

# A propos d'un cas de maladie de von Hippel-Lindau diagnostiqué lors de l'autopsie

## *A case of von Hippel-Lindau disease diagnosed at the autopsy*

**N. D'Haene<sup>1</sup>, D. Salik<sup>1</sup>, M. Hanset<sup>2</sup> et I. Salmon<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Service d'Anatomie Pathologique, Hôpital Erasme, <sup>2</sup>D.M.G.-ULB

### RESUME

*Lors d'un bilan d'instabilité à la marche, on découvre chez une patiente âgée de 46 ans une tumeur cérébelleuse dont les caractéristiques neuroradiologiques évoquent un hémangioblastome. Une intervention chirurgicale est réalisée. En postopératoire, la patiente présente un accident vasculaire cérébral bulbaire inférieur entraînant une tétraparésie conduisant à un locked-in syndrome. Elle décède d'une insuffisance respiratoire. Lors de l'autopsie, la découverte d'un carcinome rénal à cellules claires bilatéral associé à un hémangioblastome cérébelleux permettra de poser le diagnostic de maladie de von Hippel-Lindau. Il s'agit d'une affection héréditaire autosomique dominante qui résulte d'une mutation du gène VHL. Cette mutation entraîne le développement de tumeurs bénignes, malignes et de kystes dans de nombreux organes dont la clinique est revue dans cet article. On observe une diminution du nombre de demandes d'examens post mortem, ces dernières années, alors que la littérature médicale internationale démontre l'intérêt indéniable de réaliser des autopsies, comme l'illustre ce cas.*

*Rev Med Brux 2010 ; 31 : 122-6*

### ABSTRACT

*A 46-year old woman presents with walk instability. A diagnosis of cerebellar hemangioblastoma is made on MRI and neurosurgical excision was performed. In the postoperative course, the patient died of a bulbar cerebral stroke with respiratory distress. At the autopsy, the finding of a bilateral renal clear cell carcinoma in addition to the cerebellar hemangioblastoma allows for the diagnosis of von Hippel-Lindau disease. It is an inherited, autosomal dominant syndrome characterized by a VHL gene mutation. Affected individuals are at risk of developing various benign and malignant tumors of multiple organs, reviewed in this article. Despite a decrease of number of necropsy, this case as the review of literature demonstrates clinical importance of autopsy.*

*Rev Med Brux 2010 ; 31 : 122-6*

*Key words : von Hippel-Lindau disease, hemangioblastoma, clear cell renal carcinoma, autopsy*

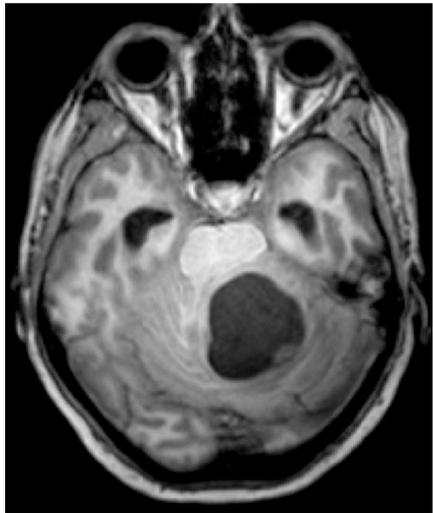
### CAS CLINIQUE

Une patiente âgée de 46 ans est admise pour prise en charge neurochirurgicale d'une tumeur kystique cérébelleuse gauche diagnostiquée par tomographie par ordinateur cérébrale au cours d'une mise au point d'instabilité à la marche d'apparition récente. Une imagerie par résonance magnétique nucléaire (IRM) cérébrale met en évidence une volumineuse lésion kystique de l'hémisphère cérébelleux gauche entraînant

un engagement des amygdales cérébelleuses, dont l'aspect radiologique évoque le diagnostic d'hémangioblastome (figure 1). La patiente présente comme antécédents des tératomes matures ovariens bilatéraux, un carcinome épidermoïde du col utérin (stade 1) et un éthylo-tabagisme. Une intervention chirurgicale est réalisée et consiste en une exérèse de la tumeur kystique cérébelleuse gauche.

Des complications postopératoires surviennent :

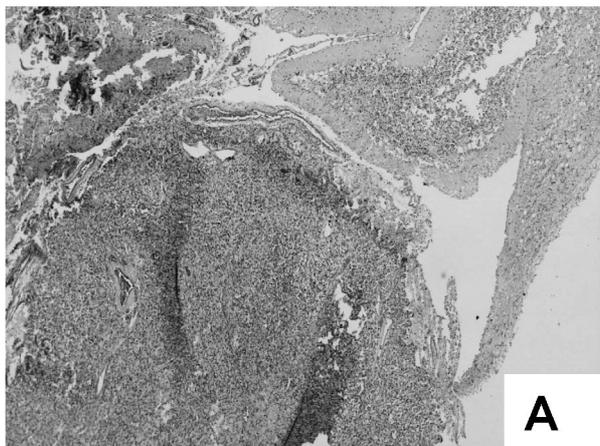
un accident vasculaire bulbaire inférieur entraînant une tétraparésie évoluant vers un *locked-in syndrome* (LIS) et un syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone anti-diurétique (SIADH) qui sera corrigé. La patiente décèdera des suites d'une insuffisance respiratoire dans un contexte d'une pneumopathie bactérienne entraînant un syndrome de détresse respiratoire aiguë (ARDS).



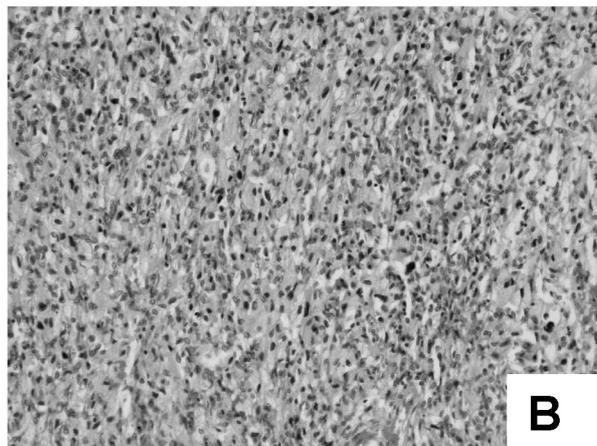
**Figure 1 :** Mise en évidence par IRM d'une volumineuse lésion kystique de l'hémisphère cérébelleux gauche.

A l'autopsie, au niveau de l'encéphale, il persiste une lésion tumorale partiellement kystique au niveau de l'hémisphère cérébelleux gauche. L'examen histologique démontre la présence d'un nodule tumoral constitué de nombreux vaisseaux branchés et accompagnés de cellules de grande taille au cytoplasme vacuolisé (figure 2), permettant de poser un diagnostic d'hémangioblastome. Au niveau bulboprotubérantiel, nous observons des lésions d'ischémie récente à mettre en relation avec l'accident vasculaire cérébral postopératoire. La dissection du polygone de Willis ne met pas en évidence de thrombose au niveau des vaisseaux. Au niveau de l'autopsie générale, nous observons bilatéralement au niveau des reins des tumeurs nécrotico-kystiques mesurant  $\pm$  4 cm de diamètre chacune. L'examen histologique de ces tumeurs confirme le diagnostic de carcinome rénal à cellules claires. La composante cellulaire majoritaire est à cellules claires qui sont agencées en petits nids autour d'un réseau vasculaire riche (figure 3).

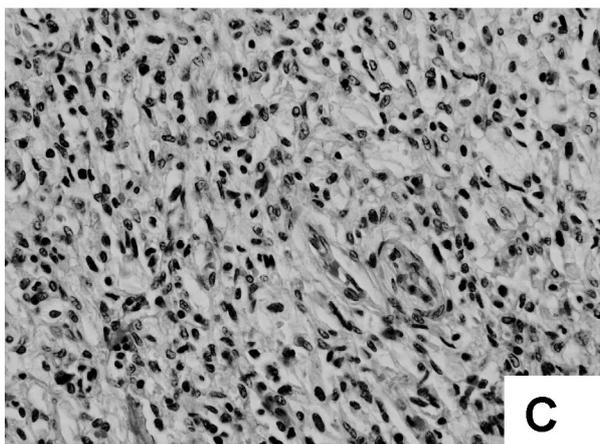
L'association d'un hémangioblastome cérébelleux et d'un carcinome rénal à cellules claires fait poser le diagnostic de maladie de von Hippel-Lindau (VHL)<sup>1-3</sup>. En effet, en l'absence d'histoire familiale d'hémangioblastome cérébral ou rétinien, le diagnostic de VHL requiert la présence d'au moins deux hémangioblastomes cérébraux et/ou rétiniens ou un



**A**

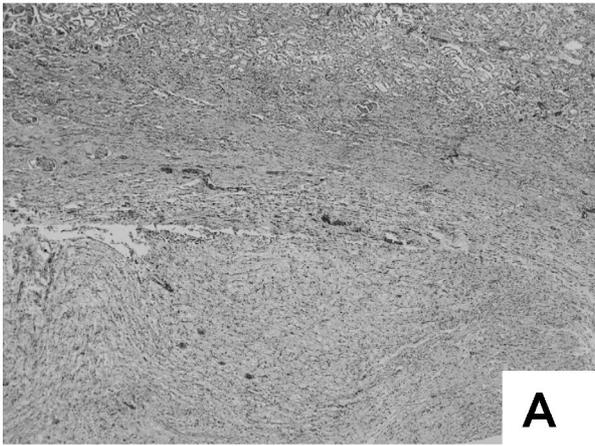


**B**

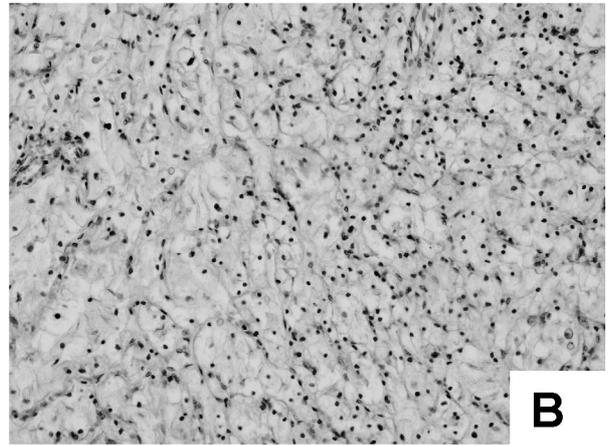


**C**

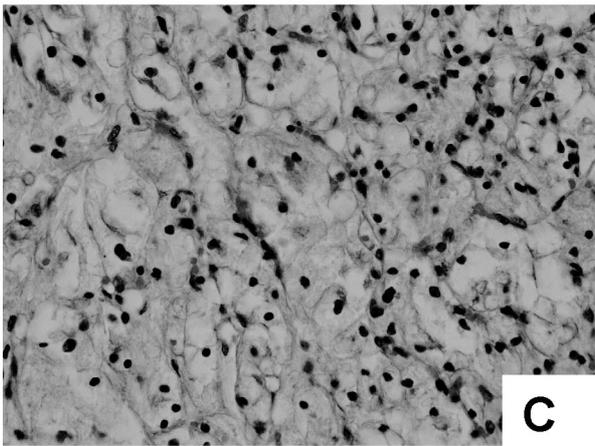
**Figure 2 :** A : Présence d'un nodule tumoral constitué de nombreux vaisseaux branchés au niveau du cervelet (Hématoxyline-éosine x 40) ; B : La tumeur est constituée de cellules spumeuses (Hématoxyline-éosine x 200) ; C : les capillaires sont fins, sans hyperplasie endothélio-capillaire associée (Hématoxyline-éosine x 400).



**A**



**B**



**C**

**Figure 3 :** A : Carcinome rénal à cellules claires caractérisé par une tumeur limitée au rein (Hématoxyline-éosine x 40) ; B, C : Les cellules tumorales possèdent un cytoplasme clair ou éosinophile et sont agencées en petits nids autour d'un réseau vasculaire riche (B : Hématoxyline-éosine x 200 ; C : Hématoxyline-éosine x 400 ).

hémangioblastome et une des pathologies associées au VHL : carcinome rénal, phéochromocytome, kyste pancréatique ou cystadénome papillaire de l'épididyme<sup>1</sup>.

Les tératomes ovariens que l'on relève dans les antécédents de la patiente ne sont pas décrits dans la maladie de von Hippel-Lindau.

## DISCUSSION

La maladie de von Hippel-Lindau est une affection héréditaire autosomique dominante qui résulte d'une mutation du gène VHL. Ce dernier est un gène suppresseur de tumeur qui se trouve sur le bras court du chromosome 3 (3p25-26)<sup>5</sup>. Cette mutation conduit au développement de tumeurs bénignes, malignes et de kystes dans de nombreux organes<sup>2-4</sup>. L'incidence de la maladie est estimée à un nouveau cas pour 36.000 naissances. L'âge moyen d'apparition des manifestations cliniques se situe aux alentours de 26 ans<sup>2-4</sup>.

Les lésions majeures retrouvées dans cette maladie sont les suivantes :

- hémangioblastome du cervelet, du tronc cérébral, de la moelle épinière, des racines nerveuses et de la rétine ;
- carcinome rénal à cellules claires et/ou kystes rénaux ;

- phéochromocytome ;
- kystes et tumeurs neuroendocrines pancréatiques ;
- cystadénomes du ligament large ou de l'épididyme ;
- tumeur du sac endolymphatique.

Le diagnostic de la maladie de von Hippel-Lindau repose sur des critères cliniques<sup>1,6</sup>. Chez les apparentés au premier degré d'un patient atteint d'un VHL, une lésion tissulaire typique (hémangioblastome, un phéochromocytome ou un carcinome rénal à cellules claires) suffit à poser le diagnostic de VHL. Par contre, en l'absence d'histoire familiale, les critères diagnostiques minimaux sont au moins deux hémangioblastomes dans le SNC ou un hémangioblastome dans le SNC associé à une tumeur extracérébrale (à l'exception de kystes rénaux et de kystes épидидymaires).

Deux phénotypes de la maladie sont reconnus au sein des familles atteintes. Dans le type 1, il existe un risque faible de phéochromocytome mais tous les autres types de tumeurs généralement associés à la maladie peuvent se développer. Dans le type 2, le phéochromocytome est présent ; dans le type 2 A, le risque d'avoir un cancer rénal à cellules claires est faible contrairement au type 2 B, où le risque est élevé. Dans le type 2 C, les familles atteintes ont uniquement un phéochromocytome sans autre néoplasie retrouvée habituellement dans le VHL.

## **Lésions au niveau du système nerveux central (SNC)**

Les hémangioblastomes du SNC<sup>4-8</sup> sont rencontrés chez 60-80 % des patients atteints de VHL. L'âge moyen de présentation est de 33 ans. Ces tumeurs bénignes sont responsables de la majorité des complications observées chez ces patients. Les deux localisations les plus fréquentes sont le cervelet et la moelle épinière. La mise au point diagnostique est réalisée par IRM. Si les tumeurs sont de petite taille et asymptomatiques, un suivi régulier est assuré. Le traitement neurochirurgical est grevé d'une morbidité importante.

Les hémangioblastomes rétiens<sup>9</sup> sont retrouvés chez 60 % des patients, proches du disque optique et/ou en périphérie de la rétine. Ils sont généralement bilatéraux et multifocaux. Ils peuvent provoquer une perte partielle ou totale de la vision. L'âge moyen d'apparition est de 25 ans. Le traitement consiste en photocoagulation au laser, cryothérapie, vitrectomie ou énucléation.

Les tumeurs du sac endolymphatique (organe non sensoriel de l'oreille interne)<sup>10-13</sup> sont fréquemment associées à la maladie de von Hippel-Lindau. Les patients atteints présentent une perte partielle ou totale de l'audition, des acouphènes, une perte d'équilibre ou une parésie faciale. La tomodensitométrie ou l'IRM des canaux auditifs internes permet de poser le diagnostic. Le traitement est chirurgical.

## **Les lésions viscérales**

### *Les lésions rénales*

Le carcinome rénal à cellules claires<sup>14-16</sup> est la tumeur maligne la plus fréquemment rencontrée dans cette maladie et est la première cause de cancer rénal héréditaire (25 % des patients). Ces carcinomes sont fréquemment associés à des kystes rénaux. L'âge moyen d'apparition est de 39 ans. Les lésions rénales sont bilatérales et multiples. Généralement asymptomatiques, le diagnostic est posé par échographie, par CT abdominal avec produit de contraste ou par IRM en cas d'allergie au produit de contraste ou en cas d'insuffisance rénale. Le traitement du carcinome rénal à cellules claires<sup>16</sup> est chirurgical si la tumeur est réséquable. En cas de tumeur non réséquable ou récidivante et/ou métastasiée, un traitement d'immunothérapie (IL-2, VEGF *receptor inhibitor*) peut être proposé.

L'apparition du carcinome rénal à cellules claires est plus tardive que celle de l'hémangioblastome cérébral ou rétinien mais il est la cause la plus fréquente de décès des patients atteints de VHL.

### *Les phéochromocytomes*

Les phéochromocytomes<sup>17,18</sup> surviennent chez 10-20 % des patients atteints. Ils peuvent être multiples

et bilatéraux et être aussi parfois la seule et unique manifestation de la maladie. L'âge moyen de présentation clinique est de 30 ans. 5 % des phéochromocytomes sont malins. Le diagnostic repose sur le dosage des cathécolamines et des métanéphrines dans un échantillon urinaire de 24 heures et sur la réalisation d'un CT ou d'une IRM des glandes surrénales. En cas de suspicion clinique de phéochromocytome et de négativité de l'IRM ou du CT des glandes surrénales, on pratiquera une scintigraphie au MIBG (123-I-métaiodobenzylguanidine). Le traitement est chirurgical (surrénalectomie).

### *Les tumeurs et les kystes pancréatiques*

Les tumeurs pancréatiques neuro-endocriniennes<sup>19,20</sup> se retrouvent chez 8-17 % des personnes atteintes de la maladie de von Hippel-Lindau. L'âge moyen d'apparition est de 35 ans. La mise au point diagnostique consiste en un CT-scan ou une IRM. Le traitement est chirurgical : le type de chirurgie dépend de la localisation et de la taille de la tumeur.

Les kystes pancréatiques et les cystadénomes séreux ont une prévalence de 17-56 % ; ils sont généralement asymptomatiques, non fonctionnels et ne nécessitent pas de traitement. L'âge moyen d'apparition est de 37 ans.

### *Les tumeurs testiculaires et ovariennes*

Les cystadénomes de l'épididyme<sup>21,22</sup> sont observés chez 25-60 % des hommes atteints de la maladie de von Hippel-Lindau. Ils sont multiples et bilatéraux. Ce sont des tumeurs bénignes découvertes à l'adolescence, multikystiques à l'échographie. Un suivi clinique sans exérèse chirurgicale est conseillé.

Les tératomes ovariens que l'on relève dans les antécédents de la patiente, à notre connaissance, ne sont pas décrits dans la maladie de von Hippel-Lindau.

Au vu des présentations multiples de la maladie de von Hippel-Lindau, une prise en charge multidisciplinaire est indispensable chez ces patients à la fois pour le diagnostic mais aussi pour le *screening* des patients et de leur famille. Un conseil génétique est indispensable.

La surveillance des patients atteints est recommandée pour suivre l'évolution des lésions existantes mais aussi pour diagnostiquer l'apparition de nouvelles lésions et particulièrement l'hémangioblastome, le carcinome rénal à cellules claires et le phéochromocytome.

Ce cas confirme l'utilité de pratiquer une autopsie. En effet, elle a permis de poser le diagnostic de maladie de von Hippel-Lindau chez cette patiente. Ce qui au vu de la gravité de cette affection, permettra de rechercher ce diagnostic chez les autres membres

de la famille et d'assurer leur suivi médical. Malheureusement, différentes études constatent un fléchissement généralisé de l'intérêt porté à celle-ci<sup>23,24</sup>. Les raisons de ce déclin sont multifactorielles : opposition religieuse, désintérêt des cliniciens et des pathologistes, techniques diagnostiques *pré mortem* plus pointues<sup>23</sup>. Cependant, l'autopsie, en plus de son importance didactique, reste un outil indispensable pour l'évaluation de la qualité des soins et pour l'évaluation des pratiques médicales. Elle est un acte médical à part entière qui vient confirmer, infirmer ou compléter les hypothèses cliniques.

## BIBLIOGRAPHIE

1. Melmon KL, Rosen SW : Lindau's disease : review of the literature and study of a study of a large kindred. *Am J Med* 1964 ; 36 : 595-617
2. Maher ER, Yates JR, Harries R *et al.* : Clinical features and natural history of von Hippel-Lindau disease. *Q J Med* 1990 ; 77 : 1151
3. Lonser RR, Glenn GM, Walther M *et al.* : von Hippel-Lindau disease. *Lancet* 2003 ; 361 : 2059
4. Maher E, Kaelin WG : von Hippel-Lindau. *Medicine* 1997 ; 76 : 381
5. Zbar B, Kishida T, Chen F *et al.* : Germline mutations in the von Hippel-Lindau disease (VHL) gene in families from North America, Europe, and Japan. *Hum Mutat* 1996 ; 8 : 348
6. Choyke PL, Glenn GM, Walther MM *et al.* : von Hippel-Lindau disease : Genetic, clinical and imaging features. *Radiology* 1995 ; 194 : 629
7. Wanebo JE, Lonser RR, Glenn GM, Oldfield EH : The natural history of hemangioblastomas of the central nervous system in patients with von Hippel-Lindau disease. *J Neurosurg* 2003 ; 98 : 82
8. Neumann HP, Eggert JR, 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
9. Singh AD, Nouri M, Shields CL *et al.* : Treatment of retinal capillary hemangioma. *Ophthalmology* 2002 ; 109 : 1799
10. Manski TJ, Heffner DK, Glenn GM *et al.* : Endolymphatic sac tumors. A source of morbid hearing loss in von Hippel-Lindau disease. *JAMA* 1997 ; 277 : 1461
11. Lonser RR, Kim HJ, Butman JA *et al.* : Tumors of the endolymphatic sac in von Hippel-Lindau disease. *N Engl J Med* 2004 ; 350 : 2481
12. Patel NP, Wiggins RH, Shelton C : The radiologic diagnosis of endolymphatic sac tumors. *Laryngoscope* 2006 ; 116 : 40
13. Hansen MR, Luxford WM : Surgical outcomes in patients with endolymphatic sac tumors. *Laryngoscope* 2004 ; 114 : 1470
14. Chauveau D, Duvic C, Chretien Y *et al.* : Renal involvement in von Hippel-Lindau disease. *Kidney Int* 1996 ; 50 : 944
15. Steinbach F, Novick AC, Zincke H *et al.* : Treatment of renal cell carcinoma in von Hippel-Lindau disease : a multicenter study. *J Urol* 1995 ; 153 : 1812
16. Bratslavsky G, Liu JJ, Johnson AD *et al.* : Salvage partial nephrectomy for hereditary renal cancer : feasibility and outcomes. *J Urol* 2008 ; 179 : 67
17. Eisenhofer G, Walther MM, Huynh TT *et al.* : Pheochromocytomas in von Hippel-Lindau syndrome and multiple endocrine neoplasia type 2 display distinct biochemical and clinical phenotypes. *J Clin Endocrinol Metab* 2001 ; 86 : 1999
18. Baghai M, Thompson GB, Young WF Jr *et al.* : Pheochromocytomas and paragangliomas in von Hippel-Lindau disease : a role for laparoscopic and cortical - sparing surgery. *Arch Surg* 2002 ; 137 : 682
19. Hammel PR, Vilgrain V, Terris B *et al.* : Pancreatic involment in von Hippel-Lindau disease. Groupe Francophone d'Etude de la maladie de von Hippel-Lindau. *Gastroenterology* 2000 ; 119 : 1087
20. Libutti SK, Choyke PL, Barlett DL *et al.* : Pancreatic neuroendocrine tumors associated with von Hippel-Lindau disease. Diagnostic and management recommendations. *Surgery* 1998 ; 124 : 1153
21. Choyke PL, Glenn GM, Wagner JP *et al.* : Epididymal cystadenomas in von Hippel-Lindau disease. *Urology* 1997 ; 49 : 926
22. Gersell DJ, King TC : Papillary cystadenoma of the mesosalpynx in von Hippel-Lindau disease. *Am J Surg Pathol* 1988 ; 12 : 145
23. Burton JL, Underwood J : Clinical, educational, and epidemiological of autopsy. *Lancet* 2007 ; 369 : 1471-80
24. Shojania KG, Burton EC : The vanishing nonforensic autopsy. *N Engl J Med* 2008 ; 358 : 873-5

### Correspondance et tirés à part :

I. SALMON  
 Hôpital Erasme  
 Service d'Anatomie Pathologique  
 Route de Lennik 808  
 1070 Bruxelles  
 E-mail : Isabelle.salmon@erasme.ulb.ac.be

Travail reçu le 15 octobre 2009 ; accepté dans sa version définitive le 22 janvier 2010.