

Cancer du sein associé à une neurofibromatose de type 1 : A propos d'un cas

[Breast cancer associated with neurofibromatosis type 1 : About a case]

Ayman Hachi¹, Rachid Frikh², Adil Chenana¹, Jaouad Kouach¹⁻³, Abdellah Babahabib¹, Moulay Elmehdi Elhassani¹, Driss Rahali Moussaoui¹⁻³, and Mohammed Dehayni¹⁻³

¹Service de gynécologie obstétrique, Hôpital militaire d'instruction Mohamed V, Rabat, Maroc

²Service de dermatologie, Hôpital militaire d'instruction Mohamed V, Rabat, Maroc

³Faculté de médecine et de pharmacie, université Mohamed V, Rabat, Maroc

Copyright © 2016 ISSR Journals. This is an open access article distributed under the **Creative Commons Attribution License**, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

ABSTRACT: The neurofibromatosis type 1 (NF1) or von Recklinghausen's disease is an autosomal dominant disease. The association of NF1 to breast cancer is unusual and rarely reported in literature. We report a case of this rare association. The discovery of breast cancer at a 51 years old patient in an advanced stage (T3N1M0), occasioned the appearance of dermatological lesions which are pathognomonic of neurofibromatosis. Monitoring of patients with neurofibromatosis type 1 seems justified to detect Early a possible association to breast cancer.

KEYWORDS: Neurofibromatosis type 1 ; Breast cancer.

RESUME: La neurofibromatose de type 1 (NF1) ou maladie de Von Recklinghausen est une maladie autosomique dominante. L'association de NF1 à un cancer du sein est inhabituelle et rarement rapportée dans la littérature. Nous rapportons une nouvelle observation de cette rare association. La découverte du cancer du sein chez notre patiente âgée de 51 ans à un stade tardif (T3N1M0), occasionnait la révélation de lésions dermatologiques pathognomonique de la neurofibromatose de type 1. La surveillance des patientes atteintes de neurofibromatose de type 1 semble justifiable, permettant de dépister précocement un éventuel cancer du sein associé.

MOTS-CLEFS: Neurofibromatose de type 1 ; Cancer du sein.

INTRODUCTION

La neurofibromatose de type 1 (NF1) ou maladie de Von Recklinghausen est une maladie autosomique dominante, ayant une incidence d'environ 1 sur 2500 et une prévalence de 1 sur 4000 [1]. Les patients atteints de NF1 sont à risque de développer de nombreuses manifestations systémiques d'ordre dermatologique, vasculaire, osseux et même cognitif, résultant de l'absence de neurofibromine [2]. La NF1 est associée à une fréquence de cancer plus que ne le voudrait le hasard tel que les cancers cérébraux, les neurosarcomes, les leucémies, les carcinomes thyroïdiens et les rhabdomyosarcomes [3]. L'association de NF1 à un cancer du sein est inhabituelle et rarement rapportée dans la littérature. Nous en rapportons une nouvelle observation de cette association.

OBSERVATION

Mme E.H.. âgée de 51 ans, célibataire, nulligeste, en péri-ménopause, sans antécédent personnel, ayant un père suivi pour neurofibromatose type 1 ou maladie de Von Recklinghausen, sans antécédent de cancer dans la famille. L'histoire de sa maladie remonte à 4 mois par la découverte d'une masse indolore du sein droit sans douleur ni écoulement mamelonnaire, sans signes inflammatoires en regard. La patiente n'a jamais consulté pour ses lésions dermatologiques, malgré son antécédent familial. L'examen à l'admission trouve une patiente en bon état général, l'examen dermatologique a objectivé deux masses exophytiques, polylobées développées au dépend des mamelons de 3 cm de diamètre hyperpigmentées qui existaient toujours, symétriques, de consistance élastique (**Figure N°1**), avec de multiples taches hyper pigmentées annulaires, diffuses, de 5mm de diamètre ont été noté, avec une densité importante au niveau de la région axillaire et du tronc sans confluence entre les deux régions (**Figure N° 2,3**). L'examen a objectivé également la présence de 4 taches café au lait, siégeant au niveau de l'abdomen et des flancs, de 2 à 4 cm de diamètre, ainsi que de multiples papulo-nodules de couleur chair, fibreuses de consistance élastique, mesurant 0,5 à 1 cm de diamètre, correspondant à des neurofibromes siégeant au niveau des flancs, de l'abdomen, des seins et des cuisses sans association à des neurofibromes plexiformes. L'examen sénologique retrouve à l'inspection, des seins asymétriques avec une voussure de 6 cm au niveau des quadrants externes du sein droit, associée à une rétraction mamelonnaire du même sein. L'examen ostéo-articulaire n'a pas objectivé des déformations. Les examens ophtalmologique et neurologique étaient sans particularité.

La palpation objective un empâtement rétro aréolaire allant vers les quadrants externes du sein droit, faisant 10cm, de caractère indolore, dure, mal limité et mobile par rapport aux 2 plans : superficiel et profond, avec une adénopathie axillaire homolatérale mobile, dure de 1cm de diamètre. L'examen du sein controlatéral et des aires ganglionnaires, axillaire controlatéral et sus claviculaires ne retrouve pas d'anomalies. Le reste de l'examen somatique était sans particularité.

La mammographie objective une opacité rétromamelonnaire droite s'étendant aux quadrants externes, dense, de contours flous, noyée dans la glande et renfermant des microcalcifications avec épaissement de la plaque aréolaire en regard (Figure N°3).

Le complément échographique de cette masse met en évidence une plage hypoéchogène, mal limitée, atténuante, s'invaginant dans les structures adjacentes, avec plusieurs adénopathies axillaires homolatérales dont la plus grande fait 1cm. Cette masse a été classé Birads 5 de l'ACR.

Une micobiopsie a été réalisé révélant un carcinome infiltrant de type non spécifique. Une radiographie de thorax, une échographie abdominale, un scanner cérébral et un fond d'œil ont été demandé dans le cadre du bilan d'extension et de sa neurofibromatose ainsi qu'un dosage de CA 15-3, revenant normales. Au terme de ce bilan la tumeur était classée T3N1M0.

Une mastectomie droite avec curage axillaire droit ont été réalisés, les suites postopératoires étaient simples. L'examen anatomopathologique de la pièce opératoire retrouve un carcinome canalaire de type non spécifique de 8cm de grand axe, de grade 2 de la classification de Scarff-Bloom-Richardson avec invasion de la plaque aréolaire. Le curage axillaire droit objective 3ganglions métastatiques sur 11 ganglions prélevés et à l'Immunohistochimie de la tumeur les récepteurs hormonaux d'œstrogène et de progestérone sont positifs, le test HER positif et le Ki 67 est estimé à 15 pour cent. La patiente a bénéficié par la suite d'une radio-chimiothérapie adjuvante, avec bonne évolution.

DISCUSSION

L'association de NF1 à un cancer du sein est retrouvée de façon inconstante dans la littérature. En effet, cette association est inhabituelle au cours de la NF1, d'autres cancers sont beaucoup plus rapportés tels que des tumeurs malignes des gaines nerveuses, les glioblastomes, les leucémies, les rhabdomyosarcomes, les phéochromocytomes et les ostéosarcomes [4]. On outre Ceccaroni M et al, ont décrit en 2002 une forme familiale de cancer du sein associée à une NF1 [5]. Cette relation est aussi argumentée par la prévalence accrue des néoplasies due aux modifications génétiques au cours de la NF1.

En effet, le gène de la NF1 code pour la synthèse de la neurofibromine qui est une protéine intervenant grâce à sa partie fonctionnelle (appelée GTPase Activating Protein) dans le contrôle de la différenciation et de la prolifération cellulaire. La mutation de ce gène entraîne une perte de son activité aboutissant à une prolifération cellulaire anarchique. [6]. D'autre part, il y a une grande susceptibilité de mutation du gène BRCA1 chez les patients atteints de NF1. En effet les gènes de BRCA1 et de la NF1 sont localisés au bras long du chromosome 17 et sont situés respectivement au loci 17q12-21 et 17q11-2.[7]

Ainsi, une mutation concomitante des 2 gènes est très probable, ce qui pourrait conférer un caractère héréditaire à cette association [5], avec un risque accru de développement d'autres cancers attribués à la mutation de BRCA1 tel que le cancer de l'ovaire, de l'estomac et du colon [7,8]. Un cancer mammaire bilatéral était également rapporté en association à une NF1 [9].

Pour notre patiente, la méconnaissance de la neurofibromatose a conduit à un diagnostic tardif du cancer du sein, avec un risque élevé de morbidité et mortalité, en conséquence de sa prise en charge à un stade avancé.

CONCLUSION

La neurofibromatose est une affection de pronostic généralement bénin. Cependant, l'incidence du cancer du sein est en augmentation, surtout chez les patientes, ayant des facteurs de risque qui sont de plus en plus fréquents, comme la neurofibromatose, justifiant un dépistage systématique chez ces patientes afin de mettre en évidence de façon précoce une association entre ces deux maladies et ainsi entamer une prise en charge adéquate.

REFERENCES

- [1] Evans DG, Howard E, Giblin C, Clancy T, Spencer H, Huson SM, Lalloo F. Birth incidence and prevalence of tumor-prone syndromes: Estimates from a UK family genetic register service. *Am J Med Genet A*. 2010; 152A:327–332. [PubMed: 20082463]
- [2] Montani D, Coulet F, Girerd B, Eyries M, Bergot E, Mal H, Biondi G, Dromer C, Hugues T, Marquette C, O'Connell C, O'Callaghan DS, Savale L, Jais X, Dorfmueller P, Begueret H, Bertoletti L, Sitbon O, Bellanne-Chantelot C, Zalcman G, Simonneau G, Humbert M, Soubrier F. Pulmonary hypertension in patients with neurofibromatosis type I. *Medicine (Baltimore)*. 2011; 90:201–211. [PubMed: 21512413]
- [3] Pinson S, Créange A, Barbarot S, et al. Neurofibromatose 1 : recommandations pour la prise en charge. *Ann Dermatol Venereol* 2001; 128: 567-75.
- [4] Sharif S, Moran A, Huson SM, et al. Women with neurofibromatosis 1 are at a moderately increased risk of developing breast cancer and should be considered for early screening. *J Med Genet* 2007; 44: 481-4.
- [5] Ceccaroni M, Genuardi M, Legge F, et al. BRCA1-Related Malignancies in a Family Presenting with von Recklinghausen's Gynecologic. *Oncology* 2002; 86: 375-8.
- [6] Riccardi VM. Neurofibromatosis type 1 is a disorder of dysplasia: The importance of distinguishing features, consequences, and complications. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2010; 88:9–14. [PubMed: 19691086]
- [7] Vahteristo P, Eerola H, Tamminen A, Blomquist C, Nevanlinna H. A probability model for predicting BRCA 1 and BRCA 2 mutations in breast and breast-ovarian cancer families. *Br J Cancer* 2001;84:704–8.
- [8] Brems H, Beert E, de Ravel T, et al. Mechanisms in the pathogenesis of malignant tumours in neurofibromatosis type 1. *Lancet Oncol* 2009; 10: 508-15.
- [9] Alamsamimi M, Mirkheshti N, Mohajery MR, et al. Bilateral invasive ductal carcinoma in a woman with neurofibromatosis type 1. *Arch Iran Med* 2009; 12: 412-4.

ANNEXES



Figure 1 : Masses exophytiques, polylobées développées au dépend des mamelons



Figure 2 : Taches hyper pigmentées annulaires de la région axillaire



Figure 3 : Taches hyper pigmentées annulaires diffuses du tronc



Figure 4 : une opacité rétromamelonnaire des quadrants externes, floue, noyée dans la glande et renfermant des microcalcifications avec épaissement de la plaque aréolaire en regard