

# Gynecological Manifestation in Neurofibromatosis Type 1: Case Study and Review of the Literature

M. ALAMI MERROUNI, I.ALILOU, K.M.SAoud, N.MAMOUNI, S.ERRARHAY, C.BOUCHIKHI, A.BANANI

Service de Gynécologie et Obstétrique I  
CHU HASSAN II FES-MAROC

**Abstract:** Neurofibromatosis is a multivisceral genetic disease, frequent and of very variable severity. It is transmitted in the autosomal dominant mode. It affects the skin, bones and nervous system. There are at least seven kinds of neurofibromatosis depending on the causative gene. The most common is von Recklinghausen's neurofibromatosis, or NF1. It is due to the dysfunction of the NF1 gene located on chromosome 13, and coding for neurofibromin, a protein that protects against the development of tumours. NF2 is a bilateral acoustic neurofibromatosis, very rare and results in tumors on the auditory nerves, sometimes associated with other tumors of the central nervous system. We present here the case of a young girl suffering from neurofibromatosis with epilepsy and who presents a lesional process of the hemivulva and the pre-sacral space, and which is a dermatological manifestation of gynecological localization of neurofibromas. Management is not systematic and should be recommended only in the event of clinical manifestation and/or aesthetic discomfort with psychological repercussions.

**Keywords:** neurofibromatosis breast von recklinghausen

## Manifestation gynécologique dans la neurofibromatose type 1 : à propos d'un cas et revue de la littérature

M. ALAMI MERROUNI, I.ALILOU, K.M.SAoud, N.MAMOUNI, S.ERRARHAY, C.BOUCHIKHI, A.BANANI

Service de Gynécologie et Obstétrique I  
CHU HASSAN II FES-MAROC

**Abstract :** La neurofibromatose est une maladie génétique multiviscérale, fréquente et de sévérité très variable. Elle est transmise sur le mode autosomique dominant. Elle affecte la peau, les os et le système nerveux. Il existe au moins sept sortes de neurofibromatose en fonction du gène responsable. La plus fréquente est la neurofibromatose de von Recklinghausen, ou NF1. Elle est due au dysfonctionnement du gène NF1 localisé sur le chromosome 13, et codant pour la neurofibromine, une protéine qui protège contre le développement des tumeurs.

La NF2, est une neurofibromatose bilatérale acoustique, très rare et se traduit par des tumeurs sur des nerfs auditifs, parfois associées à d'autres tumeurs du système nerveux central.

Nous présentons ici le cas d'une jeune fille atteinte d'une neurofibromatose avec épilepsie et qui présente un processus lésionnel de l'hémivulve et de l'espace pré sacré, et qui est une manifestation dermatologique de localisation gynécologique des neurofibromes

La prise en charge n'est pas systématique et doit être préconisée qu'en cas de manifestation clinique et/ou de gêne esthétique avec retentissement psychologique.

**Keywords:** neurofibromatose breast von recklinghausen

### Introduction:

La neurofibromatose 1 (NF1) ou maladie de Von Recklinghausen, est une maladie multiviscérale d'origine génétique, fréquente et de sévérité variable. Elle est transmise sur le mode autosomique dominant, par ailleurs il s'agit de mutations de novo dans 50% des cas. La neurofibromatose 1 (NF1) est la plus fréquente des maladies génétiques autosomiques dominantes, avec une incidence de 1 naissance sur 3000 à 3500 dans le monde(1;8). Cependant, près de la moitié des mutations du gène NF1 responsables de la maladie est sporadique. NF1 est un gène suppresseur de tumeur localisé sur le chromosome 17q11.2, codant pour une protéine ubiquitaire: la neurofibromine. La pénétrance est complète dès l'enfance (autour de 8 ans) mais pour une même mutation et une même famille, l'expressivité est variable (2 ; 8). Le diagnostic est donc parfois difficile et tardif chez les jeunes enfants et dans les formes frustes. Bien que les lésions dermatologiques soient souvent au premier plan, la NF1 est une maladie touchant de multiples organes, dont le diagnostic est avant tout clinique. Elle est associée à un risque accru de cancers et une diminution de l'espérance de vie d'environ 10 ans par rapport à la population générale.

Le diagnostic de NF1 est avant tout clinique et repose sur les critères NIH (National Institutes of Health). (2 ; 5)

Critères diagnostiques de la NF1 (NIH)
Diagnostic retenu en présence de $\geq 2$ critères cliniques
$\geq 6$ taches café-au-lait $> 5$ mm dans leur plus grand diamètre chez les individus pré-pubères ou $>15$ mm après la puberté
$\geq 2$ neurofibromes quelque soit le type ou $\geq 1$ neurofibrome plexiforme
« éphélides » axillaires ou inguinales
1 gliome des voies optiques
$\geq 2$ nodules de Lisch
$\geq 1$ lésion osseuse caractéristique : dysplasie sphénoïde, amincissement de la corticale des os longs avec ou sans pseudarthrose...
$\geq 1$ parent du 1 <sup>er</sup> degré atteint de NF1 selon les critères précédents

Tout enfant présentant au moins 1 critère ou tout adulte présentant  $\geq 2$  critères diagnostiques de la NF1 doivent être adressés à un expert pour l'évaluation initiale et décision de la stratégie de surveillance.

**Patiente et observation :**

Il s'agit d'une patiente âgée de 16 ans, célibataire, suivie depuis 8 ans en pédiatrie pour neurofibromatose type 1 avec épilepsie sous traitement, ayant comme antécédent familial une sœur suivie pour une NF1 avec un gliome optique et une cécité.

La patiente a consulté dans notre Formation pour prise en charge d'une manifestation dermatologique gynécologique de localisation hémi vulvaire gauche.

L'examen clinique retrouve une patiente consciente stable sur le plan hémodynamique et respiratoire avec présence des tuméfactions au niveau vulvaire avec des taches cafés au lait ; par ailleurs, un examen sénologique est sans particularité.



**Figure 1 : tuméfaction hémi-vulvaire**



**Figure 2 : taches cafés au lait :**

Une IRM pelvienne a été réalisée montrant un processus lésionnels de l'hémi-vulve gauche et de l'espace pré sacré en rapport avec une localisation sous cutanée de la NF1. 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.

**Discussion :**

NF1 est un gène suppresseur de tumeur localisé sur le chromosome 17q11.2, codant pour la neurofibromine. (3 ;7)

Le diagnostic est donc parfois difficile et tardif chez les jeunes enfants et surtout dans les formes frustes.

Bien que les lésions dermatologiques soient souvent au premier plan, la NF1 est une maladie touchant de multiples organes, dont le diagnostic est avant tout clinique. La plupart des patients qui ont une neurofibromatose de type 1 (NF1) sont asymptomatiques. Certains présentent initialement des symptômes neurologiques ou des déformations osseuses. Dans > 90% des cas, des lésions cutanées caractéristiques sont apparentes à la naissance ou se développent durant l'enfance.

Les lésions pigmentées sont une manifestation courante de la NF-1 ; sous forme de taches café-au-lait ou de taches de rousseur [3-5,7]. Les taches de rousseur inguinales et axillaires (signe de Crowe) sont fréquemment présentes. Notre patiente présentait des taches café au lait sur le tronc et les quatre membres. 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 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. 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. 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. 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. Une atteinte massive du système optique peut endommager les nerfs optiques et entraîner la cécité [13]. de

même notre patiente présentait aucune atteinte oculaire avec une sœur aveugle. Des manifestations orales ont été trouvées chez 72% des patients atteints de NF1.



***Figure 3 : manifestation oculaire :***

Les neurofibromes peuvent apparaître dans n'importe quel tissu, mou ou dur, de la cavité buccale. Histologiquement, les neurofibromes sont composés d'un mélange de cellules de Schwann, de cellules périneuriales et de fibroblastes endoneuraux, qui ne sont pas capsulés[16]. La présence de plusieurs organes dans la NF1 nécessite une prise en charge 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. Le traitement chirurgical n'est donc pas toujours satisfaisant. L'intervention chirurgicale est indiquée lorsque la fonction du patient est altérée. notre patiente n'avait pas bénéficié de traitement chirurgical. 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. 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.

#### **CONCLUSION :**

Le diagnostic est posé sur les critères cliniques; une neuroimagerie est pratiquée en cas d'anomalies neurologiques. Il n'y a pas de traitement spécifique, mais les neurofibromes qui causent des symptômes graves peuvent être enlevés chirurgicalement.

Un conseil génétique est recommandé.

**Bibliographies:**

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, AlamillosGranados F, Ruiz- Masera JJ, García-de Marcos MJ, VidalJiménez 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–
8. Cotran RS, Kumar V, Robbins SL. Robbins pathologic basis of disease. 8th ed. Philadelphia: Saunders Company; 2010.
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.
16. Holtzman L. Radiographic manifestation and treatment consideration in a case of multiple neurofibromatosis. *J Endod.* 1998;24:442–3.
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, Pharoh MJ. Oral radiology principles and interpretation. 6th ed. Louis: Mosby com; 2009.