

# LE CAS CLINIQUE DU MOIS

## A propos d'un cas de maladie de von Hippel-Lindau

A. BOURGUIGNONT (1), P. BLAISE (2), N. JANIN (3), J.M. RAKIC (4)

**RÉSUMÉ :** La maladie de von Hippel-Lindau est une affection multisystémique héréditaire causée par une mutation du gène VHL. Elle se caractérise par la survenue de tumeurs de type hémangioblastome du SNC et de la rétine, ainsi que de tumeurs viscérales. Le retard diagnostique, lié à la variabilité des manifestations cliniques et au silence symptomatique des différentes lésions, est une des principales difficultés rencontrées dans la prise en charge de ces patients. Un bilan systématique doit donc être réalisé de façon répétée chez tout patient à risque. Il comprend un fond d'oeil, une collection d'urine de 24h00 et une imagerie du système nerveux central et de l'abdomen.

**MOTS-CLÉS :** Phacomatose - Hémangioblastome - Multisystémique

### A CASE OF VON HIPPEL-LINDAU DISEASE

**SUMMARY :** von Hippel-Lindau disease is an inherited multisystemic familial cancer syndrome caused by mutations of the VHL gene. The spectrum of clinical manifestations is broad and includes central nervous system hemangioblastomas and visual benign and malignant tumors. The various manifestations can be demonstrated by means of different imaging techniques such as magnetic resonance imaging, computed tomography, and fluorescein retinal hemangiography. A systematic approach must be followed for repeated screening in patients at risk, since many lesions in VHL disease are treatable.

**KEYWORDS :** Phacomatosis - Hemangioblastoma - Multisystem disorder

### INTRODUCTION

Les phacomatoses sont des affections dues à une anomalie précoce du développement embryonnaire répondant pour la plupart à une origine génétique. Elles comprennent généralement des tumeurs du système nerveux et présentent un potentiel évolutif variable. Les lésions du système nerveux ou de ses enveloppes sont associées de manière quasi constante à des lésions cutanées (syndrome neuro-cutané). On distingue différentes affections en fonction du feuillet embryonnaire atteint. Dans la neurofibromatose, la sclérose tubéreuse et les phacomatoses pigmentaires, ce sont essentiellement les feuillets ectodermique et neuroectodermique qui sont atteints; dans la maladie de von Hippel-Lindau et les phacomatoses angiomeuses, l'origine est principalement mésoblastique.

Malgré l'extrême rareté des signes cutanés, l'appartenance de la maladie de von Hippel-Lindau au groupe des phacomatoses est justifiée par le fait qu'elle dérive d'une dysembryopathie génétiquement déterminée, ainsi que par la présence caractéristique de tumeurs multiples.

### CAS CLINIQUE

Une jeune patiente de 28 ans nous a été adressée pour un bilan ophtalmologique dans le cadre d'une maladie de von Hippel-Lindau familiale. En effet, sa mère étant atteinte de la maladie (Fig. 1), des examens de dépistage lui ont été

conseillés. A l'IRM cérébrale, on découvre 2 petits hémangioblastomes cérébelleux (Fig. 2) et au scanner abdominal, des kystes pancréatiques bénins (Fig. 3). A l'examen ophtalmologique, on note une acuité visuelle de 10/10 et un segment antérieur normal aux 2 yeux. Au fond d'oeil, on observe la présence de plusieurs hémangiomes capillaires rétinien périphériques (Fig. 4). Une fluoroangiographie est donc réalisée (Fig. 5) : elle démontre l'origine vasculaire des différentes lésions. Un traitement par photocoagulation au laser argon a été effectué sur ces hémangiomes afin de diminuer le risque exsudatif et s'est surtout avéré efficace sur les lésions de petite taille.

### DISCUSSION

La maladie de Von Hippel Lindau est une affection multisystémique se transmettant selon un mode autosomique dominant à pénétrance variable et qui prédispose au développement d'une variété de tumeurs bénignes et malignes dont les plus fréquentes sont les hémangioblastomes rétinien, cérébelleux et spinaux, les carcinomes rénaux, les phéochromocytomes et les tumeurs pancréatiques. On peut également parfois observer des hypernéphromes, des kystes de l'épididyme, du foie, du rein et du pancréas (Fig. 6). Le diagnostic de maladie de von Hippel-Lindau est posé chez tout patient présentant au moins deux hémangioblastomes ou un hémangioblastome et une lésion viscérale. En présence d'une histoire familiale évidente, une seule lésion suffit.

Le début de la maladie se situe, en moyenne, entre 10 et 30 ans, mais peut survenir à tout moment. Le pronostic est plus sévère dans les

(1) Assistante, (2) Ophtalmologue, (4) Professeur, Chef de Service, Service d'Ophtalmologie, CHU de Liège.  
(3) Généticien, Service de Génétique, CHU de Liège.

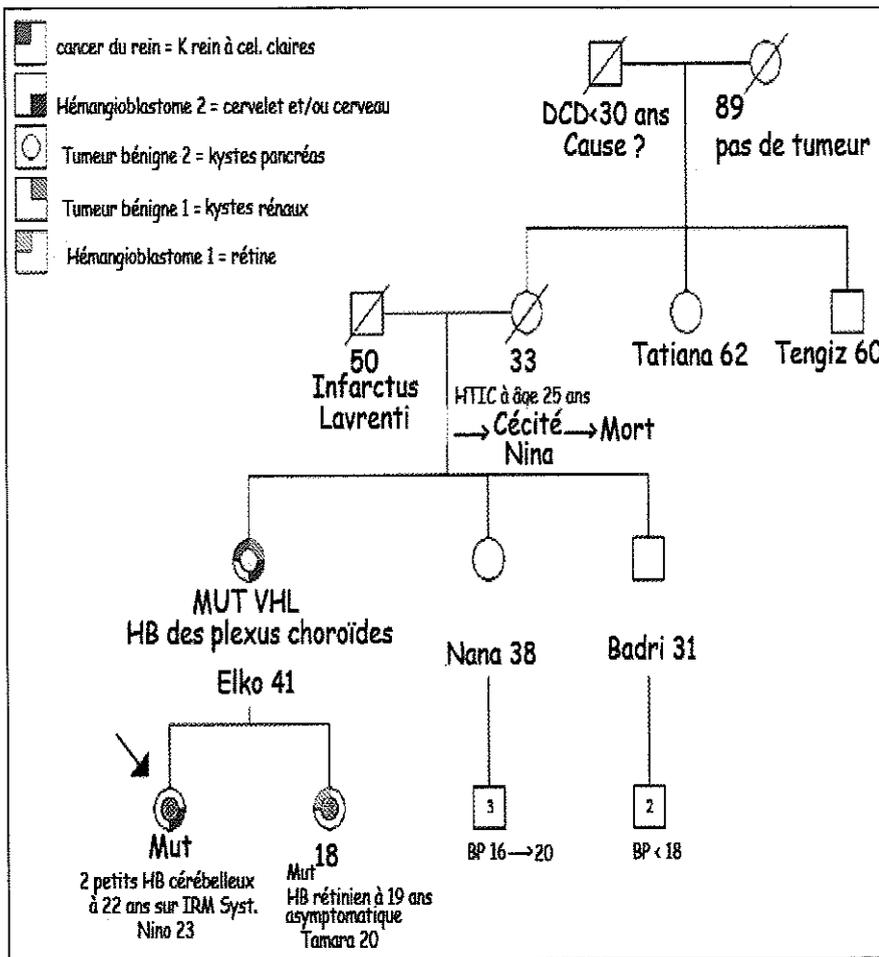


Figure 1. Arbre généalogique.



Figure 2. Scanner cérébral. IRM cérébrale démontrant les hémangioblastomes cérébelleux (flèches rouges).

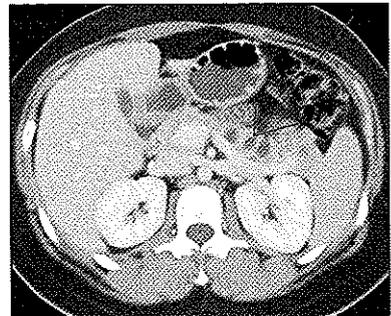


Figure 3. Scanner abdominal mettant en évidence des kystes pancréatiques (flèche rouge).

formes familiales et la survie moyenne est de 40,9 ans. Le décès est le plus fréquemment lié aux carcinomes rénaux et aux hémangioblastomes cérébelleux ou médullaires.

La maladie de von Hippel-Lindau est la conséquence de mutations au niveau du gène situé dans la région chromosomique 3p26-p25. Ce gène type suppresseur de tumeur code pour une protéine appelée pVHL. Cette protéine joue un rôle essentiel dans la régulation de la croissance et la différenciation cellulaire, en particulier au niveau du rein. L'inactivation de ce gène est d'ailleurs un des événements les plus fréquents dans le cancer du rein d'une manière générale. Cette inactivation a également été démontrée au niveau de la rétine (4). La pVHL régule aussi l'angiogenèse par l'intermédiaire du VEGF qui est surexprimé dans les tumeurs liées à la maladie de von Hippel-Lindau, en particulier dans les hémangioblastomes (5) et les cancers du rein.

La maladie de von Hippel-Lindau a le plus souvent une origine familiale, mais des cas sporadiques peuvent exister. Le début des formes familiales à localisations multiples est en géné-

ral plus précoce que celui des formes à lésion unique, le plus souvent sporadiques.

Dans les cas héréditaires, un allèle muté du gène VHL est transmis. La probabilité de transmettre l'allèle muté à sa descendance est donc de 50%. Pour exprimer la maladie, il faut ensuite que le second allèle soit inactivé dans les tissus (théorie des 2 coups). Dans les cas sporadiques, l'inactivation des 2 allèles est acquise. La probabilité qu'une même cellule subisse une mutation au niveau de ces 2 allèles est donc très faible.

Les localisations, tant viscérales que neurologiques, peuvent rester totalement asymptomatiques. Il est donc essentiel de les rechercher systématiquement et de façon répétée après découverte d'une lésion caractéristique isolée (hémangioblastomes cérébelleux ou médullaires). Le protocole de dépistage (protocole de Cambridge) (Tableau I) (1) doit donc être appliqué chez les patients atteints de von Hippel-Lindau et leurs parents proches à haut risque, ainsi que dans les cas d'hémangioblastome du SNC, apparemment isolé, apparu avant l'âge de 50 ans. L'examen comprend un fond d'œil et une écho-

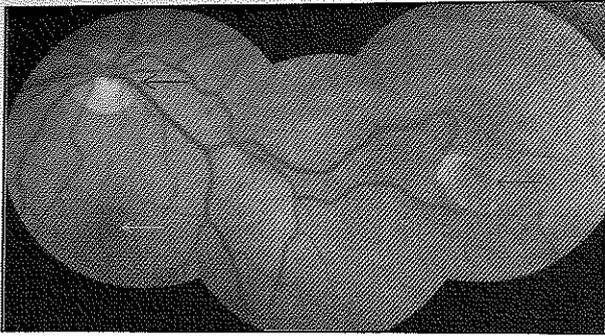


Figure 4. Fond d'oeil du patient atteint de la maladie de VHL. Flèche bleue : papille; Flèche verte : macula; Flèche rouge : hémangiome capillaire rétinien périphérique.



Figure 5. Fluoroangiographie rétinienne : hyperfluorescence des hémangiomes capillaires périphériques avec fuite tardive du colorant (flèches rouges). Flèche bleue : papille; Flèche verte : macula.

TABLEAU I. PROTOCOLE DE SURVEILLANCE DE CAMBRIDGE POUR LA MALADIE VHL (MAHER ET AL. 1990)

<b>Personnes atteintes</b>	Examen général et analyse urinaire annuels; Examen annuel du fond d'oeil complété d'une angiographie à la fluorescéine; IRM ou tomodensitométrie cérébrales tous les 3 ans jusqu'à l'âge de 50 ans et, par la suite, tous les 5 ans; Ultrasonographie rénale annuelle; Collection annuelle d'urines de 24 heures pour la recherche d'acides vanilyl-mandéliques (VMA).
<b>Personnes à risque</b>	Examen général et analyse urinaire annuels; Examen ophtalmoscopique annuel à partir de l'âge de 5 ans, et angiographie à la fluorescéine à partir de l'âge de 10 ans, jusqu'à l'âge de 60 ans; IRM et tomodensitométrie cérébrale tous les 3 ans entre 15 et 40 ans et, par la suite, tous les 5 ans jusqu'à l'âge de 60 ans; Ultrasonographie rénale annuelle et tomodensitométrie abdominale tous les 3 ans entre l'âge de 20 ans et 65 ans; Collection annuelle d'urines de 24 heures pour la recherche de VMA.

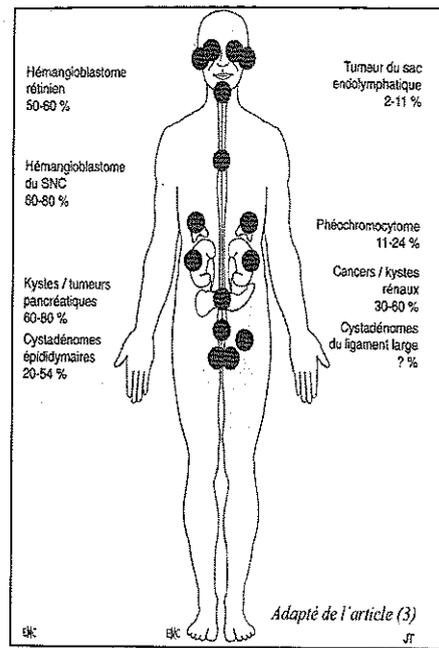


Figure 6. Principales localisations et fréquences des atteintes de la maladie de VHL.

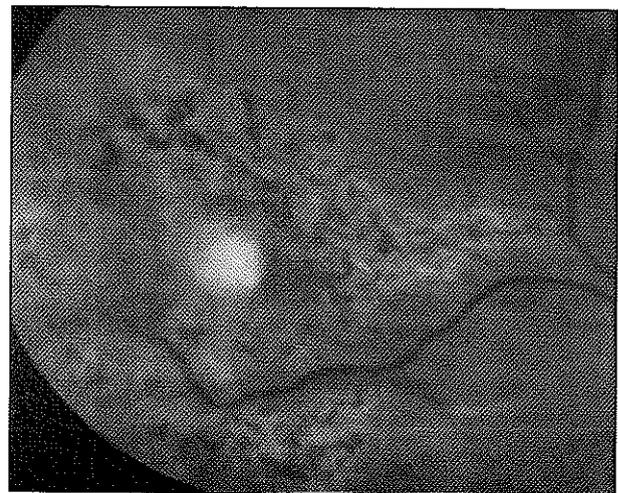


Figure 7. Fond d'oeil montrant un hémangiome capillaire rétinien traité au laser argon

graphie rénale annuels, un scanner ou une IRM cérébrale avec produit de contraste tous les 3 à 5 ans en fonction de l'âge, et un scanner abdominal tous les 3 ans. Une collecte d'urine de 24h00 est également réalisée annuellement à la recherche de catécholamines et d'acides vanilyl-mandéliques (VMA) dont le taux urinaire est augmenté en cas de phéochromocytome. Il est licite, chez les sujets à haut risque n'ayant présenté aucune des manifestations cliniques ou ophtalmologiques de la maladie, d'interrompre cette surveillance à 50 ans. Des examens génétiques sont indiqués chez tous les patients chez qui la maladie est suspectée. Avec les techniques modernes, la sensibilité est pratiquement de 100%.

## MANIFESTATIONS OCULAIRES

Elles surviennent entre 52 (6) et 70% (7) des cas en fonction des séries et sont liées au développement d'hémangioblastome rétinien.

Les hémangioblastomes apparaissent sous la forme d'une masse ronde de couleur jaune-orange, dans laquelle se forme un shunt artériovoineux. On aura donc une dilatation et une tortuosité de l'artère nourricière et de la veine de drainage de sorte que les deux vaisseaux prennent le même aspect. La moyenne périphérique est le lieu de prédilection de ces lésions, tout particulièrement le quadrant temporal supérieur (7). Les hémangioblastomes surviennent plus rarement au pôle postérieur, mais dans cette localisation, avec une prédilection pour la région papillaire. Vu sa localisation périphérique, la lésion est généralement asymptomatique, du moins au début. La croissance de l'hémangioblastome conduit à une perméabilité accrue des capillaires, entraînant une exsudation intrarétinienne plus ou moins importante pouvant menacer la macula (ce qui se manifestera par une baisse d'acuité visuelle) et/ou entraîner un décollement exsudatif de la rétine. Les autres complications rapportées sont des décollements de rétine rhéomatogènes, des trous maculaires, des hémorragies intravitréennes, une néovascularisation papillaire ou périphérique et des glaucomes néovasculaires.

La fluoroangiographie est l'examen de choix et montre une hyperfluorescence avec une fuite tardive du colorant. Le traitement des lésions (< à 3 mm ou <0,8 diamètre papillaire (8)) se fait généralement au laser argon, par application des impacts sur l'hémangioblastome dans le but de le blanchir (Fig. 7). Plusieurs séances peuvent être nécessaires pour détruire la tumeur. Les lésions étant généralement riches en hémoglobine, elles absorbent particulièrement bien le spectre bleu-jaune de ce type de laser. L'efficacité du traitement peut être évaluée par la réduction du calibre du vaisseau nourricier, la réduction du degré de fuite angiographique et la diminution du liquide sous-rétinien. Les lésions périphériques non accessibles au traitement par laser suite à leur grande taille (>3mm, >0,8 diamètre papillaire) ou associées à une exsudation importante ou un décollement de rétine peuvent être traitées par cryothérapie. Dans les cas très évolués, la chirurgie rétinovitréenne est souvent le dernier recours. Quelques études ont été réalisées sur l'efficacité des anti-VEGF (9) injectés dans le vitré, mais se sont révélées décevantes.

## MANIFESTATIONS NEUROLOGIQUES

L'hémangioblastome du SNC est une lésion présente dans 60 à 70% (6) des cas. La fosse postérieure et la moelle épinière sont les deux sites privilégiés.

En ce qui concerne la symptomatologie clinique des hémangiomes de la fosse postérieure, le signe révélateur le plus classique est représenté par les céphalées. Viennent ensuite les troubles de l'équilibre et les vertiges (10). L'examen clinique, assez pauvre, peut se réduire à la découverte d'une HIC ou d'un simple syndrome cérébelleux. 20% des cas présentent une polyglobulie due à une hyper-sécrétion d'érythropoïétine par les tumeurs. Le scanner mettra en évidence la lésion et l'angiographie confirmera le diagnostic grâce à une image pathognomonique: imprégnation de la tumeur sous forme d'une masse hypervascularisée après injection de produit de contraste.

Au niveau médullaire, les tumeurs sont souvent implantées au niveau des renflements cervical et lombaire, presque toujours dans la région postérieure, ce qui explique la fréquence plus élevée des troubles proprioceptifs par rapport aux autres troubles neurologiques. Deux tiers des cas comportent une cavité intramédullaire qui pourrait être expliquée par une hyperproduction de liquide par la tumeur (11). L'IRM permettra de mettre en évidence ces lésions. A la ponction lombaire, on retrouve une hyperprotéinorachie.

## CONCLUSION

La maladie de von Hippel-Lindau se caractérise par la survenue de tumeurs à type d'hémangioblastome du SNC et de la rétine, ainsi que de tumeurs viscérales. Le retard diagnostique dû à la variabilité des manifestations cliniques est une des principales difficultés rencontrées dans la prise en charge de ces patients. Un diagnostic précoce permet une surveillance et des mesures préventives de lésions pouvant menacer le pronostic vital ou visuel. L'ophtalmologiste a donc un grand rôle à jouer dans ce dépistage vu que 2/3 des patients atteints de la maladie présenteront un hémangioblastome rétinien et que, dans 30% des cas, ce sont les manifestations ophtalmologiques qui révèlent la maladie.

## BIBLIOGRAPHIE

1. Abouzeid H, Zografos L.— Tumeurs vasculaires de la rétine in Pournaras C Ed. *Pathologie vasculaire de l'oeil*, Masson, Paris, 2008, 771-775.
2. Dollfus H, Flament J, Richard S.— Phacomatoses et oeil. *Encycl Méd Chir Ophtalmologie*, 2009, 21, 470-D-20.

3. Pou serradell A.— Phacomatoses. *Encycl.Méd.Chir. Neurologie*, 1991, **171**, 63B10.
4. Chen F, Kishida T, Yao M, et al.— Germline mutations in von Hippel-Lindau disease tumor suppressor gene : correlations with phenotype. *Hum Mutat*, 1995, **5**, 66-75.
5. Chang JH, Spraul CW, Lynn ML, et al.—The two-stage mutation model in retinal hemangioblastomes. *Ophthalmic Genet*, 1998, **19**, 123-130.
6. Richard S, David PH, Marsot-Dupuch k, et al.— Central nervous system hemangioblastomas, endolymphatic sac tumors and von Hippel-Lindau disease. *Neurosurg Rev*, 2000, **23**, 1-22.
7. Webster AR, Maher ER, Moore AT.— Clinical characteristics of ocular angiomas in von Hippel-Lindau disease and correlation with germline mutation. *Arch Ophthalmol*, 1999, **117**, 371-378.
8. Golderberg MT, Koenig S.— Argon laser treatment on von Hippel-Lindau retinal angiomas. *Arch Ophthalmol*, 1974, **92**, 121-125.
9. Wong WT, Liang KJ, Hammel K, et al.— Intravitreal ranibizumab therapy for retinal capillary hemangioblastome related to von Hippel-Lindau disease. *Ophthalmology*, 2008, **115**, 1957-1964.
10. Neumann HP, Eggert HR, Weigel K, et al.— Hemangioblastomas of the central nervous system. A 10-year study with special reference to von Hippel-Lindau syndrome. *J neurosurg*, 1989, **70**, 24-30.
11. Pou Serradell A, Mares Segura R, Lamarca Ciuro JL.— Syringomyélie dans un cas de maladie de von Hippel-Lindau : étude pathologique. *Rev Neurol*, 1988, **144**, 456-458.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Pr. J.M. Rakic, Service d'Ophtalmologie, CHU de Liège, 4000 Liège, Belgique.