



Syndromes néoplasiques héréditaires avec atteinte cutanée



Rev Med Suisse 2008; 4: 1095-102

S. Christen-Zaech
M. Vernez

Drs Stéphanie Christen-Zaech et
Maxime Vernez
Service de dermatologie
et vénérérologie
CHUV, 1011 Lausanne
Stephanie.christen@chuv.ch

Genetic tumor syndromes with skin involvements

Genetic tumor syndromes reflect an inherited predisposition to develop benign and malignant tumors. Increased frequency of neoplasms within the family or occurring at an early age are clinical clues for a possible underlying genetic susceptibility. Awareness of their associated cutaneous manifestations can facilitate early detection of risk for tumors. The goal of this article is to review clinical and molecular features of some genetic tumor syndrome which present with skin involvement at birth or during childhood.

Les syndromes néoplasiques familiaux reflètent une prédisposition génétique au développement de tumeurs autant bénignes que malignes. L'apparition de multiples néoplasies dans une même famille ou à un âge inhabituellement jeune doit faire suspecter une prédisposition héréditaire sous-jacente. La connaissance de possibles manifestations cutanées associées permet d'identifier précocement les personnes à risque. Le but de cet article est de préciser les particularités cliniques et moléculaires de quelques syndromes néoplasiques héréditaires (SNH) se manifestant par une atteinte cutanée à la naissance ou durant l'enfance.

INTRODUCTION

Les cancers sont des pathologies génétiques, c'est-à-dire qu'ils ont pour origine une modification quantitative et/ou qualitative de nos gènes. C'est une accumulation de mutations héréditaires ou acquises qui favorise la capacité cellulaire à proliférer, à se différencier et à survivre. Au vu de l'interaction complexe entre les facteurs environnementaux et héréditaires, la distinction entre les familles atteintes d'une véritable susceptibilité néoplasique et celles présentant une accumulation de tumeurs suite à une exposition aux facteurs de risque environnementaux s'avère parfois difficile.

Les indices suivants parlent en faveur d'un syndrome néoplasique héréditaire (SNH) : 1) la survenue d'une néoplasie à un âge inhabituellement précoce comparé à la population générale; 2) la présence de multiples tumeurs atteignant le même organe; 3) l'apparition de tumeurs primaires intéressant de multiples sites; 4) une prévalence augmentée de néoplasies dans une même famille et 5) la présence d'autres anomalies congénitales étant connues pour être associées à un SNH.¹

Knudson fut le premier à élaborer une hypothèse permettant d'expliquer ces caractéristiques génétiques. Se basant sur une étude épidémiologique de rétinoblastomes familiaux et sporadiques, il émit l'hypothèse du *double hit* avec deux mutations somatiques dans les néoplasies non héréditaires et une mutation germinale suivie d'une mutation somatique dans les néoplasies héréditaires. Ainsi, dans les néoplasies non héréditaires ou sporadiques, le gène susceptible est intact lors de la fécondation et deux mutations de la cellule postzygotique sont nécessaires avant qu'une tumeur puisse se développer. Dans les néoplasies héréditaires, un allèle du gène susceptible est déjà muté lors de la fécondation et par conséquent il ne faut donc plus qu'une mutation au niveau de la cellule postzygotique pour qu'une néoplasie survienne. Ce mécanisme rend compte de l'apparition précoce de tumeurs et l'augmentation du nombre de tumeurs avec l'âge.² La corrélation moléculaire de l'hypothèse du *double hit* correspond à la perte de l'hétérozygotie au sein de la tumeur. La majorité des SNH sont transmis de manière autosomique dominante et pour la plupart d'entre eux le défaut génétique sous-jacent a été identifié. Ceci permet au clinicien de confirmer ou d'exclure une suspicion diagnostique d'un grand nombre de maladies héréditaires.³ Dans cet article, nous allons nous concentrer sur quelques SNH qui pré-

sentent une atteinte cutanée congénitale ou se manifestent durant l'enfance.

NEUROFIBROMATOSE DE TYPE I (MALADIE DE VON RECKLINGHAUSEN)

La neurofibromatose de type 1 (NF1) est une maladie génétique à transmission autosomique dominante associée au développement de tumeurs originaire de la gaine nerveuse. Elle touche un individu sur 3500 et sa pénétrance est complète ; cependant il existe une grande variation de son expression clinique, même à l'intérieur d'une même famille.⁴ La maladie est due à une mutation du gène de la neurofibromine, localisé sur le chromosome 17q11.2.⁵ Plus de 300 mutations différentes ont été rapportées pour ce gène qui code pour une protéine *guanosine triphosphate (GTPase)-activating protein (GAP)* qui diminue l'expression de l'oncogène *ras*. La perte de l'expression de cette protéine peut contribuer à la progression tumorale lorsqu'une mutation du gène a eu lieu.

Diagnostic clinique

Les critères diagnostiques du NF1 sont mentionnés dans le tableau 1.⁴ La plupart des enfants ne présentent que de multiples taches café au lait et donc le diagnostic ne peut être fait avec certitude que lorsque d'autres critères se développent ou lorsqu'un parent de premier degré est atteint.

Tableau 1. Critères diagnostiques de la neurofibromatose de type I

Au moins deux des sept critères suivants doivent être présents pour poser le diagnostic

- ≥ 6 taches café au lait de $> 0,5$ cm avant, et de $> 1,5$ cm de \varnothing après la puberté
- Des lentigines axillaires ou inguinales
- Un neurofibrome plexiforme ou \geq deux neurofibromes
- ≥ 2 nodules de Lisch (hamartomes iriens)
- Un gliome optique
- Une lésion osseuse caractéristique (dysplasie tibiale ou sphenoïde, amincissement de la corticale des os longs avec ou sans pseudarthrose)
- Un parent du premier degré atteint de NF1

Manifestations cutanées

Les *taches café au lait* peuvent être retrouvées sur l'entier du tégument (figure 1B). Elles sont présentes à la naissance ou apparaissent pendant les premiers mois de vie et continuent d'augmenter en taille et en nombre pendant la première décennie, spécialement pendant les deux premières années de vie. Des taches café au lait de grande taille peuvent être le signe d'un neurofibrome plexiforme sous-jacent et doivent être palpées soigneusement.

Les *lentigines* axillaires ou inguinales (signe de Crowe) sont présentes chez 20-50% des patients avec NF1 et apparaissent entre trois et cinq ans (figure 1C). Les *neurofibromes* dermiques ou sous-cutanés sont caractéristiques de la NF1 et sont composés d'un mélange de cellules de Schwann, de fibroblastes, de mastocytes, de cellules endothéliales et de neurones. Les neurofibromes dermiques se prése-



Figure 1. Lésions cutanées de la neurofibromatose de type I

A. Neurofibromes dermiques. B. Taches café au lait. C. Lentigines axillaires.

tent comme des papules et des nodules sessiles ou pédi culés de consistance molle qui peuvent s'invaginer à la pression (*button-hole sign*). Ils apparaissent fréquemment à la puberté et pendant la grossesse et sont retrouvés chez 84% des adultes avec NF1 (figure 1A). Environ 16-25% des patients avec NF1 présentent des *neurofibromes plexiformes* qui suivent le trajet d'un nerf et peuvent s'étendre au muscle, à la vascularisation du tissu conjonctif et à la peau. Ils peuvent être à peine palpables, plutôt fermes ou former des masses volumineuses. En raison de leur hyperpigmentation et de l'hypertrichose associée, ils peuvent être confondus avec un naevus congénital, un naevus de Becker ou un hamartome musculaire lisse. 5% d'entre eux évoluent vers la malignité à l'âge adulte, phénomène attribué à la survenue d'une seconde mutation à l'intérieur des cellules tumorales, le plus souvent une mutation du gène *p53*.⁶ Les neurofibromes dermiques peuvent être facilement excisés, cependant l'exérèse totale des neurofibromes plexiformes est habituellement plus difficile, voire impossible étant donné leur caractère infiltratif.⁷ La sévérité de l'atteinte cutanée n'est pas révélatrice de l'extension de la maladie aux autres organes mais a des conséquences importantes sur le bien-être du patient. Les stabilisateurs des mastocytes, tel le kétotifène, ont été démontrés efficaces pour diminuer le prurit associé aux neurofibromes et pour limiter leur croissance. Les inhibiteurs de *ras* comme les inhibiteurs de la *Farnesyl transferase* ont montré des résultats prometteurs pour le contrôle de la croissance tumorale dans la neurofibromatose.⁸

Manifestations extracutanées

Les *nodules de Lisch* sont des hamartomes mélanocytaires de l'iris de couleur jaune-brun. Ils sont inhabituels avant l'âge de cinq ans mais peuvent être vus chez plus de 90% des patients avec NF1 après la puberté. Leur présence conforte le diagnostic de NF1 mais leur absence n'exclut pas ce diagnostic. Les *manifestations squelettiques* sont habituellement des dysplasies osseuses, des déformations du pectus et une cyphoscoliose. Une déformation antéro-médiale du tibia est pathognomonique de la NF1 et apparaît habituellement pendant la première année de vie. Elle



peut se compliquer de fractures évoluant vers une pseudarthrose. Une dysplasie du sphénoïde peut être observée, qui se manifeste par une exophthalmie pulsatile. Des difficultés d'apprentissage, notamment des difficultés verbales et non verbales sont présentes chez plus de 50% des patients. Des retards de développement plus sévères concernent seulement 5% des patients et ont été associés avec une délétion totale du gène de la neurofibromine ; ces patients montrent souvent une dysmorphie faciale et un grand nombre de neurofibromes.⁹ Autres manifestations : épilepsie, hydrocéphalie, dysplasie vasculaire avec atteinte cérébrale, gastro-intestinale et rénale.

Manifestations néoplasiques

Au cours de leur vie, les patients atteints de NF1 ont un risque estimé à 5% de développer un cancer. Le *gliome optique* asymptomatique affecte jusqu'à 15% des enfants avec NF1, quoique une puberté précoce soit un signe de présentation initiale chez 40% des patients avec cette tumeur.¹⁰ Globalement, seulement 33% des patients avec des gliomes optiques développent des symptômes comme une diminution de l'acuité visuelle ou des déficits des champs visuels, une proptose, un strabisme et/ou une pâleur du nerf optique. Seulement 35% des patients avec des gliomes optiques symptomatiques nécessiteront un traitement en raison d'une perte progressive de la vision, d'une déformation importante du visage ou d'une faible prise de poids avec un syndrome diencéphalique. Les complications liées au gliome optique se développent dans les premiers dix ans de vie chez 90% des patients. Une régression spontanée de cette tumeur n'est pas inhabituelle.

Le *neurofibrosarcome* est une tumeur agressive et fréquemment fatale associée à la NF1. La survenue de douleurs à l'intérieur d'un neurofibrome plexiforme peut être un des signes d'alarme. Des *astrocytomes de l'enfance* sont observés chez environ 2,5% des patients avec NF1. D'autres tumeurs trouvées avec une fréquence augmentée sont le ménin-giome, le neurinome acoustique, l'épendymome, le rhabdomyosarcome, le phéochromocytome, la tumeur de Wilm, la leucémie non lymphocyttaire de l'enfance et les neurofibromes viscéraux.

Prise en charge

La prise en charge de la plupart des enfants avec NF1 comprend un conseil génétique et une surveillance des complications potentielles. Des examens systématiques, à l'exception d'un contrôle ophtalmique annuel jusqu'à dix ans, ne sont pas recommandés (tableau 2). Le conseil génétique est un aspect important du suivi, en effet, 50% des cas étant attribués à une mutation spontanée, dans tous les autres cas, le risque de transmettre la NF1 est de 50% pour chaque grossesse. Bien que des mutations du gène NF1 soient retrouvées chez 95% des individus atteints, il n'existe actuellement aucun test de dépistage basé sur l'ADN qui soit simple, bon marché et très précis.¹¹

SCLÉROSE TUBÉREUSE DE BOURNEVILLE

La sclérose tubéreuse de Bourneville (TS) est une maladie à transmission autosomique dominante caractérisée

Tableau 2. Prise en charge de la neurofibromatose de type 1

- Anamnèse complète et examen physique 2 x par an
- Surveillance des complications potentielles
 - Taille (si accélération, recherche d'une puberté précoce)
 - Poids (si non prise de poids, rechercher un syndrome diencéphalique)
 - Tension artérielle (si élevée, chez l'enfant : sténose de l'artère rénale, chez l'adulte : phéochromocytome)
 - Circonférence de la tête (hydrocéphalie et macrocéphalie sans hydrocéphalie)
 - Recherche de tumeur par une palpation
 - Recherche d'une scoliose et d'autres anomalies osseuses
- Examen ophtalmologique annuel jusqu'à l'âge de dix ans puis tous les deux ans
- IRM cérébrale seulement en cas d'examen ophtalmologique ou neurologique anormal
- Surveillance et intervention précoce pour les difficultés d'apprentissage
- Examen des parents de premier degré
- Conseil génétique

par le développement d'hamartomes au niveau de la peau, du cerveau, des yeux, du cœur, des reins, des poumons et des os. Elle atteint un individu sur 10 000 et son expression clinique est variable.¹² Cette maladie résulte d'une mutation dans l'un des deux différents gènes TSC1 (*Tuberous sclerosis complex*) sur le chromosome 9q34 (codant pour l'hamartine) ou TSC2 sur le chromosome 16p13 (codant pour la tubérine). Ces deux protéines forment un complexe actif ayant une fonction de suppresseur de tumeur par le biais de la régulation de l'activité GTPase de *Rap1*.¹³ Une mutation de l'un ou l'autre de ces gènes rend ce complexe inactif. Etant donné que les mêmes voies de signalisations cellulaires sont affectées, une mutation de TSC1 ou de TSC2 entraîne des caractéristiques cliniques similaires.¹ Cependant, on observe en général que les patients avec des mutations de TSC1 présentent une atteinte moins sévère.¹⁴

Diagnostic clinique

Le diagnostic de sclérose tubéreuse de Bourneville peut être difficile, étant donné que de nombreux individus affectés présentent des manifestations subtiles. Un diagnostic définitif peut être fait en présence de deux critères majeurs ou d'un critère majeur et de deux critères mineurs. Le diagnostic est considéré comme probable en présence d'un critère majeur et d'un critère mineur, et comme possible en présence d'un critère majeur ou de plus de deux critères mineurs (tableau 3).¹⁵

Manifestations cutanées

Des *macules hypopigmentées* sont présentes chez 90% des patients à la naissance ou peu de temps après. Dès lors, ces macules demeurent et restent stables en forme et taille relative. Elles sont souvent rondes, en confetti (surtout au niveau prétribial), linéaire ou de forme effilée ressemblant à une feuille de frêne (*ash-leaf spots*) (figure 2 D). Une macule hypopigmentée solitaire a été décrite chez 0,3% des nouveau-nés, suggérant que la majorité des nouveau-nés avec des macules hypopigmentées n'ont pas de

Tableau 3. Critères diagnostiques de la sclérose tubéreuse de Bourneville

Critères majeurs

- Peau
 - Macules hypopigmentées
 - Angiofibromes
 - Plaques fibreuses du front
 - Plaques «peau de chagrin»
 - Fibromes périunguéaux
- Manifestations systémiques
 - Tubers corticaux
 - Nodules sous-épendymaires ou astrocytomes à cellules géantes
 - Rhabdomyomes cardiaques
 - Angiomyolipomes rénaux
 - Gliomes ou phacomes rétiniens
 - Lymphangioleiomyomatose

Critères mineurs

- Peau
 - Lésions en «confetti»
 - Fibromes gingivaux
- Manifestation systémiques
 - SNC : épilepsie, retard mental, tumeurs, anomalies linéaires et radiales de la substance blanche
 - Kystes rénaux
 - Taches achromiques de la rétine
 - Lésions kystiques pulmonaires
 - Lésions osseuses lytiques
 - Ponctuations dentaires
 - Polypes rectaux hamartomateux

TS.¹⁶ Les *angiofibromes de la face* (improprement nommés adénomes sébacés) sont des hamartomes composés de tissu fibreux et vasculaire et apparaissent dans 65-90% des cas entre l'âge de 2 à 6 ans (figure 2 B). Ils se présentent comme des papules en forme de dôme de 1 à 4 mm de diamètre, répartis de façon symétrique au niveau des sillons naso-géniens, des joues, et du menton, mais épargnant la lèvre supérieure. Les *plaques fibreuses du front* sont des collagénomes du visage présents à la naissance chez 25% des patients (figure 2 A). Les *plaques «peau de chagrin»* sont des collagénomes du tronc et de la région lombosacrée qui apparaissent dans 14-20% des cas vers la puberté. Elles se présentent comme des plaques légèrement surélevées avec une dépression focale au niveau des ostia folliculaires. Les *fibromes périunguéaux* localisés sous ou autour de l'ongle des doigts et des orteils apparaissent après la puberté chez 50% des sujets (figure 2C). Les *fibromes gingivaux* sont observés jusqu'à 50% des patients à la puberté.¹⁵

Manifestations extracutanées et néoplasies

Des manifestations d'*épilepsie* (spasmes infantiles, crises tonico-cloniques, hypsanthymie) sont présentes chez 85% des patients. Un *retard mental* est un signe observé chez 62% des patients et sa sévérité est corrélée avec l'âge de la survenue de l'épilepsie. Les *tubers corticaux* sont trouvés chez 60% des patients. Des *calcifications paraventriculaires*, des *nodules sous-épendymaires* ou des *astrocytomes à cellules géantes* sont d'autres anomalies neurologiques. Des *lésions osseuses lytiques* sont trouvées chez environ 85% des patients. Les *rhabdomyomes*



Figure 2. Lésions cutanées dans la sclérose tubéreuse de Bourneville

A. Plaques fibreuses du front. B. Angiofibromes. C. Fibromes périunguéaux. D. Macules hypopigmentées.

cardiaques sont également fréquemment retrouvés (80%) dans l'enfance et régressent spontanément avec l'âge. Une échocardiographie est un examen ayant son utilité dans l'enfance si le diagnostic de TS n'est pas clair. Les *gliomes* ou les *phacomes de la rétine* sont des hamartomes observés chez 50% des patients. Les *taches achromiques de la rétine* peuvent être visualisées par l'examen du fond d'œil. Les *angiomyolipomes rénaux* sont observés chez 15% des patients. Les *kystes rénaux* apparaissent à un âge plus avancé chez des individus avec une délétion impliquant TSC2 et le gène contigu PKD1 (*polycystic kidney disease*).¹⁷ La *lymphangioleiomyomatose pulmonaire* et les lésions kystiques donnent un aspect radiologique en nid d'abeille et peuvent conduire à des pneumothorax spontanés. Des *altérations dentaires de l'émail* sont également un signe de cette maladie au même titre que les *polypes rectaux hamartomateux*.

Prise en charge

L'orientation diagnostique se base sur l'examen physique, les antécédents familiaux (avec un examen clinique minutieux et parfois des investigations radiologiques des membres de la famille), une résonance magnétique nucléaire ou une tomographie computérisée du cerveau, un ultrason rénal, une échocardiographie, un examen ophtalmique, un examen des os à la recherche d'épaississement des corticales et de kystes phalangiens et une radiographie de thorax. Un suivi interdisciplinaire des patients est important. La prévention des crises d'épilepsie tôt dans la vie a montré une diminution du risque de retard mental et de retard de développement. Une surveillance et des interventions rapides sont donc cruciales pour prévenir le retard mental. Un avis neurochirurgical doit être demandé en cas de signes d'hypertension intracrânienne comme des céphalées, des vomissements, des troubles visuels ou un œdème de la papille. Les complications cardiovasculaires expliquent la survenue de décès prématurés. La mortalité

observée ultérieurement est liée aux complications cérébrales, rénales, pulmonaires et aux crises d'épilepsie. Les lésions cutanées peuvent représenter un problème cosmétique majeur. Les angiofibromes de la face peuvent être traités par laser (CO_2 et colorant pulsé) avec un bon résultat.

Pour le conseil génétique, il est important de savoir que jusqu'à 75% des mutations peuvent être spontanées, et qu'un mosaïcisme germinal ou somatique est fréquemment observé.¹⁸ Le diagnostic prénatal est possible au moyen d'une échocardiographie foetale révélant un rhabdomyome ou par analyse de l'ADN si la mutation est connue.

SYNDROME DE COWDEN

Le syndrome de Cowden (SC) est une maladie à transmission autosomique dominante caractérisée par des hamartomes atteignant de multiples organes, comme la peau, les seins, la thyroïde, le tractus gastro-intestinal, l'endomètre et le cerveau. Il atteint un individu sur 300 000 et son expression clinique est variable. Une mutation du gène PTEN (Phosphatase and TENsin homologue deleted on chromosome TEN), un gène suppresseur de tumeur qui code pour une protéine tyrosine phosphatase nécessaire pour ôter un groupe phosphate de protéines et réguler leur activation, conduit à une prolifération de l'épiderme, de la muqueuse orale et gastro-intestinale, du tissu thyroïdien et du tissu mammaire. Cette mutation a été autant détectée dans le SC que dans le syndrome de Banayan-Riley-Ruvalcaba (BRR). Ces deux syndromes sont phénotypiquement différents mais partagent de nombreuses similitudes. L'identification de familles associées à des mutations identiques de PTEN suggère que ces syndromes peuvent représenter différents phénotypes de la même maladie.^{19,20}

Diagnostic clinique

Le diagnostic clinique s'appuie avant tout sur les manifestations muco-cutanées caractéristiques du SC qui sont retrouvées chez pratiquement tous les patients affectés. (tableau 4).²¹

Manifestations cutanées

Plus de 90% des patients atteints présentent des lésions cutanées typiques au plus tard à l'âge de 25 ans mais qui peuvent apparaître entre 4 et 75 ans. Les *trichilemmomes de la face*, papules verrueuses de couleur chair, sont des tumeurs annexielles bénignes dérivées du follicule pileux (figure 3). La *papillomatose orale* donnant un aspect « pavé » des muqueuses labiale, gingivale, buccale et oropharyngée, et les *fibromes sclérotiques* sont des caractéristiques typiques. Les *kératoses palmoplantaires* sont des papules kératosiques



Figure 3. Trichilemmomes de la face dans le syndrome de Cowden

Tableau 4. Critères diagnostiques du syndrome de Cowden

Critères pathognomoniques

Lésions muco-cutanées

- Trichilemmomes de la face
- Kératoses acrales
- Papules papillomateuses
- Lésions des muqueuses

Critères majeurs

- Cancer du sein
- Cancer de la thyroïde
- Macrocéphalie ($\geq 95^{\text{e}}$ percentile)
- Maladie de Lhermitte-Duclos
- Carcinome de l'endomètre

Critères mineurs

- Autres lésions de la thyroïde (adénome ou goitre multinodulaire)
- Retard mental ($QI \leq 75$)
- Hamartomes gastro-intestinaux
- Maladie fibrokystique du sein
- Lipomes
- Fibromes
- Tumeurs uro-génitales (carcinome rénal, fibrome utérin) ou malformations

Le diagnostic de syndrome de Cowden nécessite une des conditions suivantes :

- 1) Une lésion muco-cutanée seule si :
 - a) \geq six papules de la face avec \geq trois trichilemmomes, ou
 - b) Papules de la face et papillomatose de la muqueuse orale, ou
 - c) Papillomatose des muqueuses et kératoses acrales, ou
 - d) \geq six kératoses palmaires/plantaires
- 2) Deux critères majeurs mais un avec macrocéphalie ou maladie de Lhermitte-Duclos
- 3) Un critère majeur et trois critères mineurs
- 4) Quatre critères mineurs

Le diagnostic dans une famille avec une personne connue pour une maladie de Cowden nécessite une des conditions suivantes :

- 1) Un critère pathognomonique
- 2) N'importe quel critère majeur
- 3) Deux critères mineurs

du dos des mains et des pieds. *D'autres signes cutanés* observés sont les lipomes, les angiomes, les macules pigmentées des organes génitaux, les macules café au lait, l'acanthosis nigricans et les acrochordons cutanés.

Manifestations extracutanées

Le SC est associé à un risque augmenté de développer des cancers viscéraux (sein, endomètre, tractus gastro-intestinal et glande thyroïde). Par exemple, jusqu'à 76% des femmes présentent une maladie fibrokystique ou des fibroadénomes du sein, et jusqu'à 40% vont présenter un adénocarcinome mammaire. Des anomalies génito-urinaires comme des kystes ovariens, des règles irrégulières sont trouvées. Des leiomyomes utérins se développent chez 44% des patientes et des carcinomes de l'endomètre chez 6% d'entre elles. Chez les hommes, on peut observer une gynécomastie. De plus, des anomalies touchant la thyroïde comme un goitre, des adénomes ou des kystes thyroé-glosses sont présentes chez 66% des patients, et des cancers de la thyroïde chez 3-10% des patients. Enfin, des polypes hamartomeux gastro-intestinaux sont présents chez 40% des malades alors qu'une macrocéphalie l'est dans 38% des cas.²²

Prise en charge

La prise en charge doit comporter surtout un excellent dépistage des néoplasies. La fonction thyroïdienne, l'examen de la thyroïde, la formule sanguine complète, l'analyse d'urine, la recherche de sang dans les selles et la radiographie de thorax doivent être réalisés de base chez tous les patients et répétés selon les besoins. La surveillance du tractus gastro-intestinal doit être basée sur les symptômes. Les femmes atteintes doivent être référées au gynécologue pour un examen des seins, un examen pelvien et une mammographie tous les 6 à 12 mois. Le traitement des trichilemmomes par chirurgie, isotrétinoïne systémique, 5-fluorouracil topique, vaporisation au laser est dans un but esthétique. Le séquençage complet du gène PTEN/MMAC1 est cliniquement disponible. Cependant, ce test n'identifie pas la mutation de PTEN attendue chez environ 20% des patients chez qui le diagnostic de syndrome de Cowden est établi cliniquement.²³ De nombreux cas sont en fait constitués de mutations de novo.²⁴ Un test prénatal est disponible pour les porteurs de mutations connues de PTEN.

SYNDROME DES HAMARTOMES BASOCELLULAIRES (NAEVOMATOSE BASOCELLULAIRE)

Le syndrome des hamartomes basocellulaires (SHB) ou syndrome de Gorlin est une maladie à transmission autosomique dominante qui apparaît dans l'enfance et évolue pendant toute la vie. Elle associe des lésions cutanées, osseuses, nerveuses, oculaires et endocrinianes. Il atteint un individu sur 60 000 avec une pénétrance de 100% mais une grande variabilité de son expression clinique, même à l'intérieur des familles. La mutation responsable est localisée au niveau du gène *patched* (PTCH) sur le chromosome 9q22-31. Le produit du gène de PTCH fonctionne comme un suppresseur de tumeur. Les mutations de PTCH résultent en une dysrégulation de nombreux gènes connus pour

jouer un rôle dans l'organogenèse et la carcinogenèse ce qui permet d'expliquer les malformations congénitales et la survenue de cancers observée dans ce syndrome.

Diagnostic clinique

Le diagnostic clinique s'appuie sur l'anamnèse familiale, le status avec la bosse frontale et l'hypertelorisme noté à la naissance ainsi que les kystes maxillaires et les carcinomes basocellulaires qui apparaissent pendant l'enfance.

Manifestations cutanées

Les carcinomes basocellulaires de la face, du cou et du tronc, sont observés déjà vers le début de l'enfance. Ils prennent l'aspect de multiples papules monomorphes, de couleur chair, souvent petites et banales, en forme de dôme et ne ressemblant pas du tout au carcinome basocellulaire de l'adulte (figure 4A). Après la puberté, les lésions cutanées de SHB ont tendance à devenir plus agressives. Histologiquement, les tumeurs observées dans ce syndrome ne peuvent pas être distinguées des carcinomes basocellulaires ordinaires. Des *ponctuations palmo-plantaires* apparaissent durant la deuxième décennie de vie chez 70-90% des patients et se transforment rarement en carcinome basocellulaire (figure 4B). *D'autres manifestations cutanées* sont les grains de milium, les kystes épidermoïdes, les lipomes, les fibromes et les macules café au lait.

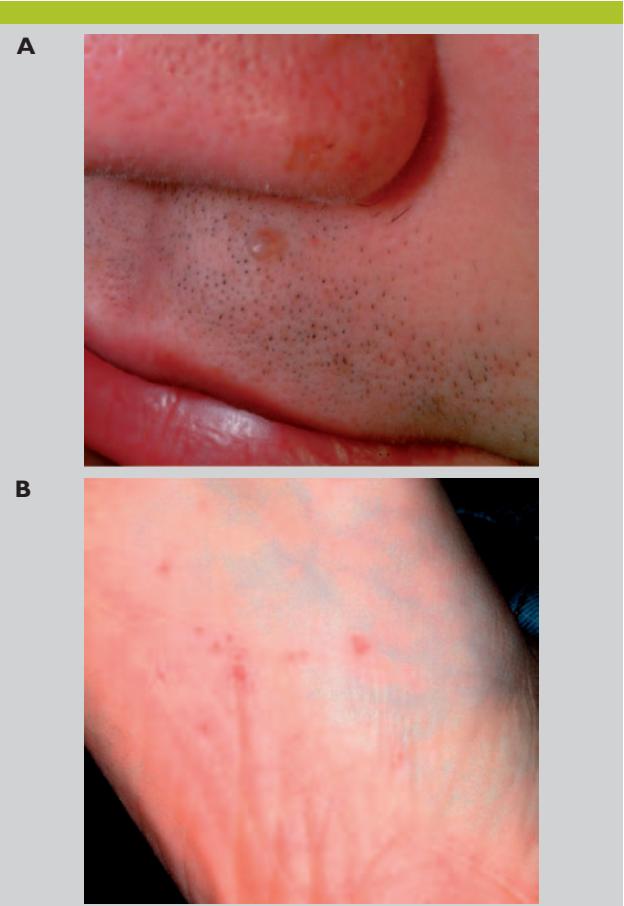


Figure 4. Lésions cutanées dans la naevomatose basocellulaire

A. Carcinome basocellulaire. B. Ponctuations palmo-plantaires.



Manifestations extracutanées et néoplasies

Les *kystes maxillaires* ont un potentiel malin et se présentent chez 75% des patients par des douleurs secondaires, une tuméfaction, un écoulement. Ils sont localisés le plus souvent au niveau des régions molaires et prémolaires et apparaissent en moyenne à l'âge de 13 ans. Ces patients se retrouvent souvent édentés avant l'âge de 30 ans. Des *anomalies osseuses*, comme une bosse frontale, une macrocéphalie, un palais très arqué, un élargissement de la racine du nez, des côtes bifides, une cyphoscoliose, une *spina bifida*, un *pectum excavatum*, un raccourcissement du 4^e métacarpien, une fente labiale et palatine sont habituellement congénitales et retrouvées dans 75% des cas. Une *calcification de la faux du cerveau* est un signe observé chez 90% des adultes et chez certains enfants. Des radiographies du crâne peuvent démontrer des calcifications intracrâniennes chez presque tous les patients à l'âge de dix ans. Les *autres caractéristiques* de ce syndrome sont l'agénésie du corps calleux, les crises d'épilepsie, l'hydrocéphalie, la surdité, les anomalies électroencéphalographiques, des difficultés d'apprentissage, un hypertélorisme, une cécité congénitale, des cataractes, des colobomes, un strabisme et des fibromes ovariens. Ces patients ont également une tendance à développer des néoplasies comme le médulloblastome, le méningiome et des tumeurs ovariennes.

Prise en charge

La prise en charge des patient avec SHB doit être multidisciplinaire et individualisée (tableau 5). De fréquents examens dermatologiques et une excision des carcinomes basocellulaires sont recommandés. Il y a des cas rapportés anecdotiques de traitement topique avec l'imiquimod et le 5-fluorouracil pour les carcinomes basocellulaires superficiels et nodulaires chez des patients avec SHB. Les rétinoïdes systémiques suppriment les nouveaux carcinomes basocellulaires mais si les rétinoïdes sont stoppés, le patient peut montrer une progression rapide. L'exposition excessive aux ultraviolets ou aux radiations ionisantes (radiothérapie/ rayons X) doit être évitée puisqu'elle mène au développement de nouveaux carcinomes basocellulaires. La photoprotection est importante et doit comporter le port de vêtements protecteurs et des écrans solaires à large spectre. Bien qu'un test de l'ADN soit disponible sur une base clinique, la sensibilité des différents tests n'est pas claire et a été estimée à environ 60%.³ Par ailleurs, un taux de mutation de novo très élevé a été suggéré dans une étude.²⁵

CONCLUSION

L'identification des gènes responsables de ces maladies revêt une importance capitale, non seulement pour le

Tableau 5. Prise en charge de la naevomatose basocellulaire

- Examen ophtalmologique de base
- Contrôles dermatologiques fréquents
- Surveillance dentaire annuelle débutant à huit ans avec radiographie dentaire et excision des kystes maxillaires
- Examen neurologique annuel jusqu'à huit ans. IRM en fonction du status
- Surveillance du crâne, du maxillaire, de la mandibule, des côtes et des vertèbres
- Dépistage des membres de la famille jugés à risque avec un examen osseux, des radiographies dentaires et un examen neurologique

conseil génétique et le diagnostic prénatal, mais aussi car c'est la première étape dans l'élucidation des mécanismes responsables de la maladie et le développement éventuel d'un traitement efficace. Cependant, les tests génétiques à disposition aujourd'hui ne sont pas capables d'identifier 100% des mutations responsables de la maladie et doivent être considérés comme une aide au diagnostic et non comme un substitut au diagnostic clinique. La connaissance des manifestations dermatologiques des SNH, qui sont souvent présentes avant le développement de néoplasies graves, continue d'être un outil important pour la détection précoce et la prise en charge de tumeurs cutanées et extracutanées associées dont la survenue est peut-être imminente. ■

Remerciements

Les auteurs remercient chaleureusement Madame J. Crivelli pour la relecture du texte et le Pr D. Hohl pour la mise à disposition de certaines photos.

Implications pratiques

- Une prévalence augmentée de néoplasies dans une même famille ou la survenue d'une néoplasie à un âge inhabituellement précoce doit faire suspecter un syndrome néoplasique familial sous-jacent
- La connaissance des manifestations dermatologiques des syndromes néoplasiques familiaux permet d'identifier et de prendre en charge préocemment les personnes à risque
- Les tests génétiques doivent être considérés comme une aide au diagnostic et non comme un substitut au diagnostic clinique

Bibliographie

- 1 Tsao H. Update on familial cancer syndromes and the skin. *J Am Acad Dermatol* 2000;42:939-69.
- 2 Knudson AG. Mutation and cancer: Statistical study of retinoblastoma. *Proc Natl Acad Sci USA* 1971;68: 820-3.
- 3 ** Somoano B, Niendorf KB, Tsao H. Hereditary cancer syndromes of the skin. *Clin Dermatol* 2005;23: 85-106.
- 4 ** Friedman JM. Neurofibromatosis I: Clinical manifestations and diagnostic criteria. *J Child Neurol* 2002; 17:548-54; discussion 71-2, 646-51.
- 5 Diehl SR, Boehnke M, Erickson RP, et al. Linkage analysis of von Recklinghausen neurofibromatosis to DNA markers on chromosome 17. *Genomics* 1987;1: 361-3.
- 6 Dasgupta B, Gutmann DH. Neurofibromatosis I: Closing the GAP between mice and men. *Curr Opin Genet Dev* 2003;13:20-7.
- 7 Needle MN, Cnaan A, Dattilo J, et al. Prognostic signs in the surgical management of plexiform neurofibroma: The Children's Hospital of Philadelphia experience.

- rience, 1974-1994. *J Pediatr* 1997;131:678-82.
- 8** Packer RJ, Rosser T. Therapy for plexiform neurofibromas in children with neurofibromatosis 1: An overview. *J Child Neurol* 2002;17:638-41; discussion 46-51.
- 9** Gutmann DH, Wu YL, Hedrick NM, Zhu Y, Guha A, Parada LF. Heterozygosity for the neurofibromatosis 1 (NFI) tumor suppressor results in abnormalities in cell attachment, spreading and motility in astrocytes. *Hum Mol Genet* 2001;10:3009-16.
- 10** Listernick R, Darling C, Greenwald M, Strauss L, Charrow J. Optic pathway tumors in children: The effect of neurofibromatosis type 1 on clinical manifestations and natural history. *J Pediatrics* 1995;127:718-22.
- 11** * Thomson SA, Fishbein L, Wallace MR. NFI mutations and molecular testing. *J Child Neurol* 2002;17:555-61; discussion 71-2,646-51.
- 12** Osborne JP, Fryer A, Webb D. Epidemiology of tuberous sclerosis. *Ann NY Acad Sci* 1991;615:125-7.
- 13** Narayanan V. Tuberous sclerosis complex: Genetics to pathogenesis. *Pediatric Neurology* 2003;29:404-9.
- 14** Dabora SL, Jozwiak S, Franz DN, et al. Mutational analysis in a cohort of 224 tuberous sclerosis patients indicates increased severity of TSC2, compared with TSC1, disease in multiple organs. *Am J Hum Genet* 2001;68:64-80.
- 15** ** Roach ES, DiMario FJ, Kandt RS, Northrup H. Tuberous Sclerosis Consensus Conference: Recommendations for diagnostic evaluation. National Tuberous Sclerosis Association. *J Child Neurol* 1999;14:401-7.
- 16** * Alper JC, Holmes LB. The incidence and significance of birthmarks in a cohort of 4641 newborns. *Pediatr Dermatol* 1983;1:58-68.
- 17** Brook-Carter PT, Peral B, Ward CJ, et al. Deletion of the TSC2 and PKD1 genes associated with severe infantile polycystic kidney disease – a contiguous gene syndrome. *Nat Genet* 1994;8:328-32.
- 18** Verhoef S, Bakker L, Tempelaars AM, et al. High rate of mosaicism in tuberous sclerosis complex. *Am J Hum Genet* 1999;64:1632-7.
- 19** Fargnoli MC, Orlow SJ, Semel-Concepcion J, Bologna JL. Clinicopathologic findings in the Bannayan-Riley-Ruvalcaba syndrome. *Arch Dermatol* 1996;132:1214-8.
- 20** * Perriard J, Saurat JH, Harms M. An overlap of Cowden's disease and Bannayan-Riley-Ruvalcaba syndrome in the same family. *J Am Acad Dermatol* 2000;42(2 Pt 2):348-50.
- 21** * Eng C. Will the real Cowden syndrome please stand up: Revised diagnostic criteria. *J Med Genet* 2000;37: 828-30.
- 22** Wanner M, Celebi JT, Peacocke M. Identification of a PTEN mutation in a family with Cowden syndrome and Bannayan-Zonana syndrome. *J Am Acad Dermatol* 2001;44:183-7.
- 23** Marsh DJ, Coulon V, Lunetta KL, et al. Mutation spectrum and genotype-phenotype analyses in Cowden disease and Bannayan-Zonana syndrome, two hamartoma syndromes with germline PTEN mutation. *Hum Mol Genet* 1998;7:507-15.
- 24** Marsh DJ, Kum JB, Lunetta KL, et al. PTEN mutation spectrum and genotype-phenotype correlations in Bannayan-Riley-Ruvalcaba syndrome suggest a single entity with Cowden syndrome. *Hum Mol Genet* 1999;8:1461-72.
- 25** Wicking C, Gillies S, Smyth I, et al. De novo mutations of the Patched gene in nevoid basal cell carcinoma syndrome help to define the clinical phenotype. *Am J Med Genet* 1997;73:304-7.

* à lire

** à lire absolument