

Les Tumeurs Neurofibromatoses Du Sein (Maladie De Von Recklinghausen): A Propos D'un Cas Avec Revue De La Littérature

¹Y. Ammor ; ¹A. Bennani, ¹K. Saoud, ¹N.MAMOUNI, ¹S. ERRARHAY; ¹C. BOUCHIKHI ; ¹A. BANANI, ²A.Bensalah; ²M. Boubou

¹service De Gynecologie Obstetrique I Chu Hassan Ii Fes

²service De Radiologie Mere-Enfant Chu Hassan Ii Fes

Abstract: Le terme neurofibromatose (NF) est utilisé pour un groupe de maladies génétiques qui affectent principalement la croissance cellulaire des tissus nerveux. La neurofibromatose de type 1 (NF1), également connue sous le nom de maladie de Von Recklinghausen, est le type le plus courant de NF et représente environ 90 % de tous les cas. C'est l'une des maladies génétiques humaines les plus fréquentes, avec une prévalence d'un cas sur 3 000 naissances. L'expressivité de la NF1 est extrêmement variable, avec des manifestations allant de lésions légères à plusieurs complications et déficiences fonctionnelles. Les manifestations orales peuvent être trouvées chez presque 72% des patients NF1. Le but de cet article est de rapporter le cas d'une jeune fille qui présente des lésions avancées de neurofibromatose mammaire de comparer avec les données de la littérature.

Keywords— neurofibromatose breast von recklinghausen

1. INTRODUCTION

Le terme neurofibromatose (NF) désigne un groupe de maladies génétiques qui affectent principalement la croissance cellulaire des tissus nerveux. Il existe deux formes de NF : le type 1 (NF1) et le type 2 (NF2) [1-3]. Ces deux formes ont peu de caractéristiques communes et sont causées par des mutations sur des gènes différents [4,5].

La neurofibromatose de type 1, également connue sous le nom de maladie de Von Recklinghausen, est une dysplasie neurodermique. Cette maladie a été décrite pour la première fois par le pathologiste Friedrich Daniel Von Recklinghausen en 1882 [4,6]. Les altérations pathologiques à l'origine de cette maladie commencent dès la période embryonnaire, avant la différenciation de la crête neurale [4,7]. La NF1 est le type de NF le plus courant et on estime qu'elle est présente dans 90 % des cas. C'est l'une des maladies génétiques humaines les plus fréquentes, avec une prévalence d'une naissance sur 3 000 [1,8]. Il n'y a pas de préférence pour le sexe ou la race. La NF1 est une maladie autosomique dominante causée par un spectre de mutations qui affectent le gène NF1 situé sur le chromosome 17q11.2. Elle présente l'un des taux de mutation spontanée les plus élevés parmi les maladies génétiques humaines. Seuls 50 % des patients atteints de la NF1 ont des antécédents familiaux positifs de la maladie. Le reste des patients représente des mutations spontanées. L'expressivité de la maladie est extrêmement variable, avec des manifestations allant de lésions légères à plusieurs complications et déficiences fonctionnelles. La pénétrance, par ailleurs, est de 100 % [2,8].

Les taches café-au-lait, les taches de rousseur axillaires et inguinales, les gliomes optiques, les nodules de Lisch (hamartomes pigmentés de l'iris), les neurofibromes de la moelle épinière et des nerfs périphériques, les troubles neurologiques ou cognitifs, la scoliose, les anomalies de la région buccale et maxillo-faciale, les tumeurs malignes de la gaine des nerfs, le phéochromocytome, la vasculopathie et les lésions osseuses spécifiques sont des caractéristiques cliniques courantes de la NF1[2,5]. Des manifestations buccales peuvent être observées chez près de 72% des patients atteints de la NF1[9]. Des taches café-au-lait sont également observées dans certaines autres maladies[R]. Nous rapportons le cas d'une famille atteinte de la NF1, qui présente différentes manifestations de la maladie.

2. CASE REPORT :

Nous rapportons le cas d'une jeune femme de 18ans G0P0 ,avec comme antécédent familiale un père déjà opère a plusieurs reprises pour des masses cervicales et cutanées ,suivie depuis l'age de 13 ans pour des lésions cutanées diffuses et présence de masses dans les deux sein ,consulte pour augmentation du volume des deux sein avec des lésions cutanées inflammatoires et perte de substances .

L'examen clinique une patiente consciente stable sur le plan hémodynamique et respiratoire avec presance au niveau des deux seins de plusieurs masses accolées éfassant le sillon mammaire ,et sont accompagnées de perte de substance en regard et signes inflammatoires.



figure 1 qui montre la présence de plusieurs masses mammaires en bilatéral inflammatoire et vascularisation anarchique ;et perte de substances par endroit.

la patiente avait bénéficié en 2013 d'un ablation d'une tumeur de la face puis en 2015 d'une ablation d'une tumeur thoracique cutanée dont l'anatomie pathologique était en faveur d'une neuro fibromatose.

échographie mammaire: présence de plusieurs masses hétérogènes arrondies de tailles différentes avec quelques une en dégénérescences kystique.

scanner thoracique

3.



2.3: coupes scanographiques axiales (2;3;4) passant à l'étage thoracique et abdominal d'emblée après injection du PDC, montrant des volumineuses masses

tumorales occupant les parois thoraciques antérieures et les quadrants inférieurs des deux seins à développement exophytique, de contours irréguliers par endroits, réhaussées de façon hétérogène, délimitant des zones de nécroses. Ces masses envahit en arrière et en bas le muscle pectoral, venant au contact de l'arc antérieur de la 4^e cote, avec lyse de l'articulation chondrocostale (flèche), sans extension endothoraciques, associées à des masses de rehaussement similaires au niveau des parties molles sous cutanées sous ombilicales, à développement exophytique en intra péritonéal.

Anatomie pathologique : des biopsies ont été réalisées revenant en faveur d'une neurofibromatose diffuse avec complément immunohistochimique. L'Ac anti B caténane montre un marquage nucléaire au niveau des cellules tumorales avec témoin externe positif. Les Ac anti-PS100, anti AML, et anti Cytokératine sont négatifs avec des témoins externes positifs.

l'évolution était rapide avec une augmentation rapide de la taille et l'apparition de signes inflammatoires:



figure 5 qui montre l'augmentation en taille de la tumeur et apparition de signes inflammatoires.

la chirurgie s'avère impossible vu la taille de la tumeur et son infiltration de la peau et le muscle grand pectoral en profondeur.

la décision du comité multidisciplinaire était de mettre la patiente sous tamoxifène avec contrôle clinique mensuel, le suivi n'a montré aucune amélioration et une nette augmentation des masses en volume et en nombre. actuellement la patiente est sous navelbine sans réelle amélioration.

4. DISCUSSION

La NF-1 est causée par une altération du gène NF-1. Ce gène est un suppresseur de tumeur situé sur le bras long du chromosome 17 (17q11.2) [3,7]. La perte de la fonction de ce gène due à une mutation entraîne une augmentation de la prolifération cellulaire et le développement de tumeurs [3].

Le gène NF1 code pour la neurofibromine, une protéine cytoplasmique qui est principalement exprimée dans les neurones, les cellules de Schwann, les oligodendrocytes et les leucocytes. Il s'agit d'une molécule multidomaine ayant la capacité de réguler plusieurs processus intracellulaires, notamment la voie RAS - AMP cyclique, la cascade ERK / MAP kinase, l'adénylyl cyclase et l'assemblage du cytosquelette [10].

Cette maladie est une dysplasie neurodermique à évolution lente. Les troubles commencent au stade embryonnaire avant la différenciation des crêtes neurales. Après la naissance, la maladie évolue par poussées, notamment pendant la croissance, la puberté et la grossesse.

Il s'agit d'une maladie héréditaire autosomique dominante à pénétrance totale et à expression variable ; environ 50 % des cas sont toutefois sporadiques. La neurofibromatose de Von Recklinghausen présente le taux de mutation spontanée le plus élevé de toutes les maladies génétiques humaines. Son incidence est de 1 à 2 sur 2000 à 3000 de la population dans son ensemble, mais atteint 1 sur 200 des individus souffrant de retard mental. Il n'y a pas de dominance raciale ou sexuelle [4,11].

Les lésions pigmentées sont une manifestation courante de la NF-1. Ces lésions apparaissent généralement au cours des premières années de vie ou sont présentes à la naissance, sous forme de taches café-au-lait ou de taches de rousseur [3-5,7]. Les taches café-au-lait sont des macules hyperpigmentées dont la couleur peut varier du brun clair au brun foncé. Leurs bords peuvent être lisses ou irréguliers. Elles peuvent apparaître n'importe où sur la peau, mais elles sont moins fréquentes sur le visage. Les taches de rousseur inguinales et axillaires (signe de Crowe) sont fréquemment présentes. Chez certains patients atteints de NF1, les taches de rousseur peuvent apparaître de manière diffuse sur le tronc, les extrémités, les paupières supérieures et la base du cou [3]. Notre patiente présentait des taches café sur le tronc et les membres inférieurs.

Un neurofibrome localisé provient d'un site unique le long d'un nerf périphérique et se présente comme une masse focale avec des marges bien définies. Il peut être superficiel ou concerner des nerfs périphériques plus profonds. Le neurofibrome localisé est le type de neurofibrome le plus fréquent chez les patients atteints de la NF1. Ils sont rarement, voire jamais, présents à la naissance et apparaissent généralement à la fin de l'enfance ou au début de l'adolescence [3]. Le nombre de neurofibromes localisés a tendance à augmenter avec l'âge, ce qui varie fortement d'une personne à l'autre. Les patients atteints de la NF1 peuvent avoir quelques, des centaines, voire des milliers de neurofibromes localisés. Les neurofibromes se trouvent principalement sur la peau. Néanmoins, de nombreux organes peuvent être touchés, notamment l'estomac, les

intestins, les reins, la vessie, le larynx et le cœur. Dans la région de la tête et du cou, les sites les plus fréquemment touchés sont le cuir chevelu, la joue, le cou et la cavité buccale[1]. Plusieurs lésions des tissus mous, comparables au neurofibrome localisé, pouvaient être observées sur tout le corps de la mère. Ses descendants présentaient également ces lésions, mais dans une moindre mesure.

Le neurofibrome plexiforme s'étend le long du nerf périphérique et peut toucher certaines ramifications nerveuses. Les nerfs crâniens les plus touchés sont les cinquième, neuvième et dixième [3,5].

La morbidité des neurofibromes plexiformes de la NF-1 est élevée, car ils ont tendance à croître jusqu'à une grande taille, produisant un défigurement. De plus, le risque de malignisation se situe entre 2 et 5 % [3]. Le neurofibrome plexiforme sur le visage peut également provoquer une asymétrie faciale [12]. notre patiente avait présenter une asymétrie faciale en raison du neurofibrome plexiforme sans paralysie du nerf facial.

L'atteinte du squelette est présente chez près de 40% des patients atteints de NF-1. La scoliose est la pathologie squelettique la plus fréquente [4,6,7] notre patiente ne présentait pas de scoliose ou de fracture pathologique dans son histoire.

Diverses pathologies neurologiques peuvent également être trouvées, telles que des hamartomes de l'iris, des neurinomes du nerf acoustique, des tumeurs du système nerveux central (gliomes, glioblastomes), des macrocéphalies et un retard mental (dans 40 % des cas) [4,5] notre patiente ne présentait aucune atteinte neurologique associée.

Les tumeurs du trajet optique (OPT) sont fréquentes. Les TPO sont généralement localisées dans les régions pré-chiasmales, chiasmales et post-chiasmales. Une atteinte massive du système optique peut endommager les nerfs optiques et entraîner la cécité[13]. de même notre patiente ne présentait aucune atteinte oculaire[13].

Des manifestations orales ont été trouvées chez 72% des patients atteints de NF1, dans une étude réalisée par Shapiro et al.[12] Selon une enquête réalisée par D'Ambrosio et al, 66% de ses patients atteints de NF1 avaient au moins une manifestation intra-orale de la maladie et 58% présentaient des manifestations au niveau du maxillaire et de la mandibule, qui ont été détectées sur des radiographies panoramiques[9].

Les neurofibromes peuvent apparaître dans n'importe quel tissu, mou ou dur, de la cavité buccale. Le site le plus fréquemment touché est la langue [3,4,7,14].Shapiro et al. ont déclaré que l'implication gingivale est de 5 % [12].

Histologiquement, les neurofibromes sont composés d'un mélange de cellules de Schwann, de cellules péri-neuriales et

de fibroblastes endoneuraux, qui ne sont pas capsulés[16]. Les cellules de Schwann représentent environ 36 à 80 % des cellules lésionnelles. Elles constituent le type cellulaire prédominant et présentent généralement des noyaux élargis, de forme ondulée et aux angles vifs. Sur une image de microscope électronique, on peut voir des cellules de Schwann embrassant les axones. Celles-ci peuvent être mises en évidence par une coloration à l'argent ou à l'acétylcholinestérase ou par des techniques immunohistochimiques lorsqu'on utilise le microscope optique. On estime qu'entre 0,7 et 31% des cellules sont des cellules périnerveuses. Dans très peu de cas, ces types de cellules peuvent prédominer [16].

Les lésions neurofibromateuses évoluent généralement lentement, sans douleur, mais pendant la croissance, la puberté ou la grossesse, leur évolution peut être accélérée[4] comme le cas de notre patiente ou une évolution rapide a été constaté.

La présence de plusieurs organes dans la NF1 nécessite une approche multidisciplinaire. Comme il n'existe pas de traitement médical pour la NF1, la prise en charge doit être orientée vers la prévention et le contrôle des complications. Bien que le taux de transformation maligne de la NF1 soit faible (3 - 5%), ces néoplasmes peuvent causer d'autres problèmes cliniques, y compris des compromis esthétiques et fonctionnels. Le traitement chirurgical n'est donc pas toujours satisfaisant, car l'ablation complète de lésions importantes et également multiples est très difficile. L'intervention chirurgicale est indiquée lorsque la fonction du patient est altérée. Il convient de prendre en compte les risques, les complications possibles et les bénéfices attendus de ces interventions[17].notre patiente avait bénéficier d'un ablation d'une masse de la face avec résultats satisfaisant et une tumerectomie des deux sein d'ont l'volution etait defavorable avec apparition de plusieurs masses a la place des ancienne masses et augmentation rapide en volume et en nombre.

Les patients atteints de NF1 peuvent bénéficier d'une consultation génétique [18]. Ces patients doivent être informés que la maladie est autosomique dominante et que l'hérédité est de 50 % chez les deux sexes. Comme la NF1 est l'une des maladies génétiques les plus courantes et que des manifestations orales peuvent être trouvées dans près de 72% des cas, les dentistes doivent connaître les caractéristiques de cette maladie. Il est important d'effectuer un suivi à long terme, en raison des complications locales et du risque de transformation maligne. En cas d'augmentation rapide de la taille du neurofibrome et de présence de douleurs, la probabilité d'une transformation maligne doit être envisagée [19] Une biopsie incisionnelle doit être réalisée pour une évaluation histopathologique.

5. CONCLUSION

Étant donné que la neurofibromatose est une maladie héréditaire autosomique dominante, une consultation génétique est nécessaire avant le mariage et la grossesse. Les patients atteints de cette maladie ont des problèmes particuliers en raison de leur maladie et de nombreux dentistes ne traitent pas leurs problèmes dentaires. Il est donc de notre devoir, en tant que spécialistes, de prendre en charge leurs problèmes dentaires tels que les extractions dentaires, les traitements endodontiques, les traitements de restauration.

REFERENCES

1. Gorlin RJ, Cohen MM, Levin LF. *Syndromes of the head and neck*. Oxford: Oxford University Press; 1990. pp. 353–416.
2. Friedman JM, Gutmann DH, MacCollin M, Riccardi Y. *Phenotype, natural history and pathogenesis*. Baltimore: The Johns Hopkins University Press; 1999. Neurofibromatosis.
3. Cunha KS, Barboza EP, Dias EP, Oliveira FM. Neurofibromatosis type I with periodontal manifestation. A case report and literature review. *Br Dent J*. 2004;196:457–60.
4. Bekisz O, Darimont F, Rompen EH. Diffuse but unilateral gingival enlargement associated with von Recklinghausen neurofibromatosis: A case report. *J Clin Periodontol*. 2000;27:361–5.
5. García-de Marcos JA, Dean-Ferrer A, Alamillos-Granados F, Ruiz-Masera JJ, García-de Marcos MJ, Vidal-Jiménez A, et al. Gingival neurofibroma in a neurofibromatosis type 1 patient. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2007;12:E287–91.
6. Hillier JC, Moskovic E. The soft tissue manifestations of neurofibromatosis type 1. *Clin Radiol*. 2005;60:960–7.
7. Bongiorno MR, Pistone G, Aricò M. Manifestations of the tongue in Neurofibromatosis type 1. *Oral Dis*. 2006;12:125–9.
8. Cotran RS, Kumar V, Robbins SL. *Robbins pathologic basis of disease*. 8th ed. Philadelphia: Saunders Company; 2010.
9. D'Ambrosio JA, Langlais RP, Young RS. Jaw and skull changes in neurofibromatosis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1988;66:391–6.
10. Trovo-Marqui AB, Tajara EH. Neurofibromin: A general outlook. *Clin Genet*. 2006;70:1–13.
11. Reynolds RL, Pineda CA. Neurofibromatosis: Review and report of case. *J Am Dent Assoc*. 1988;117:735–7.
12. Shapiro SD, Abramovitch K, van Dis ML, Skoczylas LJ, Langlais RP, Jorgenson RJ, et al. Neurofibromatosis: Oral and radiographic manifestations. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1984;58:493–8.
13. Gucev Z, Krstevska-Konstantinova M, Tasic V, Jancevska A, Kirovski I, Pop-Jordanova N. Four generations in a family with neurofibromatosis 1: Precocious puberty and optic nerve tumor (OPT) *Prilozi*. 2010;31:253–9.
14. Apostolidis C, Anterriotis D, Rapidis AD, Angelopoulos AP. Solitary intraosseous neurofibroma of the inferior alveolar nerve: Report of a case. *J Oral Maxillofac Surg*. 2001;59:232–5.
15. Ide F, Shimoyama T, Horie N, Kusama K. Comparative ultrastructural and immunohistochemical study of perineurioma and neurofibroma of the oral mucosa. *Oral Oncol*. 2004;40:948–53.
16. Holtzman L. Radiographic manifestation and treatment consideration in a case of multiple neurofibromatosis. *J Endod*. 1998;24:442–3.
17. Maceri DR, Saxon KG. Neurofibromatosis of the head and neck. *Head Neck Surg*. 1984;6:842–50.
18. Vincent SD, Williams TP. Mandibular abnormalities in neurofibromatosis. Case report and literature review. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1983;55:253–8.
19. White SC, Pharoah MJ. *Oral radiology principles and interpretation*. 6th ed. Louis: Mosby com; 2009.
20. Neurofibromatosis type I (von Recklinghausen's disease): A family case report and literature review Parichehr Ghalayani, Zahra Saberi, Farimah Sardari *Dent Res J (Isfahan)* 2012 Jul-Aug; 9(4): 483–488.