

LA PEAU ET SES PRINCIPALES NEUROCRISTOPATHIES

P. QUATRESOOZ (1), G. VANDENBOSSCHE (2), C. PIÉRARD-FRANCHIMONT (3), G.E. PIÉRARD (4)

RÉSUMÉ : Les neurocristopathies désignent des affections génétiques ciblant certaines structures issues du développement de la crête neurale. La peau est ainsi le siège de manifestations cliniques de certaines de ces pathologies. Cette revue trace les aspects principaux retrouvés dans la neurofibromatose, la sclérose tubéreuse, l'incontinentia pigmenti, la mélanoblastose neuro-cutanée, la naevomatose basocellulaire et le syndrome de l'hamartome épidermique.

MOTS-CLÉS : *Neurofibromatose - Sclérose tubéreuse - Incontinentia pigmenti - Crête neurale*

SKIN AND ITS MAIN NEUROCRISTOPATHIES

SUMMARY : The neurocristopathies encompass genetic disorders targeting some structures originating from the neural crest development. Hence, skin is affected by some clinical manifestations of these disorders. This review covers the main aspects found in neurofibromatosis, tuberous sclerosis, incontinentia pigmenti, neurocutaneous melanoblastosis, basal cell naevomatosis and the epidermal naevus syndrome.

KEYWORDS : *Neurofibromatosis - Tuberous sclerosis - Incontinentia pigmenti - Neural crest*

Diverses affections à expression cutanée font partie des neurocristopathies. Il s'agit de pathologies génétiques touchant avec prédilection des éléments issus de la crête neurale. Le tableau clinique complet touche prioritairement le système nerveux central, la peau, les yeux et quelques autres organes.

NEUROFIBROMATOSE

La neurofibromatose de type I, correspond à la forme classique et la plus fréquente (85%) de la maladie de von Recklinghausen. Il s'agit d'une affection héréditaire relativement fréquente qui touche environ 1 nouveau-né sur 3.000. Dans la moitié des cas environ, il est possible de reconnaître une transmission autosomique dominante, alors que les autres cas sont probablement la conséquence d'une nouvelle mutation.

La lésion cutanée la plus fréquente de la neurofibromatose est la tache café au lait. Elle se présente comme une macule plane, d'un brun uniforme, qui peut atteindre plusieurs centimètres de diamètre. Bien que des taches café au lait puissent être retrouvées chez près de 10% des sujets sains, la présence de six taches ou plus, d'un diamètre supérieur à 1,5 cm, est un critère du diagnostic de la neurofibromatose. A l'examen histologique, les taches café au lait sont caractérisées par la présence de macromélanosomes qui sont des granulations pigmentaires géantes retrouvées dans les mélanocytes et les kératinocytes.

Les neurofibromes sont des nodules tumoraux de consistance molle qui peuvent être sessiles ou

pédiculés. Ils ont un diamètre allant de quelques millimètres à plusieurs centimètres. Ils peuvent être isolés ou en petit nombre (Fig. 1), mais ils peuvent couvrir le corps par centaines. Les lésions ont une couleur chair, mais cependant les vaisseaux sanguins dilatés de certains neurofibromes peuvent leur conférer un aspect violacé.

Les neurofibromes peuvent être présents dès l'enfance, mais leur taille et leur nombre augmentent souvent à la puberté et à l'occasion des grossesses. Les estrogènes des contraceptifs oraux entraînent également une augmentation de leur volume. Au-delà de ces influences, le nombre de neurofibromes augmente habituellement pendant toute la vie.

Les neurofibromes plexiformes sont des tumeurs de plus grande taille et souvent plus profondément situées (Fig. 2). Ils peuvent être associés à une hypertrophie des os et des tissus mous voisins.

Les neurofibromes dégénèrent rarement en neurofibrosarcome. Cependant, une augmentation rapide de volume d'un neurofibrome plexiforme et la survenue de douleurs à son niveau doivent faire rechercher une transformation maligne. L'ablation de multiples petits neurofibromes cutanés peut être justifiée pour des motifs esthétiques, mais elle ne réduit probablement pas la fréquence de survenue des tumeurs malignes.

Les lentignes axillaires et inguinales sont de petites macules uniformément brunes qui sont l'un des critères du diagnostic de neurofibromatose. Elles sont observées chez environ 20% de ces patients.

De nombreuses complications neurologiques accompagnent la neurofibromatose, parmi lesquelles un déficit intellectuel et une macrocéphalie. Le développement de neurofibromes simples ou plexiformes dans des endroits spécifiques peut entraîner des troubles fonctionnels affectant

(1) Maître de Conférences, Chef de Laboratoire, (2) Assistant clinique, (3) Chargé de Cours adjoint, Chef de Laboratoire, (4) Chargé de Cours, Chef de Service, Service de Dermatopathologie, CHU du Sart Tilman, Liège.

le langage, l'audition et la vue. Diverses anomalies squelettiques peuvent se manifester, incluant une cyphoscoliose.

Les patients sans antécédents familiaux de neurofibromatose, mais qui ont de nombreuses taches café au lait sans autres signes cutanés évocateurs de la maladie peuvent susciter un problème diagnostique. La recherche de nodules de Lisch est alors utile. Ce sont des hamartomes iriens pigmentés présents chez plus de 90% des patients atteints de neurofibromatose de type I.

La neurofibromatose de type II est caractérisée par le développement de névromes des nerfs auditifs, mais sans nodules de Lisch et avec peu de lésions cutanées. Ce type est rapporté à une anomalie chromosomique différente du type I, transmise elle aussi sur le mode autosomique dominant. Il existe d'autres types de neurofibromatoses, dont le type V caractérisé par une distribution segmentaire de taches café au lait et de neurofibromes cutanés. Ce type de neurofibromatose ne comporte pas de nodules de Lisch et ne semble pas être transmise sur le mode dominant.

SCLÉROSE TUBÉREUSE DE BOURNEVILLE

La sclérose tubéreuse de Bourneville est un syndrome congénital réunissant des lésions cutanées caractéristiques et des signes neurologiques. L'acronyme Epiloia rappelle les caractéristiques cliniques exprimées en anglais : epilepsy (épilepsie), low intelligence (QI bas) et adenoma sebaceum (adénome sébacé). On ne connaît pas la fréquence exacte de cette maladie, car les cas ne sont pas toujours identifiés.

Une transmission autosomique dominante est retrouvée dans 25% des cas environ; les 75% restants semblent résulter de mutations nouvelles. Les mutations des gènes TSC1 et TSC2 présents sur le chromosome 9q34 sont responsables à parts égales de la pathologie. La plupart des patients présentent de discrètes macules hypopigmentées dès la naissance. Leur révélation nécessite souvent un examen en lumière ultraviolette. Ces lésions mesurent de 1 à 3 cm de grand axe, et parfois plus. Elles sont polygonales ou ont un aspect en feuille de frêne. Les macules siègent le plus souvent sur le tronc, mais elles peuvent affecter la tête et les membres. Les macules de plus petite taille, de 2 à 3 mm de diamètre sont appelées hypomélanose en confetti. Des fibromes périunguéraux et sous-unguéraux apparaissent souvent à la puberté.

Les lésions anciennement appelées «adénomes sébacés» sont caractéristiques de la sclérose

tubéreuse. Elles correspondent à des angiofibromes (hamartomes conjonctifs adventitiels) des joues et des sillons nasolabiaux. Elles sont riches en dendrocytes dermiques Facteur XIIIa positifs. La peau de chagrin est une autre manifestation caractéristique de la sclérose tubéreuse. Elle se présente comme un placard de couleur chair, correspondant à un hamartome conjonctif réticulaire développé au bas du dos dans la petite enfance. Les taches café au lait et les fibromes intrabuccaux font partie des autres caractéristiques cliniques. Les manifestations neurologiques du syndrome comportent les convulsions touchant plus de 80% des patients, et un retard intellectuel, présent dans près de 50% des cas. Les patients développent des tubérosités cérébrales, qui se calcifient, ainsi que diverses tumeurs peu fréquentes et des lésions hamartomateuses touchant divers organes.

INCONTINENTIA PIGMENTI

L'incontinentia pigmenti est un syndrome neurocutané congénital à transmission dominante typiquement liée au sexe. Elle est le plus souvent létale chez le fœtus masculin, et par conséquent presque tous les enfants atteints sont de sexe féminin. Les lésions cutanées vésiculo-bulleuses apparaissent *in utero* ou dans les semaines qui suivent la naissance. L'examen histologique identifie des vésicules intra-épidermiques riches en polynucléaires éosinophiles. Une hyperleucocytose et une hyperéosinophilie peuvent être présentes à ce stade précoce. Les lésions vésiculeuses précèdent souvent, de quelques semaines à quelques mois, des papules verruqueuses. Finalement, des macules pigmentées en forme de larges spirales et tourbillons affectent le tronc et les membres (Fig. 3). Ces lésions ne se développent pas toujours aux mêmes endroits que les lésions vésiculeuses ou verruqueuses. Chez certains nourrissons présentant des macules pigmentées à la naissance, les stades vésiculeux et verruqueux peuvent ne pas être apparents. Avec l'âge, les zones pigmentées peuvent s'éclaircir avant de disparaître.

Les signes neurologiques sont fréquents, incluant un déficit intellectuel, des convulsions, une paralysie spastique et une microcéphalie. Diverses anomalies oculaires peuvent exister comme un décollement de la rétine, une atrophie optique, une cataracte, un strabisme, un nystagmus, une uvéite, une chorioretinite, etc. Une alopecie cicatricielle peut se développer, ainsi que des anomalies neurologiques, des malformations du squelette et des anomalies dentaires.



Figure 1. Neurofibromes.



Figure 3. Incontinentia pigmenti.



Figure 2. Neurofibrome plexiforme.

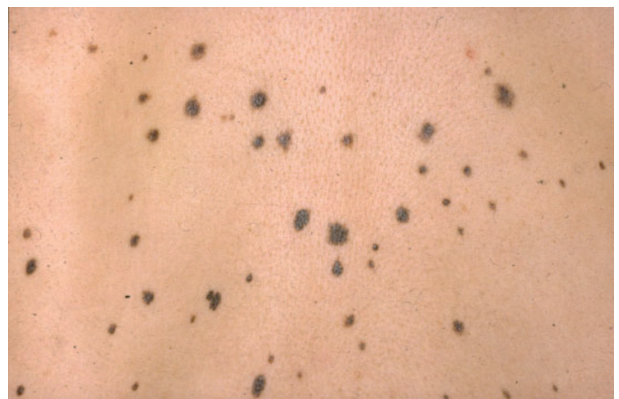


Figure 4. Multiples lentigos dans une mélanoblastose neuro-cutanée.

L'incontinentia pigmenti achromians, également appelée hypomélanose d'Ito, se caractérise par des spirales hypopigmentées qui ressemblent aux lésions hyperpigmentées de l'incontinentia pigmenti. A la naissance, chez le nourrisson ou le jeune enfant, des macules et des plages hypopigmentées linéaires curieuses apparaissent sur le tronc et les membres. Ces lésions hypopigmentées persistent toute la vie. Des symptômes neurologiques, à type de retard intellectuel et de convulsions, touchent près de la moitié des patients. Comme dans l'incontinentia pigmenti, les anomalies squelettiques et oculaires sont fréquentes.

MÉLANOBLASTOSE NEURO-CUTANÉE

La mélanoblastose neurocutanée est un syndrome rare dans lequel de nombreux naevi mélanocytaires cutanés congénitaux de grande taille, voire géants, sont associés à une pigmentation des leptoméniges. Cette maladie n'est pas héréditaire. Les naevi congénitaux peuvent être plans ou en relief à la naissance. Ils sont parfois accompagnés de lentigos multiples (Fig. 4). Avec l'âge surviennent des papules, des nodu-

les, des tumeurs ou des éléments verruqueux. Ils sont généralement velus et leur distribution peut suivre des dermatomes recouvrant le rachis, sans dépasser la ligne médiane. Les signes neurologiques apparaissent généralement au cours des trois premières années de vie. Ils sont la conséquence d'une hypertension intracrânienne et de la compression du cerveau ou de la moelle épinière. Bien que le mélanome leptoméningé primitif reste rare, la plupart des patients souffrant de ce syndrome en sont atteints. Des examens d'imagerie médicale devraient donc être réalisés chez les enfants présentant des naevi congénitaux géants du cuir chevelu ou des naevi de la ligne médiane postérieure. L'examen cytologique du liquide céphalorachidien est également utile pour établir le diagnostic.

La mélanoblastose neurocutanée est de mauvais pronostic, même chez les patients sans mélanome leptoméningé. Les patients peuvent souffrir d'une dysarthrie, d'une faiblesse musculaire, d'une paralysie, de convulsions, d'une exophtalmie due à la croissance d'une masse orbitaire ou de signes secondaires à la compression de nerfs crâniens.

NAEVOMATOSE BASOCELLULAIRE

Le syndrome des hamartomes basocellulaires, ou syndrome de Gorlin, est une affection héréditaire de transmission autosomique dominante, qui se caractérise par l'association de multiples carcinomes basocellulaires, de kystes des maxillaires et d'anomalies cérébrales et squelettiques.

Des carcinomes basocellulaires peuvent se développer dans la petite enfance et leur nombre peut continuer à augmenter pendant toute la vie, jusqu'à atteindre plusieurs centaines.

Les puits épidermiques palmaires sont un autre signe cutané retrouvé chez 5% environ des patients. Ils apparaissent souvent à la puberté et la taille des dépressions va d'une tête d'épingle à près de 3 mm de diamètre. Ces puits peuvent contenir des foyers microscopiques de carcinome basocellulaire.

Les kystes des maxillaires, qui sont souvent la manifestation inaugurale du syndrome, apparaissent au cours des dix premières années de vie. Si le syndrome est suspecté, la présence de kystes des maxillaires sur les radiographies permet de le confirmer. Ces kystes récidivent souvent après leur ablation. Des améloblastomes, équivalents buccaux des carcinomes basocellulaires, peuvent apparaître. Le développement d'un fibrosarcome du maxillaire est également possible.

La calcification lamellaire de la faux du cerveau et de la dure-mère sont des caractéristiques constantes du syndrome. Les autres anomalies neurologiques incluent un déficit intellectuel chez quelques patients, une agénésie du corps calleux et une hydrocéphalie congénitale. Plusieurs cas de méningiomes, des cataractes, des glaucomes, de même qu'une cécité due à un colobome ont été rapportés.

Les autres manifestations incluent un hypertélorisme, la saillie des crêtes sus-orbitaires et l'élargissement de la racine du nez, qui confèrent un faciès caractéristique. De nombreuses anomalies squelettiques peuvent compléter le tableau, en particulier des bosses frontales et bipariétales, une augmentation du périmètre crânien, une cyphoscoliose, un spina bifida, des côtes bifides, une soudure des bords de la selle turcique et un raccourcissement des quatrièmes métacarpiens. Certaines tumeurs comme des fibromes ovariens, des léiomyomes et des médulloblastomes ont été associées au syndrome. Des patients avec un médulloblastome traité par radiothérapie peuvent développer par la suite de multiples carcinomes basocellulaires sur la zone irradiée.

Le soleil et les divers types de rayonnements électromagnétiques peuvent augmenter le nombre des carcinomes basocellulaires, mais des tumeurs peuvent également apparaître en des endroits non exposés au soleil, par exemple les fesses. Tous les types de carcinomes basocellulaires peuvent survenir; ils peuvent devenir invasifs en entraînant des destructions étendues des tissus locaux. Des métastases de carcinomes basocellulaires ont été rapportées dans ce syndrome, mais elles sont rares. Les patients atteints du syndrome des hamartomes basocellulaires peuvent avoir une durée de vie normale, mais le développement des carcinomes basocellulaires et leur traitement sont susceptibles d'entraîner une défiguration progressive.

SYNDROME DE L'HAMARTOME ÉPIDERMIQUE

Le syndrome de l'hamartome épidermique (syndrome de Solomon et Fretzin) correspond à des malformations systémiques associées à des hamartomes épidermiques de grande taille. Les lésions épidermiques sont présentes à la naissance ou apparaissent dans la petite enfance. Les longues stries verruqueuses linéaires, pigmentées, affectant les membres (naevus unius lateris), ou les plaques spiralées, squameuses, recouvrant de grandes parties du tronc (ichtyosis hystrix) sont évocatrices de ce syndrome.

Les lésions cutanées peuvent parfois siéger dans un dermatome ou rester confinées à un hémicorps, sans dépasser la ligne médiane.

Les anomalies neurologiques sont nombreuses et concernent à peu près un tiers des patients atteints de ce syndrome. Les convulsions et le déficit intellectuel sont les plus fréquents. Les malformations des vaisseaux cérébraux, des astrocytomes malins, une atrophie corticale et l'hydrocéphalie sont des associations moins courantes.

Une cécité complique parfois l'atteinte oculaire. Un hamartome épidermique peut se développer sur la paupière ou la conjonctive, et l'on observe parfois un colobome palpébral, irien ou rétinien. L'atteinte du nerf optique peut entraîner une parésie oculomotrice ou un nystagmus. Les anomalies squelettiques font partie des observations les plus fréquentes chez ces patients. Il peut s'agir d'une cyphoscoliose, d'une hémihypertrophie, d'un raccourcissement des membres, d'anomalies vertébrales, de lésions ostéolytiques et de fractures. Des malformations rénales ont été décrites dans ce syndrome parmi lesquelles des reins en fer à cheval, un rein unique et des tumeurs rénales. Les malformations cardiovasculaires peuvent être à type de persistance du

canal artériel et de coarctation, ou d'hypoplasie de l'aorte.

CONCLUSION

Les neurocristopathies à manifestations cutanées sont variées dans leurs expressions cliniques. Un examen dermatologique précis est très utile dans l'établissement du diagnostic.

BIBLIOGRAPHIE

1. Piérard GE, Piérard-Franchimont C, Lapière ChM.— Mélanome malin et autres neurocristopathies. Introduction. *Rev Med Liège*, 1985, **40**, 799-800.
2. Willemaers V, Lizin VA, Quatresooz P, Piérard GE.— Quand l'incontinentia pigmenti défie un dogme. *Dermatol Actual*, 2006, **95**, 26-27.
3. Paquet P, Piérard GE.— Naevomatose basocellulaire et carcinome spinocellulaire. A propos d'un cas inhabituel. *Skin*, 2001, **4**, 17-19.
4. Nikkels AF, Piérard GE.— Une tumeur du cuir chevelu révélatrice d'une naevomatose basocellulaire. *Rev Med Liège*, 2002, **57**, 185-186.
5. Rodriguez-Martin M, Saez-Rodriguez M, Garcia-Bustinduy M, et al.— Simultaneous occurrence of neurofibromatosis type 5 and clustered incomplete tuberous sclerosis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2007, **21**, 1278-1280.
6. Has C, Danescu S, Volz A, et al.— Incontinentia pigmenti in a newborn with a novel nonsense mutation in the NEMO gene. *Br J Dermatol*, 2007, **156**, 392-393.
7. Cabrera H, Gomez ML, Garcia S.— Lipomatous melanocytic neviomatosis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2002, **16**, 377-379.
8. Fusco F, Fimiani G, Tadini G, et al.— Clinical diagnosis of incontinentia pigmenti in a cohort of male patients. *J Am Acad Dermatol*, 2007, **56**, 264-267.
9. Crawford AH, Herrera-Soto J.— Scoliosis associated with neurofibromatosis. *Orthop Clin North Am*, 2007, **38**, 553-562.
10. Ehrenreich M, Tarlow MM, Godlewska-Janusz E, Schwartz RA.— Incontinentia pigmenti (Bloch-Sulzberger syndrome) : a systemic disorder. *Cutis*, 2007, **79**, 355-362.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Dr P. Quatresooz, Service de Dermatopathologie, CHU du Sart Tilman, 4000 Liège, Belgique.
E-mail : pascale.quatresooz@chu.ulg.ac.be