

La maladie de von Hippel-Lindau

Auteur: Professeur Stéphane Richard¹

Date de création : juillet 1997

Mise à jour : février 2002

Editeur scientifique : Professeur Loïc Guillevin

¹EPHE Laboratoire de génétique oncologique, Faculté de médecine Paris-Sud, 63 Rue Gabriel Péri, 94276 Le Kremlin-Bicetre Cedex, France. stephane.richard@kb.u-psud.fr

[Résumé](#)

[Mots-clés](#)

[Nom de la maladie et synonymes](#)

[Critères diagnostiques / définition](#)

[Commentaires sur le diagnostic différentiel](#)

[Fréquence](#)

[Description clinique](#)

[Mode de prise en charge et traitements](#)

[Etiologie](#)

[Méthodes de diagnostic biologique](#)

[Conseil génétique](#)

[Diagnostic prénatal](#)

[Questions non résolues et commentaires](#)

[Références](#)

Résumé

La maladie de von Hippel-Lindau est une affection héréditaire à transmission autosomique dominante dont la pénétrance est complète à l'âge de 60 ans. L'incidence minimale est estimée à un nouveau cas pour 36 000 naissances. Six lésions majeures caractérisent cette maladie : hémangioblastomes du système nerveux central et de la rétine, tumeur du sac endolymphatique, phéochromocytome, cancers à cellules claires et kystes des reins, kystes et tumeurs neuroendocrines du pancréas. Les manifestations cliniques apparaissent habituellement entre 18 et 30 ans. Le gène de cette affection et ses principales mutations sont connus. Il est donc possible de dépister les personnes à risque qui le souhaitent et de leur proposer une surveillance attentive permettant de traiter le plus précocement possible les lésions tumorales.

Mots-clés

hémangioblastome, tumeur endolymphatique, phéochromocytome, kyste rénal, tumeurs neuroendocrines pancréatique, locus 3p25-26, *VHL* gène, transmission autosomique dominante

Nom de la maladie et synonymes

Maladie de von Hippel-Lindau (VHL)

Certaines dénominations anciennes peuvent se rencontrer dans les traités médicaux : angiomatose cérébello-rétinienne, maladie de Lindau.

Critères diagnostiques / définition

Les six lésions majeures sont:

- l'hémangioblastome du névraxe (cervelet et moelle épinière essentiellement),

- l'hémangioblastome de la rétine (très souvent appelé angiome rétinien dans la littérature),
- le cancer rénal à cellules claires et/ou les kystes rénaux,
- [le phéochromocytome](#),
- les kystes et/ou tumeurs neuroendocrines pancréatiques
- la tumeur du sac endolymphatique.

La définition clinique repose sur la présence de deux lésions majeures dont un hémangioblastome en l'absence d'histoire

familiale, ou d'une seule lésion en présence d'antécédents familiaux. Deux grands types cliniques sont distingués selon l'absence (type 1) ou la présence de phéochromocytome (type 2). Le type 2 est lui-même divisé en 3 sous-types: type 2A (risque faible de cancer rénal), type 2B (risque important de cancer rénal) et type 2C (présence exclusive de phéochromocytome). Deux lésions "mineures" sont à connaître : les cystadénomes de l'épididyme (fréquents) et leur équivalent chez la femme, les cystadénomes du ligament large (exceptionnels).

Commentaires sur le diagnostic différentiel

La confusion n'est pas possible avec une autre phacomatose (il n'y a pas de manifestation cutanée). Le diagnostic différentiel est essentiellement représenté par les formes sporadiques des tumeurs observées au cours de la maladie de VHL, qui devraient faire rechercher systématiquement l'affection, surtout chez un sujet jeune ou lorsqu'elles sont multiples.

Fréquence

La maladie de VHL est rare mais non exceptionnelle. Elle touche environ 1 personne sur 36.000 à 40.000.

Description clinique

Les signes cliniques sont très variables d'un patient à l'autre (hétérogénéité phénotypique) et d'une famille à l'autre (types 1 et 2). La maladie se révèle chez l'adulte jeune, le plus souvent entre 15 et 30 ans. Elle est potentiellement grave en l'absence de traitement : cécité (atteinte rétinienne), hypertension intracrânienne, syndrome cérébelleux, atteinte médullaire (lésions du névraxe), poussées hypertensives paroxystiques (phéochromocytome). La tumeur du sac endolymphatique peut être responsable de surdité. Le cancer du rein, très longtemps asymptomatique, est devenu la principale cause de décès en raison d'un diagnostic trop souvent tardif (métastases).

Mode de prise en charge et traitements

Le dépistage des différentes lésions s'effectue par imagerie médicale IRM (hémangioblastomes du névraxe et tumeurs du sac endolymphatiques), examen du fond d'œil et/ou angiographie (hémangioblastomes rétiens), scanner abdominal en coupes semi-centimétriques et échographie (atteinte rénale, pancréatique et surrénalienne), dosage des métanéphrines urinaires. L'IRM abdominale et la scintigraphie au métaïodo-benzyl guanidine (MIBG) sont effectuées en cas de suspicion de

phéochromocytome sur le scanner, de symptomatologie évocatrice ou de dosages anormaux. L'échoendoscopie digestive et l'octréoscan sont indiqués en cas de suspicion de tumeur neuro-endocrine du pancréas.

La surveillance régulière est indispensable pour évaluer l'évolution des lésions et/ou l'apparition de nouvelles atteintes.

Le dépistage familial est vivement recommandé dans l'intérêt des patients avec un diagnostic génétique présymptomatique proposé aux personnes à risque et des explorations systématiques quand le diagnostic génétique n'est pas réalisable.

La recherche de maladie de VHL est très souhaitable chez tout patient présentant de manière sporadique, une des lésions majeures de la maladie.

Le traitement est chirurgical pour la majorité des lésions (hémangioblastomes du névraxe, tumeurs du sac endolymphatique, cancer rénal, phéochromocytome, tumeurs neuroendocrines pancréatiques). La chirurgie rénale conservatrice est tentée chaque fois que cela est possible pour éviter ou retarder au maximum le recours à la dialyse. La cryothérapie et la photocoagulation laser sont utilisées pour les lésions rétinienne.

Des essais thérapeutiques sont actuellement en cours avec des médicaments anti-angiogéniques bloquant l'action du VEGF (vascular endothelial growth factor) chez des patients porteurs d'hémangioblastomes intractables par les méthodes classiques.

Etiologie

La maladie de von Hippel-Lindau est une maladie autosomique dominante due à un gène suppresseur de tumeur situé en 3p25-26. La protéine VHL normale, pVHL a 213 acides aminés et joue un rôle majeur dans la régulation de l'angiogénèse. Elle cible ainsi pour sa dégradation dans le protéasome, le facteur de transcription sensible à l'hypoxie HIF- α (hypoxia inducing factor -alpha) dont l'importance est cruciale pour l'expression de multiples gènes impliqués dans l'angiogénèse (VEGF), l'érythropoïèse (érythropoïétine), le métabolisme énergétique (transporteur du glucose GLUT-1) et l'apoptose. Lorsque le gène *VHL* est muté, l'absence de dégradation de HIF- α a pour conséquence principale une production anormale de VEGF à l'origine de la prolifération vasculaire caractéristique des hémangioblastomes.

La pVHL inhibe aussi la production de TGF- α (transforming growth factor-alpha) dont la surexpression serait l'événement principal à l'origine de la tumorigénèse rénale, et des anhydrases carboniques CA9 et CA12 qui

contribuent à la croissance et la dissémination tumorale. La pVHL favorise aussi la sortie du cycle cellulaire et le passage en phase G0 de repos. Enfin, elle joue un rôle dans l'assemblage de la fibronectine extracellulaire.

Au total, le gène *VHL* est un gène multifonctionnel dont les fonctions sont majeures et sans doute tissus-spécifiques.

Des mutations somatiques du gène *VHL* ou des hyperméthylations de son promoteur sont mises en évidence dans la majorité des cancers du rein à cellules claires sporadiques et également dans les hémangioblastomes du névraxe sporadiques.

Méthodes de diagnostic biologique

La mutation constitutionnelle du gène *VHL* est identifiable dans près de 100% des cas et plus de 200 différentes mutations germinales sont déjà décrites : mutations ponctuelles dans 70% des cas, délétions étendues dans 30%. Il existe un "hot-spot" de mutation au codon 167 (substitution) associé à un risque majeur de phéochromocytome (type 2B).

Conseil génétique

La prédiction de la gravité de la maladie est impossible actuellement, en dehors du risque de phéochromocytome. La pénétrance est quasi-complète à 60 ans et la plupart des malades présentent au moins 3 manifestations de la maladie. L'âge minimal à partir duquel le diagnostic génétique peut être proposé chez les enfants de patients est actuellement en cours de réflexion au sein du groupe d'études francophone de la maladie de VHL (GEFVHL), les premières manifestations cliniques du VHL pouvant apparaître dès 5 ans (phéochromocytome et atteinte rétinienne).

Diagnostic prénatal

Il est souhaité par la plupart des patients en âge d'avoir des enfants. Il est techniquement possible quand la mutation causale est identifiée. Une consultation est nécessaire avec un généticien spécialisé. L'affection est non létale mais potentiellement très invalidante. La surveillance régulière permet d'éviter la plupart des complications mais souvent au prix d'interventions chirurgicales lourdes.

Questions non résolues et commentaires

La cascade des événements menant au développement des tumeurs reste obscure, d'autres facteurs se surajoutant certainement à l'altération initiale du gène *VHL*.

Les corrélations génotype-phénotype demandent à être affinées sur de grandes séries de patients (coopération internationale nécessaire). L'existence de gènes modificateurs expliquant l'hétérogénéité intransmissible est fortement suspectée.

Sur le plan thérapeutique, les résultats à long terme de la chirurgie conservatrice du rein ne pourront être analysés que dans quelques années.

La réintroduction d'un gène *VHL* normal dans des lignées de cancer du rein à cellules claires arrête la croissance des xénogreffes chez la souris Nude et laisse entrevoir à long terme des espoirs de thérapie génique.

La [VHL data base](http://www.umd.necker.fr) créée par le Dr Christophe BEROUD à l'Hôpital Necker, recense l'ensemble des mutations ponctuelles germinales et somatiques du gène *VHL*.
[http://www.umd.necker.fr/](http://www.umd.necker.fr)

Références

1. Bérout C, Joly D, Gallou C, *et al.* Software and data base for the analysis of mutations in the VHL gene. *Nucleic Acids Res* 26 :256-258, 1998.
2. Clifford SC, Maher ER: Von Hippel-Lindau disease: clinical and molecular perspectives. *Adv Cancer Res* 82:85-105, 2001.
3. Harris A. Von Hippel-Lindau syndrome: target for anti-vascular endothelial growth factor (VEGF) receptor therapy. *Oncologist* 5(S1):32-36, 2000.
4. Ivan M, Kondo K, Yang H, *et al.* HIF- α targeted for VHL-mediated destruction by proline hydroxylation: implications for O₂ sensing. *Science* 292:464-468, 2001.
5. Jaakola P, Mole Dr, Tian YM, *et al.* Targeting of HIF- α to the von Hippel-Lindau ubiquitylation complex by O₂-regulated prolyl hydroxylation. *Science* 292:468-472, 2001.
6. Kondo K, Kaelin W.G.Jr. The von Hippel-Lindau tumor suppressor gene. *Exp Cell Res* 264 :117-125, 2001.
7. Richard S, David Ph., Marsot-Dupuch K., *et al.* Central nervous system hemangioblastomas, endolymphatic sac tumors and von Hippel-Lindau disease. *Neurosurg Rev* 23:1-22, 2000.
8. Richard S., Giraud S., Hammel P., *et al.* La maladie de von Hippel-Lindau: une maladie à impact tissulaire multiple. *Presse Méd* 27:1112-1120, 1998.
- 9 Handra-Luca A, Toubanc M, Richard S, Polivka M, Boccon-Gibod L, Henin D. Papillary cystadenoma of the epididymis revealing von Hippel-Lindau disease] *Ann Pathol.* 2001;21: 102-3.