

Une cruralgie symptomatique révélatrice d'une neurofibromatose

Symptomatic cruralgia: a case revealing a neurofibromatosis

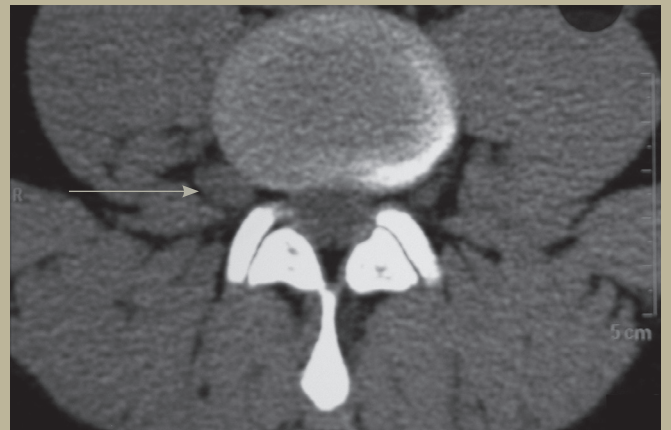
G. de Cambourg*, L. Messer*, M. Musacchio**, P. Moreau*

La neurofibromatose de type 1 (NF1) est l'une des maladies génétiques les plus fréquentes et son diagnostic repose en partie sur des critères dermatologiques identifiables dès l'inspection (taches café au lait, neurofibromes et lentigines). Un simple examen clinique peut donc suffire à identifier la maladie. Son évolution imprévisible et les risques tumoraux (1) imposent un suivi régulier des patients, afin de traiter les complications dès leur apparition. Hélas, la grande variabilité d'expression conduit parfois à des diagnostics tardifs (2). Nous rapportons ici un cas de NF1 révélé à l'âge adulte par une cruralgie déficitaire atypique causée par un neurofibrosarcome.

Observation

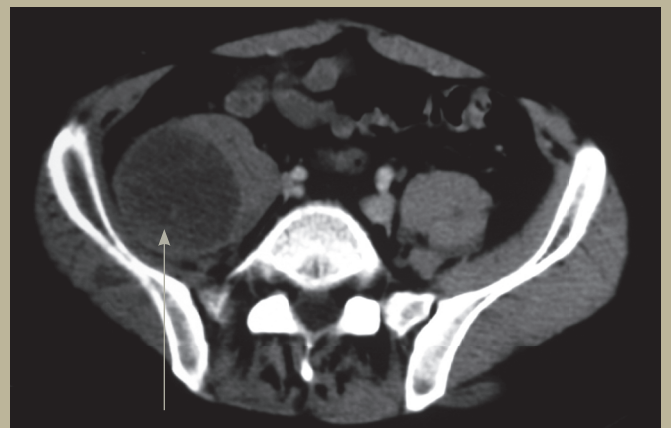
Un homme de 27 ans a été hospitalisé en mai 2009 afin d'explorer une cruralgie droite déficitaire évoluant depuis 8 mois. Ses antécédents comportaient une arthrite juvénile idiopathique dans l'adolescence traitée par corticothérapie et une diverticulite sigmoïdienne cortico-induite. La cruralgie n'avait pas de facteur déclenchant identifié. La douleur était apparue progressivement, sans impulsivité à la toux. Un scanner réalisé 4 mois plus tôt ne montrait ni hernie discale ni compression radiculaire. En revanche, une image extrarachidienne en regard du foramen vertébral évoquait une adénopathie au niveau L3 droit (figure 1). Une exploration neurochirurgicale réalisée 2 semaines plus tard n'avait cependant pas confirmé la lésion.

À l'admission, le patient était en bon état général. L'examen physique révélait une nette amyotrophie quadricipitale droite, un déficit moteur de la racine du membre inférieur et un déficit sensitif dans le territoire L4 droit, sans fasciculations. Le signe



▲ Figure 1. Scanner lombaire sans injection en coupe transversale : cet examen réalisé initialement pour explorer la cruralgie déficitaire a montré une image non spécifique en regard du pédicule vertébral droit de L3, interprété comme une adénopathie.

▼ Figure 2. Scanner abdominopelvien avec injection en coupe transversale réalisé 4 mois plus tard et montrant une masse hétérogène de 7 cm de grand axe, refoulant le muscle psoas, de nature sarcomateuse.



* Service de dermatologie, Hôpital civil, Strasbourg.

** Service de neuroradiologie, hôpital Pasteur, Colmar.

de Léri était négatif. Le réflexe rotulien droit était aboli de façon isolée. Les aires ganglionnaires étaient libres. Le reste de l'examen clinique était sans particularité.

Les examens biologiques usuels étaient normaux, il n'y avait pas de syndrome inflammatoire. L'électrophorèse des protéines sériques et les explorations immunologiques étaient sans particularité, en dehors d'un facteur rhumatoïde à 59 UI/ml sans anticorps antipeptide citrulliné, les créatines phosphokinases étaient normales. Les sérologies de Lyme et des hépatites étaient négatives. La recherche de la tuberculose par QuantiFERON® était négative.

Devant ce tableau de cruralgie déficitaire sans cause discale, les causes infectieuses (neuroborréliose, spondylodiscite tuberculeuse) et métaboliques (neuropathie diabétique) ont été éliminées. En revanche, un scanner abdominopelvien et une imagerie par résonance magnétique (IRM) lombaire, outre les remaniements postopératoires à l'étage L3-L4, montraient une volumineuse masse tumorale hétérogène de 7 cm développée dans l'épaisseur du muscle psoas droit (*figure 2*). Il y avait aussi des petites formations tumorales fusiformes dans les muscles grands fessiers droits et psoas gauche, évoquant des tumeurs développées le long des nerfs somatiques. Une biopsie scanoguidée de la masse iliaque droite permettait un diagnostic de tumeur maligne des gaines des nerfs périphériques, ou neurofibrosarcome, caractérisé par une prolifération maligne des cellules de Schwann du nerf crural droit. De plus, la présence sur l'IRM de plusieurs autres tumeurs périnerveuses d'allure bénigne était très en faveur du diagnostic de NF1.

À noter qu'un scanner thoraco-abdominopelvien ne montrait pas d'adénopathie ni de signe de dissémination à distance.

Cette tumeur a justifié la recherche des signes dermatologiques de la NF1, qui sont les critères diagnostiques à la fois les plus précoces, les plus fréquents et les plus facilement reconnaissables en pratique clinique courante. On remarquait plusieurs taches café au lait disposées sur le tronc (macules pigmentées à bord net), un petit neurofibrome superficiel unique sur l'épaule droite (nodule rosé de consistance molle et élastique) et des lentigines axillaires et inguinales (macules de quelques millimètres ayant l'apparence de taches café au lait de petite taille et siégeant préférentiellement dans les plis). Nous avons ensuite recherché les autres critères diagnostiques de la conférence de consensus du National Institute of Health (NIH) [encadré]. Un examen ophtalmologique à la lampe à fente montrait des nodules de Lisch, quasi pathognomoniques de la NF1 (petits nodules jaune-brun en saillie à la surface de l'iris, rarement visibles à l'œil nu). En revanche, les radiologies standard du crâne et des os longs ne trouvaient pas de dysplasie osseuse. L'enquête familiale ne trouvait aucun parent du premier degré atteint.

Le patient a été rapidement opéré du neurofibrosarcome de la gaine du nerf crural droit. Le protocole thérapeutique a associé une radiothérapie postopératoire du lit tumoral et une chimiothérapie adjuvante par doxorubicine et ifosfamide. Malgré une exérèse chirurgicale initiale macroscopiquement complète, le neurofibrosarcome a récidivé précocement.

Diagnostic de NF1 retenu dès la présence de 2 critères parmi les 7 suivants

- Un parent du premier degré atteint.
- Six taches café au lait ou plus de diamètre supérieur à 5 mm avant la puberté ou 15 mm après.
- Deux neurofibromes de n'importe quel type ou un neurofibrome plexiforme.
- Des lentigines axillaires ou inguinales.
- Un gliome optique.
- Deux nodules de Lisch ou plus (hamartomes iriens).
- Une lésion osseuse caractéristique, telle qu'une pseudarthrose, une dysplasie sphénoïde ou un amincissement de la corticale des os longs.

Encadré. Critères diagnostiques de neurofibromatose de type 1, selon la conférence de consensus du NIH, 1988.

Discussion

La NF1, ou maladie de Von Recklinghausen, est une maladie génétique autosomique dominante de pénétrance complète vers l'âge de 8 ans et d'expression clinique variable, y compris au sein d'une même famille. Il s'agit de l'une des maladies génétiques les plus fréquentes. Le gène responsable de la maladie, nommé NF1, est un gène de grande taille (350 kilobases) situé dans la région péri-centromérique du chromosome 17 (17q11.2). Il s'agit d'un gène suppresseur de tumeur codant pour la neurofibromine, protéine cytoplasmique intervenant dans le contrôle de la différenciation et de la prolifération cellulaires. Les néomutations sont fréquentes et la moitié des cas de NF1 sont sporadiques. Dans l'état actuel des connaissances, des corrélations entre le génotype et le phénotype n'ont pu être établies et il est admis que la variation des mutations du gène NF1 n'est pas la seule source des variations phénotypiques, comme l'illustre la grande différence d'expression au sein d'une même famille. Pour cette raison, le diagnostic prénatal demeure difficilement envisageable et la recherche des mutations du gène NF1 reste exclue de la pratique courante. L'étude du gène n'est pas utile pour poser le diagnostic, qui repose sur les critères de la conférence de consensus du NIH de 1988 (encadré). Les complications de la NF1 varient fortement entre les individus et en fonction de l'âge. Chez les enfants, les complications justifiant un suivi régulier sont avant tout cutanées (neurofibrome plexiforme), ophtalmologiques (gliome des voies optiques), squelettiques (pseudarthrose et scoliose) et enfin neurologiques (difficultés d'apprentissage, épilepsie). Chez les adultes, outre les rares phéochromocytomes, la surveillance doit s'attacher à dépister les complications péjoratives mettant en jeu le pronostic vital, c'est-à-dire les neurofibromes viscéraux compressifs de toute localisation (systèmes urinaire, digestif, vasculaire, etc.) d'une part et les tumeurs malignes (tumeurs malignes du système nerveux central et neurofibrosarcomes) [3] d'autre part. Le réseau

de soins NF-FRANCE, créé pour harmoniser la prise en charge des patients, a établi des recommandations en 2001 (4). Selon ces recommandations, le suivi des malades, mené dans des structures multidisciplinaires, repose principalement sur l'examen clinique, les examens complémentaires ne devant être réalisés qu'en fonction des points d'appel révélés par l'interrogatoire et l'examen physique, notamment neurologique. En effet, les complications graves ne surviennent que chez environ 15 % des malades et il n'existe aucun signe prédictif de l'évolution chez un individu donné. L'une des complications les plus redoutables reste l'apparition d'un neurofibrosarcome. Il s'agit de la principale complication de la maladie à l'âge adulte, elle touche environ 10 % des malades au cours de leur vie. Pour détecter les malades à risque de développer des neurofibromes et des neurofibrosarcomes, des phénotypes ont récemment été identifiés : il s'agit de la présence de neurofibromes sous-cutanés multiples ou de l'asymétrie faciale (5, 6). Afin de dépister les neurofibrosarcomes le plus tôt possible au cours de leur évolution, des biopsies chirurgicales doivent être réalisées sans délai lors de l'apparition de signes cliniques tels que la croissance rapide d'un neurofibrome, la douleur ou tout déficit neurologique (7). Le traitement repose essentiellement sur l'exérèse chirurgicale la plus complète possible, la sensibilité aux chimiothérapies faisant encore l'objet d'études (8).

Dans notre observation, le diagnostic de NF1 est resté méconnu jusqu'à l'âge de 27 ans, alors même que le patient était porteur des signes dermatologiques classiques de la maladie, reconnaissables aisément à l'inspection cutanée : taches café au lait et éphélides. Ces signes apparaissent précocement au cours de la vie et sont présents chez 80 à 100 % des malades à l'âge de 5 ans. Les neurofibromes cutanés, présents chez la totalité des malades, n'ont une pénétrance complète qu'à partir de 30 ans, ce qui explique que nous n'ayons trouvé qu'une lésion unique chez notre patient. De plus, les signes d'appel classiques faisant craindre une transformation sarcomateuse étaient présents depuis plusieurs mois : douleur et déficit neurologique. Malheureusement, la méconnaissance de la NF1 a entraîné un retard diagnostique et thérapeutique du neurofibrosarcome, avec des conséquences pronostiques très délétères. La fréquence de la NF1 et l'étendue de ses complications devraient inciter tous les cliniciens à être capables d'identifier ses manifestations habituelles, même en dehors des spécialités directement concernées (dermatologie, neurologie, pédiatrie). Par ailleurs, notre observation rappelle l'importance de la recherche des causes extrarachiennes et non discales de radiculalgie, car ces causes, tout en étant moins fréquentes, sont souvent sévères et rendent redoutable tout retard de prise en charge. ■

Références bibliographiques

1. Yohay K. Neurofibromatosis type 1 and associated malignancies. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2009;9:247-53 [Review].
2. Drappier JC, Khosrotehrani K, Zeller J et al. Medical management of neurofibromatosis 1: a cross-sectional study of 383 patients. *J Am Acad Dermatol* 2003;49:440-4.
3. Topsakal C, Akdemir I, Tiftkci M, Ozercan I, Aydin Y. Malignant schwannoma of the sciatic nerve originating in a spinal plexiform neurofibroma associated with neurofibromatosis type 1-case report. *Neurol Med Chir* 2001;41:551-5.
4. Pinson S, Créange A, Barbarot S et al. pour le réseau NF-France. Neurofibromatose 1 : recommandations pour la prise en charge. *Ann Dermatol Venerol* 2001;128:567-75.
5. Khosrotehrani K, Bastuji-Garin S, Riccardi VM et al. Subcutaneous neurofibromas are associated with mortality in neurofibromatosis 1: a cohort study of 703 patients. *Am J Med Genet A* 2005;132A:49-53.
6. Khosrotehrani K, Bastuji-Garin S, Zeller J et al. Clinical risk factors for mortality in patients with neurofibromatosis 1: a cohort study of 378 patients. *Arch Dermatol* 2003;139:187-91.
7. Karatzoglou P, Karagiannidis A, Kountouras J et al. Von Recklinghausen's disease associated with malignant peripheral nerve sheath tumor presenting with constipation and urinary retention: a case report and review of the literature. *Anticancer Res* 2008;28:3107-13.
8. Widemann BC. Current status of sporadic and neurofibromatosis type 1-associated malignant peripheral nerve sheath tumors. *Curr Oncol Rep* 2009;11:322-8.

Formation

■ Diplôme interuniversitaire de podologie

Universités Paris-V et Paris-VI

L'enseignement, destiné à des médecins uniquement, concerne l'ensemble des pathologies du pied et de la cheville et se déroule à la faculté de médecine de la Pitié-Salpêtrière, boulevard de l'Hôpital, à Paris. Il débutera en novembre 2011 et comporte 7 séminaires (le vendredi après-midi et le samedi).

Secrétariat pédagogique :

Mme Patricia Halouze

Tél. : 01 58 41 25 84

Courriel : patricia.halouze@cch.aphp.fr

Directeur de l'enseignement :

Dr Joël Damiano

Courriel : joel.damiano@wanadoo.fr

Inscriptions

À partir de septembre 2011.

Faculté de médecine René-Descartes (Paris-V) en 2011.

Faculté de médecine Pierre-et-Marie-Curie (Paris-VI) en 2012.

Après obtention d'une autorisation d'inscription par le Directeur d'enseignement.