

Maladie de Von Hippel Lindau révélé par un phéochromocytome : à propos d'un cas

A.REHAIMIA - M.MILOUDI - M.BENSALEH - S.OULD KABLIA

N.HALI - D.DERRADJI

Service d'Endocrinologie HCA-Service de neurochirurgie

Hoptal central de l'armé. Algérie

Introduction

La maladie de VHL est une affection héréditaire rare dont la pénétrance est complète surtout à l'âge de 60 ans. Sa prévalence varie entre 1/39 000 à 1/53 000 [1]. Elle est due à une mutation perte de fonction du gène suppresseur de tumeur VHL. Le diagnostic est posé sur la présence d'au moins 2 lésions majeures parmi les 6 : phéochromocytome, cancers rénaux à cellules claires, hémangioblastomes du système nerveux central et de la rétine, tumeurs neuroendocrines du pancréas et tumeur du sac endolymphatique. Le phéochromocytome est rencontrée chez 10-20% de patients avec maladie VHL. La confirmation diagnostique est génétique par la mise en évidence d'une mutation du gène VHL sur le chromosome 3p25-26. La prise en charge thérapeutique du phéochromocytome et des lésions associées dont certaines potentiellement malignes doit être pluridisciplinaire et précoce pour espérer une guérison.

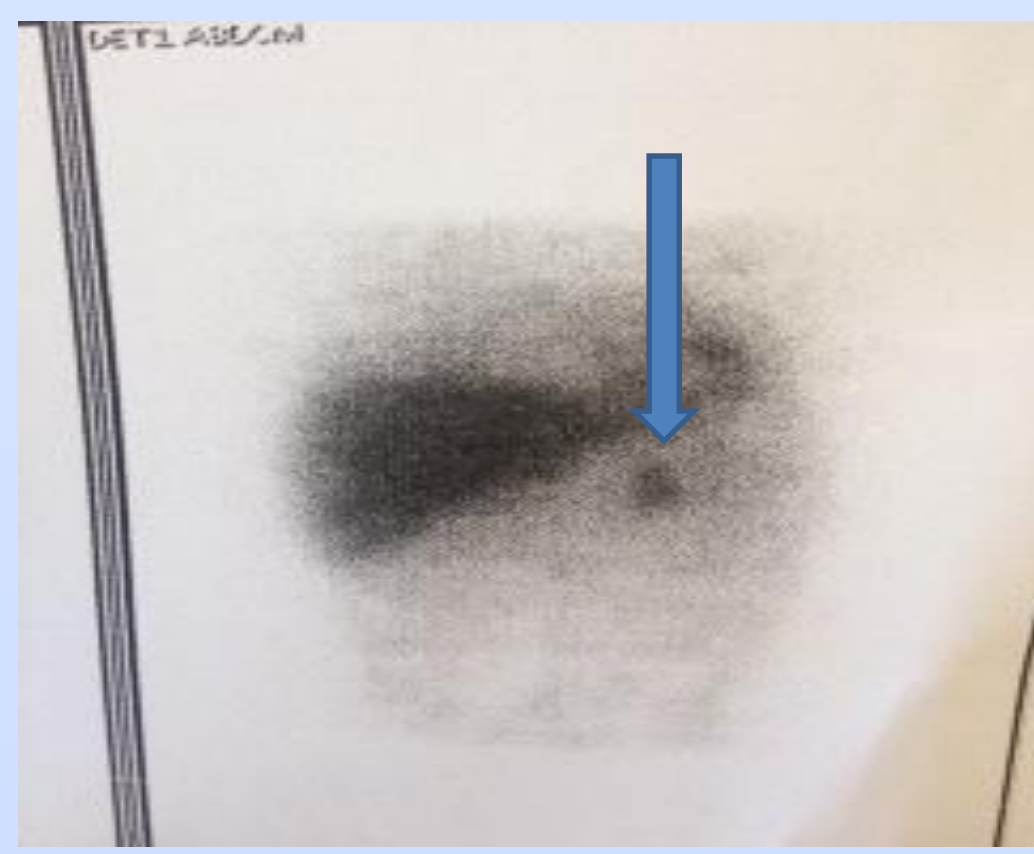
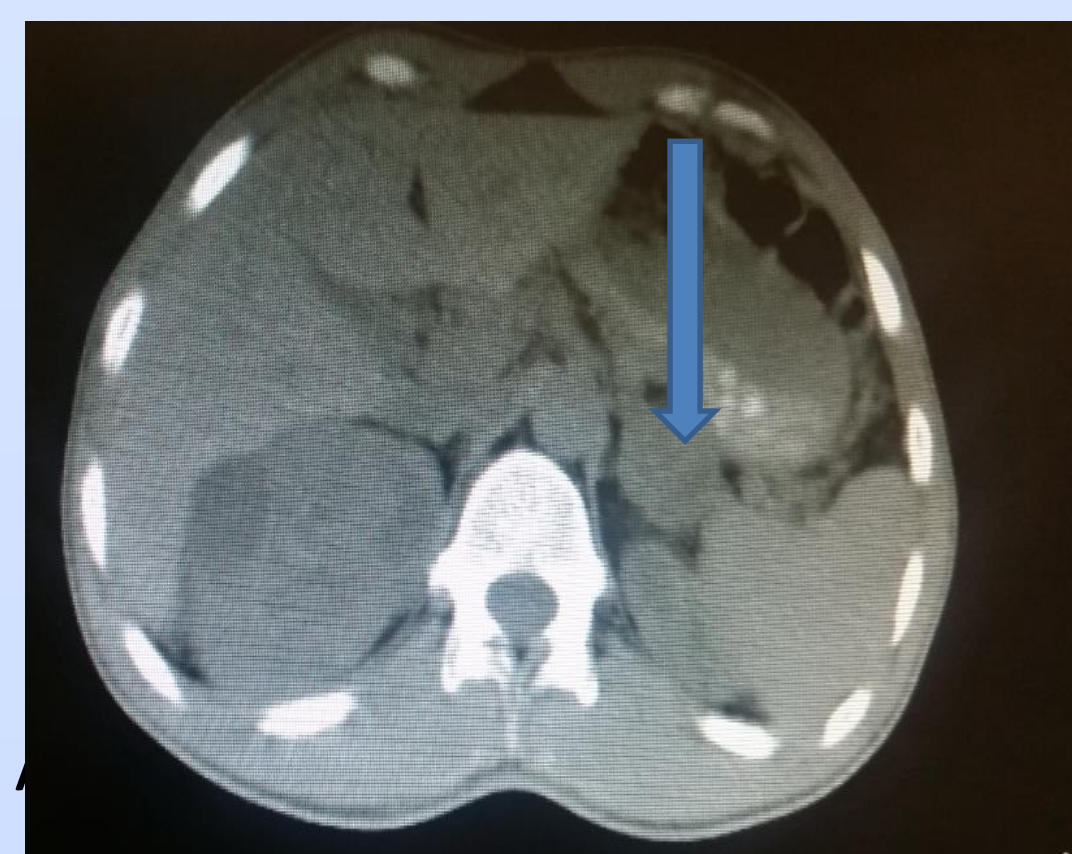
OBSERVATION

Nous rapportons l'observation du patient B.D âgé de 42 ans, sans antécédents personnels ou familiaux, orienté à notre niveau pour la prise en charge d'un incidentalome surrénalien gauche associé à des tumeurs et des kystes rénaux bilatérales diagnostiqué il y a 3 ans découvert à l'échographie suite à des douleurs abdominales.

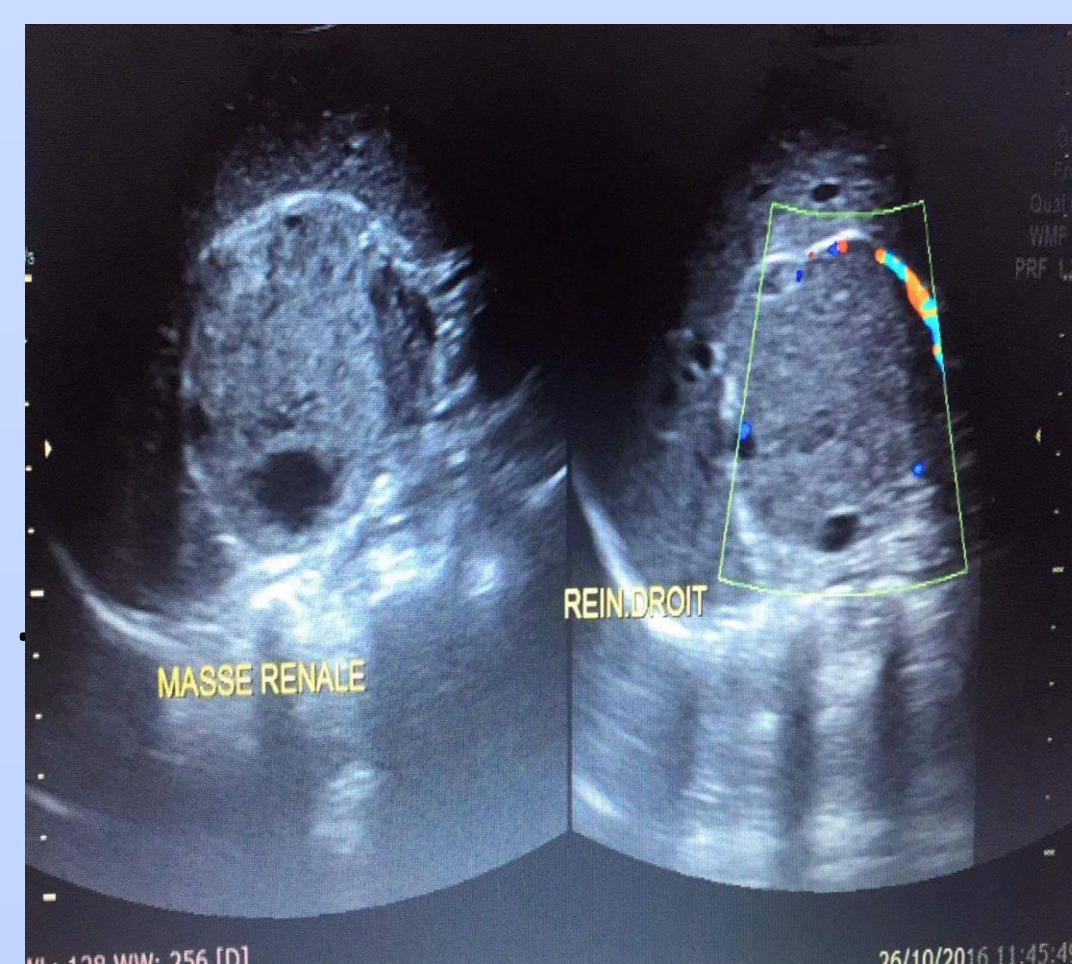
Cliniquement, le patient est normotendu confirmé par une MAPA et ne présente pas de signes évoquant la triade de Ménard. Les dérivés méthoxylés urinaires sont revenus à 3,7 mg/24h [$<1\text{mg}/24\text{h}$] ; la Chromogranine A à 118ng/ml [19-98 ng/ml].

A la TDM surrénalienne, présence:

*Une masse surrénalienne gauche de 41,31mm de densité spontanée $>20\text{UH}$ avec à la scintigraphie à la MIBG un foyer de fixation surrénalien gauche unique.



*Plusieurs formations tumorales rénales bilatérales: polaire supérieur droit de 52,94mm et de plusieurs kystes dont certaines présente une densité tissulaire d'allure tumorale disséminées dans les 2 reins.

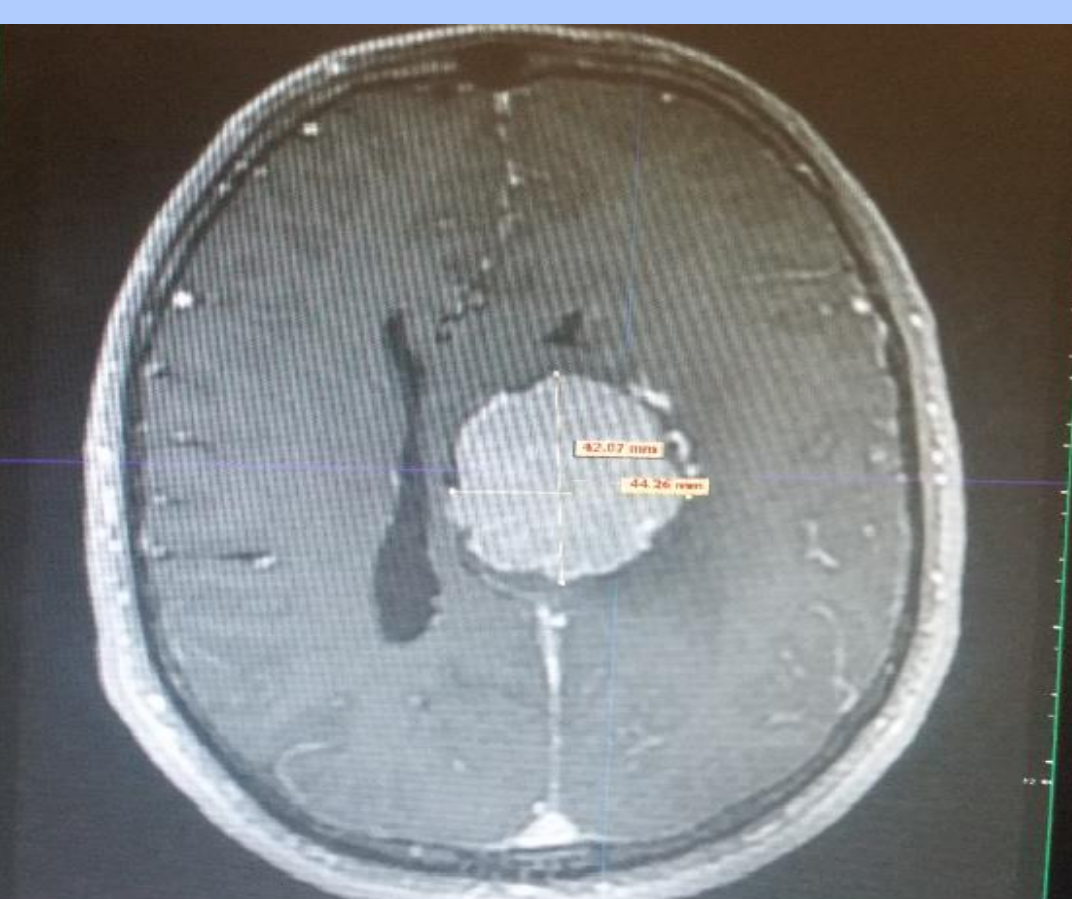


*Présence de 3 formations kystiques pancréatiques céphaliques de 8,41mm, corporeales de 8,79mm et caudale de 7,53mm.

Par ailleurs, l'interrogatoire et l'examen neurologique révèle un syndrome cordonal postérieur associé à un syndrome pyramidal de l'hémicorps droit existant depuis 3ans non exploré et qui s'est aggravé.

L'IRM cérébrale retrouve deux petites lésions tumorales charnues et kystiques cérébelleuses droites évoquant des hémangioblastomes associé à un volumineux processus extra axial hypervasculaire de la faux du cerveau de 63,17mm pouvant correspondre à un méningiome.

L'IRM médullaire retrouve une lésion kystique multiloculée centromédullaire s'étendant de C3 à C4 de 39x9mm avec un nodule tissulaire à son pôle supérieur prenant fortement le contraste et de manière homogène évoquant un hémangioblastome médullaire.



nous avons complété par un examen ophtalmologique spécialisé qui est revenu sans anomalies.

Le diagnostic de maladie de VHL est porté devant l'association d'un phéochromocytome, de tumeurs rénales, des kystes pancréatiques et d'hémangioblastomes cérébelleux et médullaires malgré l'absence d'une histoire familiale.

Sur le plan thérapeutique:

*Devant l'impossibilité d'une exérèse des tumeurs cérébrales, il a été décidé d'une surveillance clinique et radiologique. Concernant l'hémangioblastome médullaire une radiothérapie stéréotaxique est programmée.

*En l'absence de contre indication à la chirurgie, de plus devant la forte suspicion de néoplasie maligne rénale droite et la présence d'un phéochromocytome non sécrétant très probablement, le patient a bénéficié dans un premier temps d'une néphrectomie droite totale non élargie préservant ainsi la surrénale sans incidents avec bonne évolution en post opératoire. L'étude anatomopathologique de la pièce opératoire a conclu à un carcinome rénal à cellules claires (Photo 3).

*Dans un second plan le patient a bénéficié d'une surrénalectomie gauche avec bonnes suites opératoires

DISCUSSION

L'âge moyen au diagnostic des patients VHL est considérablement plus jeune par rapport au cas sporadique: 29ans versus 48ans pour les hémangioblastomes SNC et 44,8ans versus 61,8ans pour les carcinomes à cellules claires du rein. Ce qui le cas de notre patient. [2]

Elle se manifeste le plus fréquemment par des hémangioblastomes dans 40% des cas: dans 60-80% des cas en rapport avec des hémangioblastomes du SNC [3]. Ce sont des tumeurs bénignes mais deviennent symptomatiques par compression des tissus adjacents. Notre patient présenté une symptomatologie neurologique dès le début de la maladie.

La formation de kystes rénaux multiples est très fréquente et compromet rarement la fonction rénal. Par contre il existe un risque très élevé de carcinome cellulaire rénal notamment pour les tumeurs de plus de 3cm.[4] C'est pour cette dernière raison et pour une forte suspicion radiologique de carcinome que notre patient est opéré avec confirmation histologique du carcinome à cellule claire rénal.

On peut observer des phéochromocytomes ou des paragangliomes. Les patients porteurs de mutations de *VHL* ont une sécrétion quasi-exclusive de normétanéphrine, Ils peuvent être asymptomatiques dans 15% des cas comme dans notre cas.[5,6] On distingue deux sous-types de la maladie : le sous-type 1, dans lequel le phéochromocytome est rare mais l'adénocarcinome rénal fréquent, et le sous-type 2, dans lequel le risque de développer un phéochromocytome ou un paragangliome est élevé. Il a ainsi été mis en évidence des corrélations génotypes-phénotypes : les délétions complètes et les mutations tronquantes du gène VHL sont essentiellement observées dans le type 1, tandis que les mutations faux sens de l'exon 3 sont associées au sous-type 2C, qui ne s'exprime que par des phéochromocytomes et/ou paragangliomes. Dans les types 2A, ils sont associés à des hémangioblastomes et dans les 2B à des tumeurs rénales.[7] Ce dernier sous-type correspond à notre patient.

Dans le pancréas, les lésions kystiques sont les plus fréquentes et généralement ce sont des tumeurs non fonctionnels. Elles surviennent chez 10-15% des VHL avec un risque de carcinome pour des tailles $>3\text{cm}$.[8,9] Notre malade est asymptomatique et présente 3 lésions kystiques infra centimétriques sous surveillance.

CONCLUSION

La maladie de VHL est une maladie héréditaire rare. La mise en évidence d'une prédisposition génétique permet d'adapter la prise en charge du patient mais aussi de proposer un dépistage familial. L'encadrement psychologique est indispensable tout au long de l'enquête familiale et de la maladie. La prise en charge des tumeurs notamment du SNC est un challenge. Interêt du dépistage précoce et d'une surveillance régulière pour une prise en charge rapide et adéquate réduisent la morbidité et la mortalité.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES: 1- Richard S, Giraud S, Hammel P, Beroud C, Joly D, Olschwang S, et al. Une maladie génétique à impact tissulaire multiple : la maladie de von Hippel-Lindau. Presse Méd 1998;27:1112-20. ; 2- Maher ER, Yates JRW, Ferguson-Smith MA: Statistical-Analysis of the 2 Stage Mutation Model in von Hippel-Lindau Disease and in Sporadic Cerebellar Haemangioblastoma and Renal-Cell Carcinoma. J Med Genet 1990b; 27: 311-314. ; 3- Maher ER, Yates JRW, Harries R et al: Clinical-Features and Natural-History of von Hippel-Lindau Disease. Quart J Med 1990; 77: 1151-1163. ; 4- Walther MM, Choyke PL, Glenn G et al: Renal cancer in families with hereditary renal cancer: Prospective analysis of a tumor size threshold for renal parenchymal sparing surgery. J Urol 1999; 161: 1475-1479. ; 5- Amar L et al, J Clin Endocrinol Metab 2005 ; 90:2110. ; 6- Eisenhofer G et al, Clin Chem 2011; 57:411. ; 7- Lonset RR, Glenn GM, Walther M, Chew EY, Libutti SK, Linehan WM et al. Von Hippel Lindau disease. Lancet 2003;361:2059-67. ; 8- Hammel PR, Vilgrain V, Terris B et al: Pancreatic involvement in von Hippel-Lindau disease. The Groupe Francophone d'Etude de la Maladie de von Hippel-Lindau. Gastroenterology 2000; 119: 1087-1095 ; 9- Blansfield JA, Choyke L, Morita SY et al: Clinical, genetic and radiographic analysis of 108 patients with von Hippel-Lindau disease (VHL) manifested by pancreatic neuroendocrine neoplasms (PNETs). Surgery 2007; 142: 814-818.