

Azoospermie excrétoire et maladie rare.



A PROPOS D'UN CAS.

R. Hadjersi^a, M. Abdelali^b, K. Bouzid^c.

^a CENTRE PIERRE ET MARIE CURIE (service de génétique clinique), Alger, ALGÉRIE ;

^b CHU Parnet service de cytologie Alger, ALGÉRIE ;

^c Service d'oncologie médical CPMC, Alger, ALGÉRIE

INTRODUCTION:

- La maladie de VON HIPPEL LINDAU est une affection héréditaire multi systémique.
- Elle prédispose au développement de tumeurs bénignes et malignes richement vascularisées .
- Ces tumeurs sont dues à des mutations germinales du gène suppresseur de tumeur VHL.
- Jusqu'à la fin des années 1970 ,la maladie était surtout connue pour l'atteinte de la rétine et du névraxe .
- Actuellement les lésions viscérales de l'affection sont au premier plan et la maladie de VHL est la 1^{er} cause de cancer du rein héréditaire.
- Des progrès génétiques et cliniques se dévoilent .
- L'hypofertilité peut être le 1^{er} signe révélateur de la maladie.

Génétique de la maladie de VON HIPPEL LINDAU:

- Maladie génétique à transmission autosomique dominante .
- Pénétrance est âge dépendante ,quasi complète à l'âge de 60 ans .
- La fréquence des neomutations est plus faible que dans les autres phacomatoses ,estimée à 20 %.
- Contrairement aux autres phacomatoses ,il n'existe pas de manifestations cutanées associées.

Le gène VHL:

- Le gène VHL a été identifié en 1993 ,il joue un rôle important dans la réponse tissulaire à l'hypoxie.
- C'est un gène suppresseur de tumeur.
- Situé sur la partie distale du bras court du chromosome 3 (3P25-26).
- Composé de 3 exons codant une protéine de 213 aa (p VHL),exprimée dans tous les tissus et localisée majoritairement dans le cytosol.

Les critères cliniques majeures et mineures:

Majeures:

- Des hémangioblastomes du SNC et de la rétine.
- Des tumeurs du sac endolymphatique.
- Des cancers à cellules claires et des kystes rénaux.
- Des phéochromocytomes.
- Des kystes et des tumeurs endocrines du pancréas.

Mineurs:

- Les cystadénomes papillaires de l'épididyme chez l'homme.
- Et les cystadénomes du ligament large chez la femme.

OBSERVATION:

- Un homme de 41 ans ,marie et sans enfants
- Aux ATCDS familiaux de cancer du rein à cellules claires (mère ,sœur).
- Aux ATCDS personnels:
 - o d'hypofertilité depuis 15ans .
 - o D'hémangioblastome cérébelleux de grade I selon l'OMS; depuis 6 ans.
 - o Du cancer du rein à cellules claires depuis 5ans .

DISCUSSION:

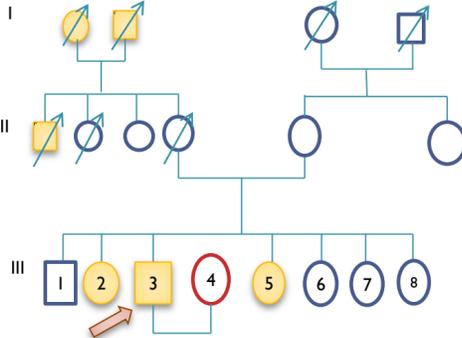
- Les cystadénomes papillaires de l'épididyme peuvent être une source d'azoospermie excrétoire chez l'homme VHL+.
- son diagnostic se fait par une échographie ou mieux par un scanner.
- Le traitement est chirurgical.
- Dans notre cas ,le premier signe de la maladie de Von Hippel Lindau était l'hypofertilité révélé par une azoospermie .

CONCLUSION:

- Le cystadénomes papillaires de l'épididyme sont des critères mineurs de diagnostic de la maladie de VON HIPPEL LINDAU, peuvent être le mode de révélation de la maladie dans certains cas .
- Lorsqu'ils sont multiples ,bilatérales et volumineux ,ils peuvent engendrer une gêne mécanique à l'origine d'une azoospermie excrétoire.
- Leurs traitement est facile .
- les critères mineurs seules ne permettent pas de poser le diagnostic de la maladie.

Arbre généalogique:

- III-2-Hémangioblastome cérébelleux et cancer du rein ;
- III-2-cancer du rein ;
- III-5-masses rénales au cours d'exploration.



- Le patient était adressé par son médecin oncologue pour complément d'exploration d'une hypofertilité depuis 15 ans et pour un test génétique.

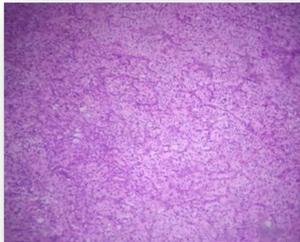
Exploration radiologique:

IRM Cérébrale: Hémangioblastome cérébelleux kystique.



Coupe Sagittale T1:hyposignal.

T1 avec injection de Gadolinium: Hémangioblastome .

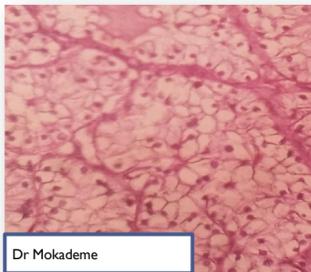


Hémangioblastome cérébelleux de grade I selon l'OMS.



T2 (Hyper signal en T2): Hémangioblastome Kystique.

Scanner abdomino-pelvien:



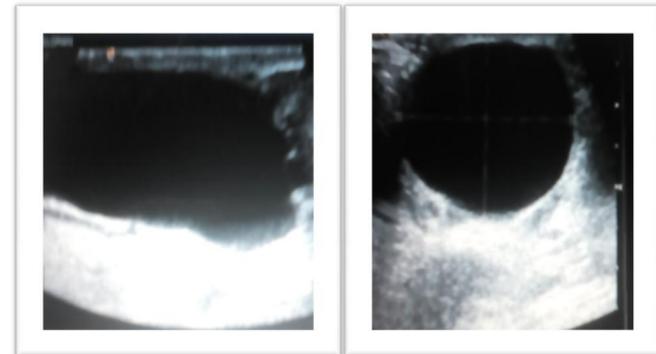
Biopsie: carcinome rénal à cellules claires.



Kystes et masses kystiques rénales BOSNIAK 4 bilatérales.

L'échographie scrotale a objectivé :

- la présence de multiples kystes bilatéraux au niveau de l'épididyme.
- les plus volumineux mesurant 41 mm à gauche , 51mm à droite.



Kyste droit

Kyste gauche

-Un complément d'exploration était réalisé:

-dosage des dérivés méthoxylés: négatifs (valeurs usuelles=1,62 µmol/24h).

Normétanéphrines=1,80 µmol/24h.

Métanéphrines=1,35µmol/24h.

-dosage de la chromogranine A=76µg/ml (normes<100µg/ml).

-l'examen ophtalmologique est revenu sans anomalies.

-Le scanner n'a pas été fait.

Le spermogramme : une azoospermie.

-Le patient n' a pas bénéficié d'un traitement chirurgical.

Résultat d'analyse ciblée du gène VHL (3 EXONS):

le patient est porteur de la mutation délétère du gène VHL (C.481C>T, p.Arg161X.),non identifiée dans sa famille.

-Cette information est utilisable pour le conseil génétique et un test prédictif peut être proposé aux apparentes désirant connaître leur statut génétique.

BIBLIOGRAPHIE:

- [1] AIELLO LP, GEORGE DJ, CAHILL MT et al. Rapid and durable recovery of visual function in a patient with von Hippel-Lindau syndrome after systemic therapy with vascular endothelial growth factor receptor inhibitor SU5416. *Ophthalmology* 2002; 109: 1745-1751.
- [2] ANG SO, CHEN H, HIROTA K et al. Disruption of oxygen homeostasis underlies congenital Chuvash polycythemia. *Nat Genet* 2002; 32: 614-621.
- [3] BENDER BU, ENG C, OLSCHESKI M et al. VHL c.505 T>C mutation confers a high age related penetrance but no increased overall mortality. *J Med Genet* 2001; 38: 508-514.
- [4] CHANG SD, MEISEL JA, HANCOCK SL, MARTIN DP, MC MANUS M, ADLER JR Jr. Treatment of hemangioblastomas in von Hippel-Lindau disease with linear accelerator-based radiosurgery. *Neurosurgery* 1998; 43: 28-35.
- [5] CHAUVEAU D, DUVIC C, CHRÉTIEN Y et al. Renal involvement in von Hippel-Lindau disease. *Kidney Int* 1996; 50: 944-951.
- [6] DATTA K, SUNDBERG, KARUMANCHI SA, MUKHOPADHYAY D. The 104-123 amino acid sequence of the β-domain of von Hippel-Lindau gene product is sufficient to inhibit renal tumor growth and invasion. *Cancer Res* 2001; 61: 1768-1775.
- [7] DOLLUS H, MASSIN P, TAUPIN P et al. Ocular manifestations in von Hippel-Lindau disease: a clinical and molecular study. *Invest OphthalmolVis Sci* 2002; 43: 3067-3074.
- [8] FABBRO D, PARKINSON D, MATTER A. Protein tyrosine kinase inhibitors: new treatment modalities ? *Curr Opin Pharmacol* 2002; 2: 374-381