imitar otras neoplasias, como el carcinoma de células renales metastásico. Las modalidades terapéuticas estándar, incluyendo la resección microquirúrgica como el patrón de oro para lesiones sintomáticas y la radiocirugía estereotáctica para casos seleccionados, se discuten en profundidad, basadas en la evidencia de resultados a largo plazo. El enfoque principal recae en las nuevas fronteras terapéuticas, en particular la terapia dirigida con inhibidores del factor inducible por hipoxia 2-alfa (HIF-2 $\alpha$ ), como el belzutifan. Este agente representa un cambio de paradigma en el manejo, especialmente para pacientes con VHL, al ofrecer un abordaje sistemático que apunta a la base molecular de la enfermedad, con el potencial de modificar su historia natural.

**Palabras clave:** Hemangioblastoma. Síndrome de Von Hippel-Lindau. Neurocirugía. Terapia Dirigida. Inhibidores de HIF-2 $\alpha$ . Diagnóstico por Imagen. Radiocirugía.



## 1 INTRODUÇÃO

O hemangioblastoma é uma neoplasia rara, benigna (OMS Grau 1) e altamente vascularizada, que afeta primariamente o sistema nervoso central (SNC).<sup>1,2,3</sup> Embora possa ocorrer em qualquer parte do neuroeixo, sua localização predominante é na fossa posterior, mais comumente no cerebelo, seguido pela medula espinhal e tronco encefálico.<sup>1,2</sup> No contexto epidemiológico, os hemangioblastomas representam uma pequena fração dos tumores primários do SNC, correspondendo a 1-2.5% de todas as neoplasias intracranianas e 2-10% dos tumores primários da medula espinhal.<sup>1,2,3</sup> A incidência global é estimada em aproximadamente 0.141 por 100.000 pessoas-ano, sublinhando sua raridade<sup>1</sup>.

A doença manifesta-se em dois contextos clínicos e genéticos distintos: a forma esporádica e a forma associada à síndrome de Von Hippel-Lindau (VHL). Os casos esporádicos são os mais comuns, compreendendo 70-80% do total, e tipicamente se apresentam como uma lesão solitária em adultos na faixa etária de 30 a 65 anos.<sup>1,3</sup> Em contrapartida, 20-30% dos casos ocorrem no contexto da síndrome de VHL, uma doença autossômica dominante caracterizada por uma predisposição ao desenvolvimento de tumores múltiplos e recorrentes no SNC, além de manifestações sistêmicas como carcinoma de células renais, feocromocitoma e cistos pancreáticos.<sup>1,2,3,4</sup> De fato, aproximadamente 45% dos indivíduos com VHL desenvolverão hemangioblastomas do SNC ao longo da vida.<sup>1,2</sup>

Apesar de sua natureza histologicamente benigna, os hemangioblastomas representam um desafio diagnóstico e terapêutico significativo. Sua localização frequente em áreas eloquentes do SNC, a marcada hipervascularização que complica a abordagem cirúrgica, e um padrão de crescimento imprevisível, frequentemente associado à formação de cistos peritumorais de rápido crescimento, contribuem para uma morbidade considerável<sup>3,5</sup>. O diagnóstico diferencial, tanto radiológico quanto histopatológico, é complexo, com sobreposições importantes com metástases hipervasculares e outros tumores primários do SNC.

Este capítulo propõe uma jornada abrangente através do conhecimento atual sobre o hemangioblastoma, partindo de sua biologia molecular fundamental até as implicações clínicas e as terapias mais inovadoras. Será explorada a via VHL-HIF como o motor central da tumorigênese, detalhados os desafios diagnósticos e revisado o arsenal terapêutico, desde as abordagens cirúrgicas e radioterápicas consagradas até a emergência de terapias-alvo que prometem revolucionar o manejo da doença, especialmente no contexto da síndrome de VHL.

## 2 METODOLOGIA

Este capítulo constitui uma revisão narrativa da literatura, baseada numa busca sistemática de artigos científicos indexados nas bases de dados PubMed e Cochrane Library. Foram utilizados termos de busca como "hemangioblastoma", "Von Hippel-Lindau", "HIF-2α inhibitors", "stereotactic



"radiosurgery", "surgical resection", "diagnostic imaging" e "pathology". A seleção de fontes priorizou revisões sistemáticas, meta-análises, ensaios clínicos e estudos de coorte publicados em periódicos de alto impacto para garantir a robustez e a atualidade da evidência apresentada. O objetivo foi sintetizar o conhecimento mais relevante sobre a fisiopatologia, diagnóstico e tratamento dos hemangioblastomas, com um foco especial nos avanços recentes e nos desafios clínicos persistentes.

### 3 RESULTADOS

#### 3.1 FISIOPATOLOGIA E GENÉTICA MOLECULAR: A VIA VHL-HIF

##### 3.1.1 Histopatologia, Imuno-histoquímica e a Origem celular

A marca histológica do hemangioblastoma é a sua composição bifásica, que consiste em dois componentes distintos: células estromais neoplásicas e uma rede capilar densa e rica<sup>1,6</sup>. As células estromais são o elemento neoplásico que impulsiona o crescimento tumoral e a intensa neovascularização. Morfologicamente, são células grandes, poligonais, com citoplasma claro e vacuolizado devido ao acúmulo de lipídios, conferindo-lhes uma aparência espumosa característica<sup>1</sup>.

A imuno-histoquímica (IHC) é uma ferramenta indispensável para a confirmação diagnóstica. As células estromais do hemangioblastoma expressam de forma consistente um perfil de marcadores específico, incluindo a inibina-alfa, a proteína S100 e a vimentina<sup>1,9</sup>. A expressão de inibina-alfa é particularmente útil, pois é um marcador robusto que ajuda a diferenciar o hemangioblastoma do seu principal mimetizador histológico, o carcinoma de células renais metastático (CCRM), que é tipicamente negativo para este marcador<sup>1,4,9</sup>. Outro marcador valioso é a podoplanina (D2-40), que também é expressa pelas células estromais do hemangioblastoma, mas não pelas células do CCRM, reforçando a sua utilidade no diagnóstico diferencial<sup>10,11</sup>.

A origem celular do hemangioblastoma foi um enigma durante muito tempo. Evidências atuais indicam que a célula neoplásica de origem é o hemangioblasto, uma célula precursora multipotente de derivação mesodérmica que fica "presa" no SNC durante o desenvolvimento embrionário<sup>6,7</sup>. Estudos demonstraram que as células tumorais co-expressam marcadores mesodérmicos, como *brachyury* e Flk-1 (receptor 2 do VEGF), e marcadores de células-tronco hematopoiéticas, como CD133, CD34 e c-kit. Além disso, estas células neoplásicas mantêm a capacidade de se diferenciar em múltiplas linhagens, incluindo as linhagens eritrocítica, granulocítica e endotelial, o que reforça a sua origem a partir de um precursor embrionário multipotente<sup>7</sup>.

##### 3.1.2 O Papel Central do Gene *VHL* na Tumorigênese

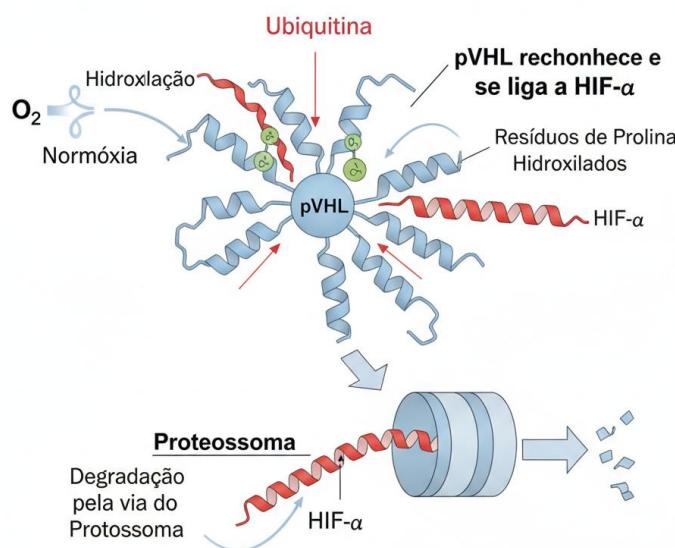
O hemangioblastoma, tanto na sua forma esporádica como na associada à síndrome de VHL, é fundamentalmente uma doença do gene supressor de tumor *VHL*, localizado no braço curto do cromossomo 3 (3p25-26)<sup>6,8</sup>. A patogênese segue o modelo de "dois hits" de Knudson. Na síndrome

de VHL, os indivíduos herdam uma mutação germinativa num alelo do gene *VHL* (o primeiro "hit"). A tumorigênese é desencadeada quando um segundo evento somático, como uma deleção ou mutação pontual, inativa o alelo selvagem restante na célula precursora (o segundo "hit")<sup>6</sup>. Nos casos esporádicos, ambos os "hits" que inativam os dois alelos do gene *VHL* são eventos somáticos que ocorrem na mesma célula, ou a inativação ocorre por mecanismos epigenéticos, como a metilação do promotor do gene<sup>1,3</sup>. A proteína VHL (pVHL), produto do gene, desempenha um papel crítico na regulação da resposta celular aos níveis de oxigénio<sup>6,8,14</sup>.

### 3.1.3 A Via de Sinalização do Fator Induzível por Hipóxia (HIF)

A função da pVHL é atuar como subunidade de reconhecimento de substrato de um complexo de ubiquitina ligase E3. Em condições de normoxia (níveis normais de oxigênio), resíduos específicos de prolina na subunidade alfa do Fator Induzível por Hipóxia (HIF- $\alpha$ ) são hidroxilados. Esta hidroxilação permite que a pVHL reconheça e se ligue ao HIF- $\alpha$ , marcando-o para degradação pela via do proteossoma (Figura 1).<sup>6,8</sup>

Figura 1: Função da pVHL na degradação de HIF- $\alpha$ <sup>6,8</sup>



Fonte: os autores.

Quando a função da pVHL é perdida devido a mutações no gene *VHL*, a degradação do HIF- $\alpha$  é comprometida. Consequentemente, o HIF- $\alpha$  acumula-se e estabiliza-se no citoplasma, mesmo em condições de normoxia, translocando-se para o núcleo<sup>8,12,13</sup>. No núcleo, o HIF- $\alpha$  dimeriza com a sua parceira estável, a subunidade HIF- $\beta$  (também conhecida como ARNT), formando um fator de transcrição ativo. Este complexo liga-se a elementos de resposta à hipóxia (HREs) no ADN, ativando a transcrição de uma vasta gama de genes a jusante. Estes genes-alvo promovem processos que são



cruciais para a tumorigênese do hemangioblastoma, incluindo a angiogênese (através da superexpressão do fator de crescimento endotelial vascular, VEGF, e do fator de crescimento derivado de plaquetas, PDGF), a eritropoiese (através da eritropoietina, EPO, que é encontrada em altas concentrações no fluido cístico do tumor) e alterações no metabolismo celular (como o aumento da expressão do transportador de glicose GLUT1)<sup>6,8,13</sup>. Esta cascata molecular explica de forma elegante a natureza hipervascular do tumor e outros fenómenos associados. Estudos recentes indicam que ambas as isoformas, HIF-1 $\alpha$  e HIF-2 $\alpha$ , são superexpressas nas células do hemangioblastoma, sugerindo que ambas desempenham um papel na sua patogênese<sup>12,13</sup>.

### 3.1.4 Distinções Clínicas: Hemangioblastoma Esporádico vs. Associado à VHL

As duas formas da doença apresentam perfis clínicos distintos. O hemangioblastoma esporádico manifesta-se tipicamente como uma lesão única, com uma forte predileção pelo cerebelo, e é diagnosticado em adultos com idades entre os 30 e os 65 anos<sup>1,3,3</sup>. Por outro lado, a doença associada à VHL é caracterizada pelo desenvolvimento de tumores múltiplos e recorrentes em todo o SNC, com uma idade de início significativamente mais jovem<sup>1,2,6</sup>. Estes pacientes requerem vigilância ao longo da vida, não só para novas lesões no SNC, mas também para as outras manifestações sistémicas da síndrome, que acarretam uma morbimortalidade significativa<sup>6,8</sup>.

## 3.2 O ESPECTRO CLÍNICO E OS DESAFIOS NO DIAGNÓSTICO

### 3.2.1 Apresentação Clínica e a História Natural da Doença

A apresentação clínica dos hemangioblastomas é heterogênea e depende diretamente da sua localização anatômica e do efeito de massa exercido sobre as estruturas neurais adjacentes<sup>1,2</sup>. Tumores localizados no cerebelo frequentemente causam sintomas de hipertensão intracraniana, como cefaleia, náuseas, vômitos e ataxia, devido à obstrução do fluxo de líquido cefalorraquidiano (LCR)<sup>1,2</sup>. Lesões no tronco encefálico, embora menos comuns, são particularmente perigosas, podendo levar a déficits motores e sensoriais complexos, disfunção de nervos cranianos e hemorragia potencialmente fatal<sup>1,15</sup>. Na medula espinhal, os hemangioblastomas manifestam-se com dor localizada, fraqueza progressiva, distúrbios sensoriais e, em fases avançadas, disfunção esfíncteriana<sup>1,5</sup>.

A história natural da doença é marcada por um padrão de crescimento não linear, descrito como saltatório. Os tumores exibem períodos de crescimento ativo, por vezes rápido, intercalados com fases de quiescência que podem durar vários anos<sup>16</sup>. Esta imprevisibilidade torna o manejo expectante um desafio.

Um aspecto crucial da fisiopatologia clínica é o papel dos cistos peritumorais e da siringomielia/siringobulbia associada. A morbidade neurológica é frequentemente causada não pelo crescimento do nódulo tumoral sólido, mas sim pela expansão rápida do componente cístico<sup>5,16</sup>. Estes



cistos podem aumentar de volume a uma taxa muito superior à do tumor sólido. Em séries de casos de tumores sintomáticos, foi observado que o volume do cisto pode ser de 19 a 34 vezes maior que o do nódulo mural que lhe deu origem no momento da cirurgia<sup>16</sup>. Nos hemangioblastomas medulares, a presença de siringomielia é quase universal em pacientes sintomáticos, sendo encontrada em 95% dos casos<sup>16</sup>.

### 3.2.2 Diagnóstico por Imagem: Da Ressonância Magnética Convencional às Técnicas Avançadas

A ressonância magnética (RM) é a modalidade de imagem de eleição para o diagnóstico e seguimento dos hemangioblastomas<sup>1,5</sup>. A aparência radiológica clássica é a de uma massa cística bem definida com um nódulo mural que realça intensamente após a administração de gadolínio<sup>1,2</sup>. No entanto, os tumores também podem ser puramente sólidos ou sólidos com componentes císticos intrínsecos<sup>5</sup>.

As características do sinal em diferentes sequências de RM são distintivas:

**Sequência ponderada em T1:** O nódulo mural é tipicamente isointenso ou ligeiramente hipointenso em relação ao parênquima cerebral ou medular adjacente<sup>1,3,5</sup>.

**Sequência ponderada em T2:** O nódulo sólido aparece hiperintenso. A ponderação em T2 é particularmente útil para delinear a extensão do edema peritumoral e a siringe associada, que também se apresentam com hipersinal<sup>1,3,5</sup>.

**Vazios de Fluxo (Flow Voids):** Um achado característico, observado em 60-70% dos casos, são os "vazios de fluxo". Estes correspondem a vasos nutridores e de drenagem proeminentes, que aparecem como estruturas serpiginosas com ausência de sinal, especialmente visíveis nas sequências T2<sup>5,1,17</sup>.

Técnicas de RM avançadas fornecem informações adicionais valiosas. A perfusão por *Arterial Spin Labeling* (ASL) é uma técnica não invasiva que mede o fluxo sanguíneo cerebral. Nos hemangioblastomas, o componente sólido do tumor demonstra uma hiperperfusão intensa e homogénea, um achado que foi descrito como o "sinal da lâmpada" (*lightbulb sign*). Este sinal pode servir como um biomarcador de imagem para diferenciar os hemangioblastomas de outros tumores da fossa posterior em crianças, como meduloblastomas e astrocitomas pilocíticos, que tipicamente não exibem este padrão de perfusão<sup>18</sup>.

### 3.2.3 O Diagnóstico Diferencial: Mimetizadores Radiológicos e Histopatológicos

O diagnóstico diferencial do hemangioblastoma é amplo. Do ponto de vista radiológico, as principais entidades a considerar incluem metástases hipervasculares (especialmente de carcinoma de células renais), astrocitoma pilocítico (que classicamente também se apresenta como um cisto com um nódulo mural), ependimoma e malformações cavernosas<sup>3,5,2</sup>. Em localizações atípicas, como o



nervo óptico, o diferencial expande-se para incluir glioma do nervo óptico e meningioma da bainha do nervo óptico<sup>2,17</sup>.

O desafio diagnóstico mais significativo ocorre a nível histopatológico, na diferenciação com o CCRM metastático. Esta dificuldade é exacerbada em pacientes com síndrome de VHL, que têm um risco aumentado para ambos os tipos de tumor<sup>4,9,10</sup>. A morfologia de células claras pode ser virtualmente idêntica entre as duas entidades, tornando a IHC mandatória para um diagnóstico preciso<sup>4</sup>.

Uma armadilha diagnóstica recentemente identificada na IHC é a expressão de PAX8. Tradicionalmente, o PAX8 era considerado um marcador altamente específico para tumores de origem renal e, portanto, a sua ausência era usada para excluir CCRM. No entanto, estudos recentes demonstraram que uma proporção significativa de hemangioblastomas, até 40%, pode expressar PAX8, embora a coloração seja tipicamente fraca e focal<sup>4</sup>. Este achado sublinha a necessidade de utilizar um painel alargado de anticorpos e de interpretar os resultados com cautela.

Outro desafio reside no diagnóstico genético. O conceito de mosaicismo da VHL, no qual um indivíduo tem uma mutação no gene *VHL* em algumas células do corpo, mas não em todas (levando a um teste germinativo negativo no sangue), complica a distinção entre doença esporádica e hereditária<sup>19</sup>. Um paciente com hemangioblastomas recorrentes ou múltiplos, mas com teste genético germinativo negativo, pode na verdade ter mosaicismo da VHL, que só pode ser confirmado através da análise genética do tecido tumoral<sup>19</sup>. O diagnóstico correto tem implicações profundas para o aconselhamento genético e para a necessidade de vigilância sistémica ao longo da vida.

### 3.3 O ARSENAL TERAPÊUTICO PADRÃO

#### 3.3.1 Ressecção Microcirúrgica: Padrão-Ouro para Lesões Sintomáticas

A ressecção microcirúrgica completa (*Gross Total Resection - GTR*) permanece o tratamento de eleição e o padrão-ouro para hemangioblastomas sintomáticos, oferecendo o potencial de cura para lesões esporádicas e um controle local duradouro em pacientes com VHL<sup>1,20,21,22</sup>. A GTR está associada a excelentes taxas de sobrevida livre de progressão (SLP). Uma revisão sistemática de tumores supratentoriais demonstrou uma SLP a 5 anos de 100% para pacientes submetidos a GTR, em comparação com apenas 53% para aqueles com ressecção subtotal<sup>22</sup>. De forma semelhante, uma meta-análise focada em tumores do tronco encefálico, uma localização notoriamente desafiadora, reportou uma taxa de GTR de 98%, com resultados funcionais favoráveis a longo prazo em 85% dos pacientes<sup>20</sup>.

O sucesso da cirurgia e o desfecho funcional do paciente são influenciados por vários fatores prognósticos. O estado neurológico pré-operatório é um dos preditores mais fortes; pacientes com déficits mínimos ou ausentes no momento da cirurgia tendem a ter melhores resultados. O tamanho e

a localização do tumor também são cruciais. Lesões menores e localizadas dorsalmente na medula espinhal estão associadas a um menor risco de deterioração neurológica pós-operatória em comparação com tumores grandes e ventrais<sup>23,24</sup>.

A técnica cirúrgica é meticulosa e segue os princípios da cirurgia de malformações arteriovenosas. O objetivo é realizar uma ressecção em bloco do tumor, identificando e coagulando cuidadosamente as artérias nutridoras antes de dissecar o tumor do parênquima circundante, preservando as veias de drenagem até ao final da ressecção. Esta abordagem minimiza o risco de hemorragia intraoperatória maciça, que pode ser catastrófica<sup>20,21</sup>.

### 3.3.2 O Papel da Embolização Pré-operatória em Tumores Hipervasculares

Para tumores sólidos, grandes e altamente vascularizados, a embolização endovascular pré-operatória pode ser uma ferramenta adjuvante valiosa. O procedimento visa ocluir os vasos nutridores do tumor, reduzindo o seu fluxo sanguíneo para facilitar uma ressecção cirúrgica mais segura e completa<sup>25,26,27,28</sup>. Estudos demonstraram que a embolização pré-operatória pode reduzir significativamente a duração da cirurgia, a perda sanguínea intraoperatória e a necessidade de transfusões de sangue<sup>28</sup>. Numa série de casos de hemangioblastomas medulares embolizados, a perda sanguínea durante a cirurgia foi relatada como mínima (entre 100 e 400 mL)<sup>25</sup>.

No entanto, o uso da embolização não é isento de controvérsia e riscos. O procedimento acarreta riscos inerentes, como isquemia do tecido neural adjacente devido à oclusão de vasos não-alvo, e o seu benefício real na redução da morbidade cirúrgica é debatido em alguns centros<sup>21,30</sup>. A decisão de realizar a embolização deve ser individualizada, baseada na anatomia vascular do tumor, na sua localização e na experiência da equipa multidisciplinar. Uma técnica endovascular meticulosa é essencial, especialmente ao embolizar artérias críticas como a artéria espinhal anterior<sup>25</sup>.

### 3.3.3 Radiocirurgia Estereotáxica (SRS): Controle Tumoral Não Invasivo

A radiocirurgia estereotáxica (SRS) emergiu como uma alternativa terapêutica eficaz e segura para o manejo de hemangioblastomas, especialmente em cenários onde a cirurgia acarreta um risco elevado. As suas principais indicações incluem tumores localizados em áreas eloquentes ou cirurgicamente inacessíveis (como o tronco encefálico), tumores residuais após ressecção incompleta, recorrências e, crucialmente, no manejo de pacientes com VHL que apresentam múltiplas lesões<sup>31,32,33,34</sup>.

A eficácia da SRS no controle tumoral a longo prazo está bem documentada. Uma meta-análise recente e abrangente demonstrou taxas de controle local tumoral de 87% em 5 anos e 80% em 10 anos após a SRS<sup>31</sup>. Outro estudo de uma única instituição com um longo seguimento reportou uma taxa de

controle local de 91.3% em 5 anos<sup>32</sup>. A resposta do tumor à radiação varia: a maioria das lesões tratadas permanece estável em tamanho (59%), enquanto uma proporção significativa regrediu (28%)<sup>31</sup>.

Vários fatores parecem predizer o sucesso da SRS. O controle tumoral tende a ser superior para lesões associadas à VHL (94% de controle em 5 anos) em comparação com as formas esporádicas (82%)<sup>31</sup>. Lesões de menor volume e de morfologia puramente sólida também respondem melhor ao tratamento do que lesões maiores ou císticas<sup>33</sup>. Curiosamente, a SRS parece ser capaz de alterar a história natural do tumor, mudando o seu padrão de crescimento saltatório para uma tendência de redução de volume ao longo do tempo<sup>35</sup>.

Em termos de segurança, a SRS é geralmente bem tolerada. A taxa global de eventos adversos, como edema peritumoral, hidrocefalia ou radionecrose, é de aproximadamente 11%<sup>31</sup>. Foi demonstrado que o risco de complicações está correlacionado com a dose de radiação administrada; doses marginais e máximas mais elevadas estão associadas a uma maior incidência de eventos adversos<sup>31</sup>.

## 4 DISCUSSÃO

### 4.1 ESTRATÉGIAS PARA SUPERAR OS DESAFIOS DIAGNÓSTICOS

#### 4.1.1 Uma Abordagem Multimodal para o Diagnóstico Diferencial

O diagnóstico preciso do hemangioblastoma raramente pode ser alcançado através de uma única modalidade. A considerável sobreposição de características radiológicas e histopatológicas com os seus mimetizadores exige uma abordagem diagnóstica integrada, onde a convergência de múltiplas linhas de evidência constrói um caso mais robusto. A cadeia de raciocínio clínico deve ser sinérgica: começa com a suspeita na imagem, é refinada por técnicas funcionais e, quando necessário, confirmada por uma análise patológica criteriosa.

O processo inicia-se com a RM convencional, onde o achado de um "cisto com nódulo mural" pode levantar a suspeita, mas este padrão não é patognomônico, sendo também classicamente associado ao astrocitoma pilocítico<sup>3,5</sup>. A análise aprofundada da imagem pode revelar pistas adicionais que aumentam a especificidade. A presença de *flow voids* proeminentes, indicativos de uma vascularização exuberante, é um forte indicador de hemangioblastoma<sup>17</sup>. A adição de técnicas de imagem funcional, como a perfusão por ASL, eleva ainda mais a confiança diagnóstica. A demonstração de uma hiperperfusão intensa e homogênea no nódulo sólido, o "sinal da lâmpada", fornece uma assinatura fisiológica que é altamente sugestiva de hemangioblastoma e atípica para muitos dos seus diferenciais, como os gliomas de baixo grau<sup>18</sup>.

Se a biópsia ou a ressecção forem realizadas, o desafio transfere-se para o patologista. A morfologia de células claras pode ser indistinguível daquela observada no CCRM metastático<sup>4</sup>. A IHC torna-se, então, o árbitro final. Historicamente, um perfil de inibina-alfa positiva e PAX8 negativo era

considerado definitivo para hemangioblastoma. No entanto, a descoberta de que os hemangioblastomas podem, em até 40% dos casos, expressar PAX8 (embora geralmente de forma fraca e focal) introduziu uma armadilha diagnóstica crítica<sup>4</sup>. Este facto invalida a confiança num único marcador e exige uma abordagem de painel. O diagnóstico mais seguro emerge, portanto, da combinação de um perfil imuno-histoquímico mais vasto — positividade para inibina-alfa e D2-40, com negatividade para CD10, e uma interpretação cautelosa de um resultado de PAX8 focal e fraco — no contexto de achados de imagem compatíveis<sup>4,9,10</sup>.

Tabela 1: Características de Imagem e Imuno-histoquímicas para o Diagnóstico Diferencial do Hemangioblastoma<sup>4,9,10,17</sup>

| Característica                           |
|--|
| <b>RM T1+C</b>                           |
| <b>Flow Voids</b>                        |
| <b>Perfusão ASL</b>                      |
| <b>Inibina-<math>\alpha</math> (IHC)</b> |
| <b>PAX8 (IHC)</b>                        |
| <b>CD10 (IHC)</b>                        |
| <b>D2-40 (IHC)</b>                       |

#### 4.1.2 Implicações do Mosaicismo da VHL e Testes Genéticos

A identificação do mosaicismo da VHL redefine fundamentalmente o conceito de hemangioblastoma "esporádico" e tem implicações profundas no manejo a longo prazo do paciente<sup>19</sup>. A descoberta de que um paciente com um teste germinativo negativo pode, na verdade, albergar uma mutação somática no gene *VHL* no tecido tumoral transforma o que era percebido como uma doença de evento único numa condição genética crônica.

Consideremos o percurso de um paciente: um indivíduo apresenta-se com um hemangioblastoma solitário. O teste genético no sangue periférico para mutações no gene *VHL* é negativo, levando ao diagnóstico de "hemangioblastoma esporádico"<sup>19</sup>. O paciente e a família são informados de que o risco de desenvolver novos tumores é baixo, e não é instituído um protocolo de vigilância sistémica. Anos mais tarde, o paciente desenvolve novas lesões no SNC, um curso clínico atípico para a doença esporádica. A análise genética do tecido tumoral original, realizada retrospectivamente, revela uma mutação somática no gene *VHL*<sup>19</sup>. O diagnóstico é então corrigido para mosaicismo da VHL.

A implicação desta mudança de diagnóstico é monumental. O paciente passa a necessitar de um protocolo de vigilância para toda a vida, semelhante ao de um paciente com VHL germinativa,



para o rastreio ativo de CCRM, feocromocitomas, tumores do saco endolinfático e outras manifestações da síndrome<sup>6-8</sup>. O risco de recorrência local e de desenvolvimento de novos hemangioblastomas é agora reconhecido como elevado. Esta nova compreensão sugere uma mudança na prática clínica: em pacientes com hemangioblastomas recorrentes ou múltiplos, mesmo na ausência de uma história familiar ou de um teste germinativo positivo, a análise genética do tecido tumoral deve ser fortemente considerada.

## 4.2 O PARADIGMA TERAPÊUTICO ATUAL E A GESTÃO DE PACIENTES COM VHL

### 4.2.1 Seleção de Tratamento: Cirurgia vs. Radiocirurgia

A decisão terapêutica no hemangioblastoma não deve ser vista como uma escolha binária e mutuamente exclusiva entre cirurgia e SRS, mas sim como uma seleção estratégica e dinâmica, adaptada à fase e ao comportamento da doença de cada paciente. A chave para esta decisão reside na compreensão da dissociação entre o motor biológico do tumor (o nódulo sólido) e o principal causador de sintomas (o cisto de crescimento rápido).

A história natural da doença mostra que o nódulo sólido tem um crescimento lento e saltatório<sup>16</sup>. Por conseguinte, um nódulo pequeno e assintomático, descoberto incidentalmente, pode ser observado com segurança através de exames de imagem seriados. A intervenção só se torna necessária quando há evidência de crescimento.

O fator que frequentemente precipita a necessidade de tratamento é a expansão do cisto peritumoral, que pode ocorrer a uma taxa exponencialmente mais rápida do que o crescimento do nódulo sólido, sendo o verdadeiro responsável pela compressão neural aguda e pelo desenvolvimento de sintomas<sup>16</sup>. Neste cenário, a ressecção microcirúrgica é a modalidade de eleição. A cirurgia permite não só a remoção do nódulo tumoral (o alvo biológico), mas também a fenestração e drenagem do cisto, proporcionando um alívio imediato e eficaz do efeito de massa<sup>1,21</sup>.

Por outro lado, a SRS é a ferramenta ideal para uma abordagem mais proativa. É perfeitamente adequada para tratar nódulos sólidos, pequenos (tipicamente < 3 cm), assintomáticos ou minimamente sintomáticos, que demonstram crescimento em exames de seguimento. O objetivo da SRS neste contexto é obter o controle tumoral a longo prazo, interrompendo o crescimento do nódulo antes que este tenha a oportunidade de formar um cisto grande e sintomático, evitando assim a necessidade de uma cirurgia mais invasiva no futuro<sup>33,34</sup>.

Assim, emerge uma estratégia de tratamento escalonada: observar lesões estáveis e assintomáticas; utilizar a SRS para tratar proativamente nódulos em crescimento antes que se tornem um problema cirúrgico; e reservar a cirurgia para lesões que já causam déficits neurológicos significativos devido ao efeito de massa, principalmente do componente cístico.



## 4.2.2 Manejo da Doença Multifocal na Síndrome de Von Hippel-Lindau

O manejo de pacientes com VHL constitui um desafio de gestão de uma doença crônica, pois estes indivíduos estão em risco contínuo de desenvolver novos tumores ao longo da sua vida<sup>6,16</sup>. O objetivo terapêutico não é erradicar todas as lesões, o que seria impraticável e acarretaria uma morbidade cumulativa inaceitável, mas sim preservar a função neurológica a longo prazo. A estratégia adotada é a de "gestão expectante ativa", tratando apenas as lesões que demonstram crescimento ou que se tornam sintomáticas<sup>33</sup>. Neste paradigma, a SRS desempenha um papel fundamental. A sua natureza não invasiva permite o tratamento de múltiplas lesões ao longo do tempo, em diferentes localizações do SNC, com um baixo risco de complicações, ajudando a adiar ou evitar a necessidade de múltiplas craniotomias ou laminectomias<sup>32,33</sup>.

## 4.3 NOVAS FRONTEIRAS NO TRATAMENTO SISTÊMICO

### 4.3.1 A Revolução dos Inibidores de HIF-2α: A Era do Belzutifan

A aprovação do belzutifan, um inibidor seletivo de HIF-2α, pela FDA para o tratamento de tumores associados à VHL, representa uma mudança de paradigma fundamental. Esta inovação marca a transição de uma abordagem puramente reativa e anatómica — que consiste em remover ou irradiar tumores individuais apenas quando estes causam problemas — para uma abordagem proativa e biológica, que visa suprimir a via molecular que impulsiona o crescimento de todos os tumores no corpo do paciente<sup>13,37</sup>.

A lógica por trás desta terapia é elegantemente direta. A fisiopatologia da doença, como discutido, é impulsionada pela perda da função da pVHL, que leva à estabilização e acumulação de HIF-2α<sup>6,13</sup>. O belzutifan atua diretamente neste nó central da patogênese, bloqueando a capacidade do HIF-2α de formar um complexo de transcrição ativo, impedindo assim a expressão dos seus genes-alvo, como o VEGF<sup>13,37</sup>.

Os ensaios clínicos demonstraram a sua eficácia não só nos hemangioblastomas do SNC, mas também noutras manifestações da VHL, como o CCRM e os tumores neuroendócrinos pancreáticos<sup>14</sup>. Uma meta-análise recente sobre o seu uso em hemangioblastomas associados à VHL reportou uma taxa de resposta parcial de 75% e estabilização da doença em 31% dos casos, com apenas 2% dos pacientes a apresentarem progressão da doença durante o tratamento<sup>36</sup>. Outros estudos reportam taxas de resposta objetiva (redução do tamanho do tumor) entre 30% e 49%<sup>14</sup>.

Este perfil de eficácia estabelece o belzutifan como a primeira terapia sistémica verdadeiramente eficaz para a doença de VHL. O seu impacto transcende o tratamento de um único tumor; oferece o potencial de controlar a carga global da doença, estabilizando ou reduzindo o tamanho de múltiplas lesões simultaneamente. A longo prazo, isto pode diminuir a necessidade de múltiplas cirurgias e sessões de SRS ao longo da vida do paciente, reduzindo a morbidade cumulativa.



e melhorando a qualidade de vida. Em termos de segurança, os eventos adversos mais comuns são a anemia (reportada em 81-90% dos pacientes) e a fadiga (66-79%), que são geralmente de baixo grau e manejáveis com medidas de suporte<sup>14,36</sup>.

#### 4.3.2 Potenciais Futuros: Inibição Dupla de HIF, Terapias Antiangiogênicas e Imunoterapia

Embora o belzutifan represente um avanço notável, a investigação continua a explorar novas estratégias para otimizar o tratamento. Uma área promissora é a inibição dupla de HIF. Dado que as células do hemangioblastoma superexpressam tanto o HIF-1 $\alpha$  como o HIF-2 $\alpha$ , a inibição seletiva do HIF-2 $\alpha$  pode ser insuficiente para um bloqueio completo da via da hipoxia. Estudos pré-clínicos com agentes como a acriflavina, um inibidor duplo de HIF-1 $\alpha$ /HIF-2 $\alpha$ , demonstraram uma redução da viabilidade celular em culturas de hemangioblastoma, sugerindo que o bloqueio de ambas as isoformas pode ser uma estratégia terapêutica mais robusta<sup>12,13</sup>.

As terapias antiangiogênicas, como o bevacizumab (um anticorpo monoclonal anti-VEGF), são outra opção lógica, dado que o VEGF é um dos principais efetores a jusante da via VHL-HIF<sup>38</sup>. Relatos de caso isolados demonstraram regressão tumoral e melhoria clínica significativa em pacientes com hemangioblastomas medulares irresssecáveis tratados com bevacizumab<sup>38</sup>. No entanto, o seu papel exato no algoritmo de tratamento ainda não está bem estabelecido na ausência de ensaios clínicos maiores.

Finalmente, a interação entre a angiogênese e o sistema imunitário abre a porta a abordagens de imunoterapia. A superexpressão de VEGF no microambiente tumoral é conhecida por criar um estado de imunossupressão, inibindo a maturação de células dendríticas e a infiltração de linfócitos T<sup>39</sup>. A combinação de terapia anti-VEGF com inibidores de *checkpoint* imunológico (como anticorpos anti-PD-1/PD-L1) demonstrou efeitos sinérgicos em vários outros tipos de cancro. Esta estratégia combinatória representa uma via de investigação promissora para hemangioblastomas refratários, com o potencial de reverter a imunossupressão local e potenciar uma resposta imune antitumoral<sup>39</sup>.

### 5 CONCLUSÃO

O hemangioblastoma do sistema nervoso central, embora raro e histologicamente benigno, representa uma entidade clínica complexa cuja gestão exige uma profunda compreensão da sua base molecular, uma abordagem diagnóstica multimodal e um planejamento terapêutico individualizado. A sua fisiopatologia está intrinsecamente ligada à inativação do gene supressor de tumor *VHL* e à consequente desregulação da via do fator induzível por hipoxia (HIF), que impulsiona a sua característica hipervascularização e crescimento.

Os desafios diagnósticos persistem, exigindo a integração de achados de imagem avançada com uma interpretação criteriosa de painéis imuno-histoquímicos para o diferenciar dos seus



mimetizadores. O tratamento de lesões sintomáticas continua a ser primariamente cirúrgico, com a ressecção total a oferecer o melhor prognóstico a longo prazo. A radiocirurgia estereotáxica consolidou-se como uma ferramenta vital para o controle de lesões múltiplas, recorrentes ou em localizações de alto risco, sendo fundamental no manejo de pacientes com a síndrome de Von Hippel-Lindau.

A visão de futuro é marcada pela transição para uma era de medicina de precisão. A chegada dos inibidores de HIF-2 $\alpha$ , como o belzutifan, transformou o paradigma de tratamento para a doença associada à VHL, inaugurando a era da terapia sistémica direcionada que ataca a causa raiz da doença. As futuras direções de pesquisa focar-se-ão na superação de mecanismos de resistência, na exploração de inibidores duplos de HIF e no potencial de combinações com terapias antiangiogênicas e imunoterapias. O objetivo final é continuar a reduzir a carga de intervenções locais invasivas, preservar a função neurológica e melhorar a qualidade e a duração da vida dos pacientes afetados por esta condição desafiadora.



## REFERÊNCIAS

1. NATIONAL UNIVERSITY OF SCIENCE AND TECHNOLOGY. Hemangioblastomas. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2024. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK606126/>.
2. LOPES DOS SANTOS, A.; TREVAS, S.; ROSADO, M. L. A Challenge in Diagnosis of Cerebellar Hemangioblastoma. *Cureus*, v. 14, n. 1, e21713, 29 jan. 2022.
3. DUPUY, M. et al. Management of Cystic Sporadic Cerebellar Hemangioblastomas: A Case Report and Review of the Literature. *World Neurosurg*, v. 183, p. 133-139, mar. 2024.
4. GIORDANO, G. et al. PAX8-Positive/Inhibin- $\alpha$ -Negative Immunohistochemical Profile in an Intracranial Hemangioblastoma: A Potential Diagnostic Pitfall in the Differential Diagnosis With Metastatic Clear Cell Renal Cell Carcinoma. *International Journal of Surgical Pathology*, v. 32, n. 5, p. 1013-1017, 2024.
5. CHEN, Y. et al. Spinal Hemangioblastoma: A Comprehensive Review of Magnetic Resonance Imaging Features and Surgical Management. *Journal of Clinical Medicine*, v. 13, n. 11, p. 3286, 2024.
6. GLÄSKER, S. Management of pediatric patients with von Hippel-Lindau disease—an interdisciplinary challenge. *Childs Nerv Syst*, v. 36, n. 10, p. 2267-2283, out. 2020.
7. LONSEN, M. et al. Von Hippel-Lindau Disease-Associated Hemangioblastomas Are Derived From Embryologic Multipotent Cells. *PLoS Med*, v. 4, n. 1, e60, jan. 2007.
8. LONSEN, M. et al. Von Hippel-Lindau (VHL) syndrome. StatPearls, Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2024.
9. RIVERA, B. et al. Useful immunohistochemical markers in differentiating hemangioblastoma versus metastatic renal cell carcinoma. *Neuropathology*, v. 30, n. 6, p. 580-5, dez. 2010.
10. MEYER, S. et al. D2-40, a novel monoclonal antibody against the M2A antigen as a marker to distinguish hemangioblastomas from renal cell carcinomas. *Acta Neuropathol*, v. 109, n. 5, p. 497-502, mai. 2005.
11. YOSHIDA, T. et al. A Case of Sporadic Supratentorial Hemangioblastoma with Atypical Neuroimaging and Immunohistochemical Findings. *Case Rep Neurol*, v. 14, n. 3, p. 571-578, 2022.
12. PERONA-MORATALLA, A. B. et al. Dual Inhibition of HIF-1 $\alpha$  and HIF-2 $\alpha$  as a Promising Treatment for VHL-Associated Hemangioblastomas: A Pilot Study Using Patient-Derived Primary Cell Cultures. *Biomedicines*, v. 13, n. 5, p. 1234, 2025.
13. DOGRA, R.; VAISHAMPAYAN, U. Hypoxia Inducible Factor-2 $\alpha$  (HIF-2 $\alpha$ ) Pathway Inhibitors. *J Kidney Cancer VHL*, v. 12, n. 3, p. 1-15, 2025.
14. ALIKHAN, M. et al. Belzutifan in Von Hippel-Lindau (VHL) Disease and Sporadic Renal Cell Carcinoma (RCC): A New Therapeutic Avenue. *Cancers (Basel)*, v. 15, n. 22, p. 5399, nov. 2023.



15. WANEBO, J. E. et al. Surgical management of brainstem hemangioblastomas in patients with von Hippel-Lindau disease. *J Neurosurg*, v. 100, n. 5, p. 866-77, mai. 2004.
16. LONSEN, M. et al. The natural history of hemangioblastomas of the central nervous system in patients with von Hippel-Lindau disease. *J Neurosurg*, v. 98, n. 1, p. 82-94, jan. 2003.
17. RAMESH, S. et al. Optic Nerve Hemangioblastoma: Review. *World Neurosurg*, v. 128, p. 211-215, ago. 2019.
18. AL-HOLOU, W. N. et al. Arterial Spin-Labeling Perfusion Lightbulb Sign: An Imaging Biomarker of Pediatric Posterior Fossa Hemangioblastoma. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2024.
19. KURA, M. et al. VHL mosaicism in a pediatric patient with recurrent hemangioblastoma. *Acta Neurochir (Wien)*, v. 165, n. 4, p. 977-981, abr. 2023.
20. ZHANG, J. et al. Microsurgical treatment for brainstem hemangioblastomas: a systematic review and meta-analysis. *Neurosurg Rev*, v. 44, n. 3, p. 1279-1289, jun. 2021.
21. LONSEN, M. et al. Resection of cerebellar hemangioblastomas in von Hippel-Lindau disease. *J Neurosurg*, v. 108, n. 2, p. 237-44, fev. 2008.
22. REDDY, G. D. et al. Supratentorial hemangioblastoma: a systematic review of the literature. *J Neurooncol*, v. 110, n. 3, p. 321-30, dez. 2012.
23. LONSEN, M. et al. Surgical management of spinal cord hemangioblastomas in patients with von Hippel-Lindau disease. *J Neurosurg*, v. 98, n. 1 Suppl, p. 18-26, jan. 2003.
24. KATO, M. et al. Surgical outcomes of spinal hemangioblastoma. *J Clin Neurosci*, v. 129, p. 138-143, mai. 2024.
25. BIONDI, A. et al. Preoperative embolization of lower spinal canal hemangioblastomas. *AJNR Am J Neuroradiol*, v. 26, n. 4, p. 900-5, abr. 2005.
26. TAMPIERI, D.; LEBLANC, R.; TERBRUGGE, K. Preoperative embolization of brain and spinal hemangioblastomas. *Neurosurgery*, v. 33, n. 3, p. 502-5, set. 1993.
27. LI, J. et al. Clinical effectiveness of preoperative embolization for cerebellar hemangioblastoma. *Asian Pac J Cancer Prev*, v. 14, n. 9, p. 5179-83, 2013.
28. EL-GENDY, A. A. et al. The value of preoperative embolization in large and giant solid cerebellar hemangioblastomas. *Vascular*, v. 25, n. 2, p. 176-184, abr. 2017.
29. KIM, M. S. et al. Preoperative embolization of a cerebellar haemangioblastoma using Onyx: case report and literature review. *Neurol Med Chir (Tokyo)*, v. 51, n. 8, p. 589-92, 2011.
30. CHEN, J. et al. Preoperative Embolization of a Tectal Hemangioblastoma with Onyx: A Case Report. *World Neurosurg*, v. 189, p. 123-127, set. 2024.
31. ZHANG, Y. et al. Stereotactic radiosurgery in the management of central nervous system hemangioblastomas: a systematic review and meta-analysis. *Neurosurg Rev*, v. 48, n. 1, p. 303, 2025.



32. PAN, J. et al. Stereotactic Radiosurgery for Cranial and Spinal Hemangioblastomas: A Single-Institution Retrospective Series. *Neurosurgery*, v. 94, n. 3, p. 630-642, mar. 2024.
33. KANO, H. et al. Linear accelerator stereotactic radiosurgery can modulate the clinical course of Hemangioblastoma: Case series and review of the literature. *J Clin Neurosci*, v. 89, p. 197-203, jul. 2021.
34. PAN, J. et al. Stereotactic radiosurgery for intracranial hemangioblastoma: a retrospective analysis of 97 lesions in 21 patients. *J Neurooncol*, v. 117, n. 2, p. 337-46, abr. 2014.
35. PAN, J. et al. Gamma Knife Stereotactic Radiosurgery favorably changes the clinical course of hemangioblastoma growth in von Hippel-Lindau and sporadic patients. *J Neurooncol*, v. 142, n. 1, p. 139-146, mar. 2019.
36. AL-QURASHI, A. et al. Efficacy and Safety of Belzutifan for the Treatment of Hemangioblastomas in Von Hippel-Lindau Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin Drug Investig*, ago.
37. Belzutifan. *J Adv Pract Oncol*, v. 15, n. 4, p. 421-422, May-Jun 2024.
38. MADAJEWSKI, B. et al. Regression of a spinal cord hemangioblastoma with bevacizumab. *BMJ Case Rep*, 2012.
39. HEGDE, P. S. et al. The Tumour Microenvironment and Anti-VEGF Therapy: A Harmonious Relationship. *Clin Cancer Res*, v. 24, n. 19, p. 4633-4642, out. 2018.