

HEMANGIOME CAPILLAIRE RETINIEN REVELATEUR D'UN CAS FAMILIAL DE LA MALADIE DE VON HIPPEL LINDAU

RETINAL CAPILLARY HEMANGIOMA REVEALING A FAMILY CASE OF VON HIPPEL LINDAU DISEASE.

DAOUDA KONATÉ¹, ABDOULAYE NAPO², ADAMA DEMBELÉ³, BRAINIMACOU LIBALY², NOUHOUN GUIROU², NICOLAS BONNIN⁴.

- 1- Centre Hospitalier Universitaire de Kati
- 2 - Centre Hospitalier Universitaire-IOTA
- 3- Hôpital régional de Sikasso
- 4- Centre Hospitalier Universitaire Gabriel Montpied

Correspondant : Docteur KONATE Daouda / daoudakonat14@yahoo.com.
Ophtalmologiste Praticien, Hospitalier CHU de Kati.

Conflit d'intérêt : **Aucun.**

RESUME

Introduction : La maladie de Von Hippel Lindau (VHL) est une maladie héréditaire rare qui prédispose à la formation et au développement de tumeurs très vascularisées au niveau de différents organes. L'atteinte ophtalmologique est fréquente et se traduit par la présence d'angiomes, souvent multiples, localisés au niveau de la rétine.

Patient et observations : Nous rapportons un cas dont le caractère familial a été reconnu. Il a été marqué par une apparition bilatérale d'angiomes rétiens ayant conduit à la perte fonctionnelle des yeux. D'autres lésions habituellement associées à ce syndrome sont apparues (Angiome au du rein, du cerveau et du pancréas) sont apparues au cours de l'évolution plusieurs années après le diagnostic initial . La généalogie du patient nous a appris la survenue de tumeurs vasculaires chez plusieurs membres de sa famille .Sur le plan général l'évolution a été marquée par la mise sous dialyse du patient suite à une néphrectomie bilatérale pour carcinome.

Discussion : La maladie de Von Hippel-Lindau (VHL) est une affection héréditaire autosomique dominante à pénétrance forte mais d'expression variable. Elle se caractérise génétiquement par l'inactivation du gène VHL (3p25.5). Sa pénétrance est estimée entre 60% à 30 ans et 95% à 60 ans. Les lésions majeures des critères diagnostiques sont : L'atteinte oculaire, les hémangiomes cérébelleux, le cancer rénal à cellules claires et/ou les kystes rénaux, le phéochromocytome, les kystes et/ou les tumeurs neuroendocrines pancréatiques, la tumeur du sac endolymphatique (oreille interne). Le diagnostic est porté 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.

Conclusion : Les manifestations du VHL sont différentes d'une personne à l'autre même au sein d'une même famille. Il faut vérifier toutes les possibilités de survenue de la maladie tout au long de la vie pour chacune des personnes atteintes.

Mots-clés : HÉMANGIOME, RÉTINE, FAMILIAL

SUMMARY

Introduction: Von Hippel Lindau disease (VHL) is a rare hereditary disease that predisposes to the formation and development of highly vascularized tumors in different organs. Ophthalmological involvement is common and results in the presence of angiomas, often multiple, located in the retina.

Patient and observations: We report a case whose family character was recognized. It was marked by a bilateral appearance of retinal angiomas that led to the functional loss of the eyes. Other lesions usually associated with this syndrome appeared (renal, brain and pancreatic angioma). They appeared during the course of the evolution several years after the initial diagnosis. The genealogy of the patient revealed the occurrence of

vascular tumors in several members of his family. In general, the evolution was marked by dialysis of the patient following a bilateral nephrectomy for carcinoma.

Discussion: Von Hippel-Lindau disease (VHL) is a dominant autosomal hereditary disease with strong penetrance but of variable expression. It is genetically characterized by the inactivation of the VHL gene (3p25.5). Its penetrance is estimated between 60% to 30 years and 95% to 60 years. The major lesions of the diagnostic criteria are: Ocular involvement, cerebellar hemangiomas, renal cancer

with clear cells and / or renal cysts, pheochromocytoma, cysts and / or pancreatic neuroendocrine tumors, endolymphatic sac tumor (internal ear). The diagnosis is made in any patient with at least two hemangioblastomas or one hemangioblastoma and visceral lesion. In the presence of an obvious family history, only one lesion is enough.

Conclusion: VHL events are different from one person to another even within the same family. It is necessary to check all the possibilities of occurrence of the disease throughout life for each of the persons involved.

KEYWORDS: HEMANGIOMA, RETINA, FAMILY.

INTRODUCTION

La maladie de Von Hippel-Lindau, abréviation VHL, est l'une des maladies héréditaires connues. Elle provoque des tumeurs hyper vascularisées dans une ou plusieurs parties du corps qui pour la plupart, consistent en une croissance anormale des vaisseaux sanguins dans différents organes, notamment la rétine, le SNC (hémangioblastomes) ; rein (carcinome cellulaire ou kystes) ; pancréas (kyste pancréatique ou cystadénome, tumeur neuroendocrine), glandes surrénales (phéochromocytome).¹ Elle est rare, l'incidence de l'affection est évaluée à 1/36 000. Elle se manifeste habituellement entre 15 ans et 30 ans, mais possible à 5 ans. Les deux sexes sont touchés⁴. Les manifestations du VHL diffèrent d'une personne à l'autre.

Au sein d'une même famille, les individus peuvent présenter une seule ou au contraire plusieurs des manifestations du VHL, il est donc impossible de dire précisément à chacun quelle manifestation il aura². Le diagnostic est porté 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 suffit³. La maladie de VHL est une affection qui peut être grave et menacer la vie des patients mais la plupart des tumeurs sont accessibles à un traitement efficace, sous réserve d'un diagnostic précoce et d'une prise en charge multidisciplinaire^{13, 14, 15}.

PATIENT ET OBSERVATIONS

Un jeune homme de 24 ans a été adressé par son ophtalmologiste de ville au service d'ophtalmologie du centre hospitalier universitaire pour baisse de l'acuité visuelle de loin et de près de l'œil droit survenue brutalement.

A l'examen ophtalmologique initial, le patient se plaignait d'une baisse de vision et d'un scotome concernant l'œil droit. Dans ses antécédents on a retrouvé des angiomes rétiniens bilatéraux, un traitement des lésions par cryothérapie, photocoagulation. Par ailleurs le patient appartient à une fratrie de 8 membres parmi lesquels deux sœurs ont été opérés d'hémangioblastomes cérébraux. Il a aussi une tante maternelle qui aurait développé une paraplégie de cause inconnue. L'acuité visuelle était effondrée à 1/10 P14

à droite et normale à 10/10 P2 à gauche. Les segments antérieurs étaient normaux dans tous leurs éléments. La biomicroscopie au V3M du fond d'œil droit montrait un décollement de rétine avec soulèvement maculaire tractionnel, une déchirure à 9 heures avec un angiome à 12 heures. L'examen du fond d'œil gauche montrait un angiome d'environ 2/3 de diamètre papillaire en périphérie entre 6 et 7 heures, une lésion pigmentée à 1 heure, un petit lacis vasculaire le long de la branche veineuse temporale à 12 heures (stade pré-tumoral) *figure 1*. Le diagnostic de maladie de Von Hippel Lindau a été établi. Sur le plan évolutif le patient a subi beaucoup d'interventions chirurgicales à l'œil droit dont plusieurs pour décollement de rétine, une exérèse de granulome sur fil, une chirurgie du strabisme. Cet

œil a développé par la suite une rubéose irienne étendue avec des douleurs réfractaires aux traitements anti inflammatoires conduisant des injections rétrobulbaires puis une éviscération avec un examen anatomopathologique de la pièce opératoire qui a confirmé le diagnostic d'hémangioblastome rétinien *figure 2*. A ce stade l'examen clinique et paraclinique général ne montrait pas encore de lésions extra oculaires. Les contrôles suivants révélaient au début une extension des exsudats de l'œil gauche sans atteinte visuelle puis on a noté un DSNE (détachement séreux du neuro-épithélium) maculaire traité par injection intra vitréen de bévacizumab *figure 3*. Ensuite devant l'apparition des nouveaux angiomes malgré un traitement laser bien conduit, une curiethérapie au Ru 106 (1^{ère} radiothérapie) a été réalisée avec des suites simples *figure 4*. L'évolution exsudative d'un angiome au niveau maculaire avec une baisse de vision à 1/10 P12 (exsudats durs maculaires) a imposé une prothérapie (2^{ème} radiothérapie). Les suites ont été accompagnées par un début de régression des exsudats avec une acuité à 2/10 P10 mais la thrombose de l'angiome a été responsable de poussées de tension oculaire à plus de 50 mmHg pour le quel il a été hospitalisé à plusieurs reprises. D'autres lésions extraoculaires habituellement associées à ce syndrome sont apparues (Angiome au niveau du rein, du système nerveux central et du pancréas). Le patient a par la suite été néphrectomisé pour carcinome et lors de la première dialyse son acuité a chuté à perception lumineuse négative et n'est pas remonté probablement du fait des bas débits sanguins sur un nerf optique déjà fragile.

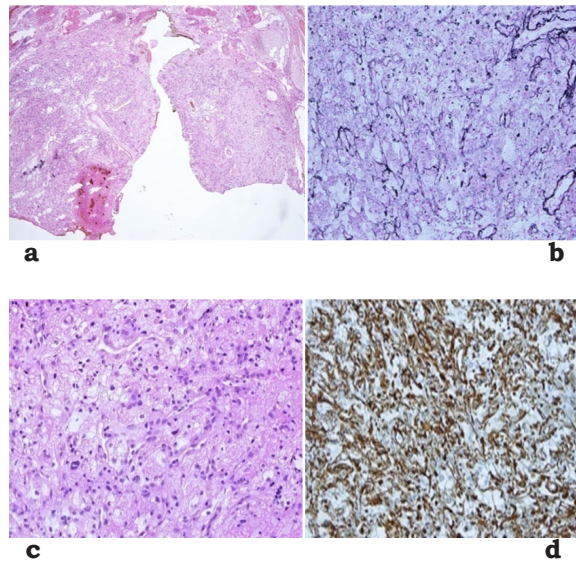


Figure 2 : a :Histologie de la pièce d'éviscération de l'œil droit, Hémangioblastome rétinien HES x4 ; b :Hémangioblastome avec un réseau abondant à l'imprégnation argentique HES x 40 ; c :Hémangioblastome constitué de cellules au cytoplasme clair entourées par une abondante vascularisation HES X40 ; d :Marquage de certaines cellules tumorales avec la vimentine en immunohistochimie sur coupe en paraffine HESX40

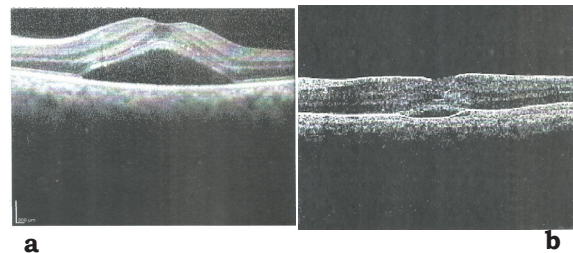


Figure 3 : a :DSNE maculaire œil gauche à l'OCT b :Resolution quasi complète du DSNE après injection intra vitréen de bévacizumab

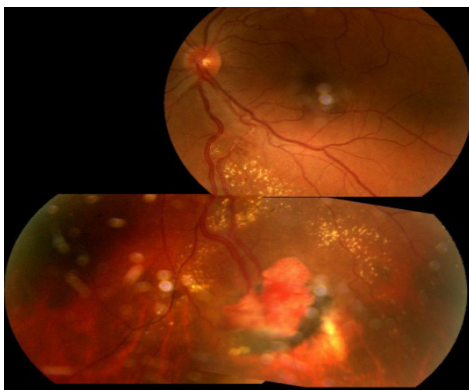


Figure 1 :Reninophotographie montrant l'hémangioblastome œil gauche avec ses vaisseaux nourriciers

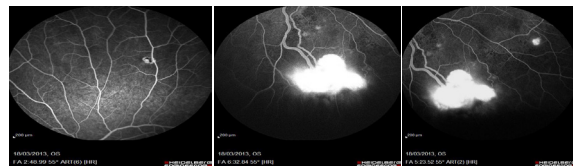


Figure 4 : Angiographie montrant l'apparition de nouveaux angiomes, hyper fluorescence précoce et massive œil gauche

DISCUSSION

La maladie de Von Hippel-Lindau (VHL) est une affection héréditaire rare, autosomique dominante à pénétrance forte mais d'expression variable. Elle se caractérise génétiquement par l'inactivation du gène VHL (3p25.5)^{1,11}. Sa pénétrance est estimée entre 60% à 30 ans et 95% à 60 ans². Lorsque la mutation causale du gène VHL est identifiée chez un patient, un diagnostic présymptomatique peut être proposé aux membres à risque de la famille^{12,13}. Les lésions majeures des critères diagnostiques sont: L'atteinte oculaire, Les hémangiomes cérébelleux, Le cancer rénal à cellules claires et/ou les kystes rénaux, Le phéochromocytocytome, Les kystes et/ou les tumeurs neuroendocrines pancréatiques, La tumeur du sac endolymphatique (oreille interne)^{3,4}. Pour le cas étudié, il s'agissait d'une localisation bilatérale d'hémangioblastome rétinienne sans atteinte extra oculaire au début. L'évolution a été marquée par une perte fonctionnelle des yeux. Les lésions viscérales sont apparues plusieurs années après le début de la maladie. L'analyse de l'arbre généalogique a conclu qu'il existe probablement dans cette famille quatre personnes atteintes de la maladie de Von Hippel Lindau correspondant au patient lui-même, ses deux sœurs opérées d'hémangioblastomes cérébraux et aussi sa tante maternelle qui aurait développé une paraplégie qui pourrait être en relation avec une localisation médullaire d'hémangioblastome. L'approche diagnostique basée sur la génétique moléculaire, parfaitement réalisable de nos jours pour un grand nombre d'individus à risque, se heurte souvent à des problèmes éthiques et sociaux. Quand le dépistage génétique n'est pas réalisable, il est conseillé de réaliser une surveillance des patients à risque selon le protocole de Cambridge :

Examen général, analyse urinaire annuels; examen du fond d'œil à partir de 5ans et angiographie rétinienne à la fluorescéine entre 10 et 60 ans; imagerie par résonance magnétique ou tomodensitométrie cérébrale tous les 3 ans entre 15 et 40 ans puis tous les 5ans jusqu'à 60 ans ; échographie rénale annuelle et tomodensitométrie abdominale tous les 3 ans entre 20 et 60 ans ;recherche d'acides vanilylmandéliques (VMAs) annuel². Le traitement général habituel consiste à enlever les tumeurs potentiellement malignes par une opération chirurgicale avant qu'elles n'affectent d'autres tissus ^[5]. Le traitement précoce des lésions rétinienne par photocoagulation a été efficace dans certains cas^{6,7}. La cryoapplication (triple gel de chaque impact à -70° sous contrôle ophtalmoscopique) est indiquée pour les tumeurs situées en avant de l'équateur. Pour les hémangiomes volumineux accompagnés de phénomènes exsudatifs majeurs, souvent il est nécessaire de surdoser le traitement avec risque de complications². La brachythérapie (curiethérapie) au Ruthénium 106 peut être utilisée pour le traitement des hémangiomes capillaires périphériques⁶. La radiothérapie circonscrite au moyen d'un faisceau de protons accélérés(Protonthérapie) constitue une alternative thérapeutique si les autres méthodes ne sont pas efficaces². Dans quelques études la photothérapie dynamique a été utilisée^{8,9,10}. Le cas étudié témoigne de la difficulté de prise en charge de la maladie de Von Hippel Lindau et surtout des problèmes posés par l'évolution des lésions causées par cette affection. Au début de la maladie les lésions étaient strictement oculaires. Ensuite sont apparues progressivement des localisations rénales, pancréatiques, cérébrales et médullaires.

CONCLUSION

Les manifestations du VHL sont différentes d'une personne à l'autre même au sein d'une même famille. Il faut vérifier toutes les

possibilités de survenance de la maladie tout au long de la vie pour chacune des personnes atteintes.

REFERENCES

- 1- Maher ER, Iselius L, Yates JR, Littler M, Benjamin C, et al. Von Hippel-Lindau-disease : a genetic study J Med Genet 1991;28:443-7
- 2- Zografos.L : Tumeurs vasculaires de la rétine, tumeurs intraoculaires, Ed.Masson, 2002 ; 621-630 ; 688-691.
- 3- Kreusel.KM, Bechrakis.NE, Krause.L, Neumann.PH, Foerster.MH : Rétinal angiomatosis in Von Hippel Lindau disease. A longitudinal Ophthalmologic Study Ophthalmology, 1998; 105(8) :1386-139.
- 4- Webster.AR, Maher.ER, Moore.AT. Clinical Characteristics of ocular angiomatosis in von Hippel Lindau Disease and correlation with germline mutation. Acch.Ophthalmolo.1999 ; 117(3) ; 371-378.
- 5- Manuel VHL – version 4.0 Traduction mise à jour 2013-03 Page 39 sur 80
- 6-Bornfeld.N, Kreusel.KM: Capillary Hemangioma of the retina in case of von Hippel Lindau Syndrome.New Therapeutic direction. Ophthalmologie 2007; 104(2):114-118.
- 7- Singh.AD, Nouri.M, Shields CL, Shields JA, Perez.N : Treatment of retinal capillary hemangioma ; Ophthalmology, 2002, 109(10) :1799-806.
- 8- Golshevsky.JR, O'day.J: Photodynamic therapy in the management of juxtapapillary capillary haemangiomas.ClinExperiment Ophthalmol.2005; 33(5):509-12.
- 9- Obana.A, Goto.Y, Ikoma.M : A case of von Hippel-Lindau disease with papillary hemangioma treated by photodynamic therapy.Nippon Ganka Gakkai Zasshi, 2004 ; 108(4) :226-32
- 10- Schmidt-Erfurth.UM, Kusserow.C, Barbazetto.IA, Laqua.H: Benefits and complications of photodynamic therapy of papillary capillary hemangiomas. Ophthalmology, 2002 ; 109(7) :1256-66
- 11- Shuin T, Yamasaki I, Tamura K, Okuda H, Furihata M, Ashida S; maladie de Von Hippel Lindau: base pathologique moléculaire, des critères cliniques, les tests génétiques, les caractéristiques cliniques de tumeurs et de traitement. jpn J Clin Oncol 2006 ,36(6) :337-43
- 12- Giraud S, Plauchu H, Dollfus H, Richard S. La maladie de Von Hippel-Lindau. Fiche de recommandations de la Société Française de Génétique Humaine.Les Cahiers du diagnostic génétique, INSERM, 2001. (Il s'agit en fait d'une publication didactique du Pr Stéphane RICHARD qui n'est pas d'une revue à comité de lecture. Elle est référencée comme telle dans tous les articles où elle apparaît) Voir lien : https://www.ephe.fr/stephane_richard/richard_stephane_publicatons.pdf
- 13- Lonser RR, Glenn G, Walther McC, Chew EY, Libutti SK, Linehan WM, Oldfield EH. Von-Hippel-Lindau disease *Lancet*2003; 361: 2059-2067
- 14- 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.
- 15- Richard S. Von Hippel-Lindau disease: recent advances and therapeutic perspectives. *Exp Rev Anticancer Therapy*2003; 3: 215-233.