



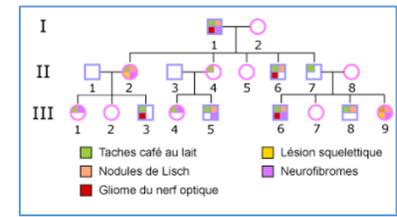
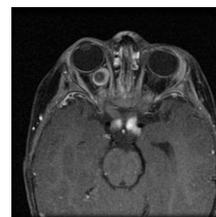
NEUROFIBROMATOSE DE TYPE 1

Journée POHO

24/11/2023

Dr Séverine AUDEBERT

Génétique CHU Brest



- 1882, Von Recklinghausen
- **1/3000** individus
- Expressivité très variable
- Développement de lésions hamartomateuses
- Critères diagnostiques cliniques et génétique
- Maladie évolutive
- Prédominance des formes modérées

Critères cliniques

Critères dg révisés en 2021

A. En l'absence de parent atteint de NF1, le diagnostic de NF1 est posé chez un individu lorsqu'au moins deux critères sont présents parmi les suivants :

- Au moins 6 **TCL**
- Des **lentignes** dans les plis axillaires et/ou inguinaux.
- Au moins deux **neurofibromes** quel qu'en soit le type, ou un neurofibrome plexiforme.
- Un **gliome des voies optiques**.
- au moins deux **nodules de Lisch** ou au moins deux anomalies **choroïdiennes**
- Une **lésion osseuse** identifiée parmi les suivantes : dysplasie du sphénoïde, courbure antérolatérale du tibia ou pseudarthrose d'un os long.
- Un **variant pathogène hétérozygote du gène *NF1***, avec une fraction allélique de 50% dans un tissu apparemment normal tels que les globules blancs

B. Chez un enfant qui présente un parent répondant aux critères diagnostiques de NF1 spécifiés en A, la présence d'au moins un critère de A permet de poser le diagnostic de NF1.

Taches café au lait

- Ovalaire
- Limites nettes
- Nombre:
 - À partir de 6 > 5mm avant puberté / 15 mm après
 - **75% de risque de NF1**

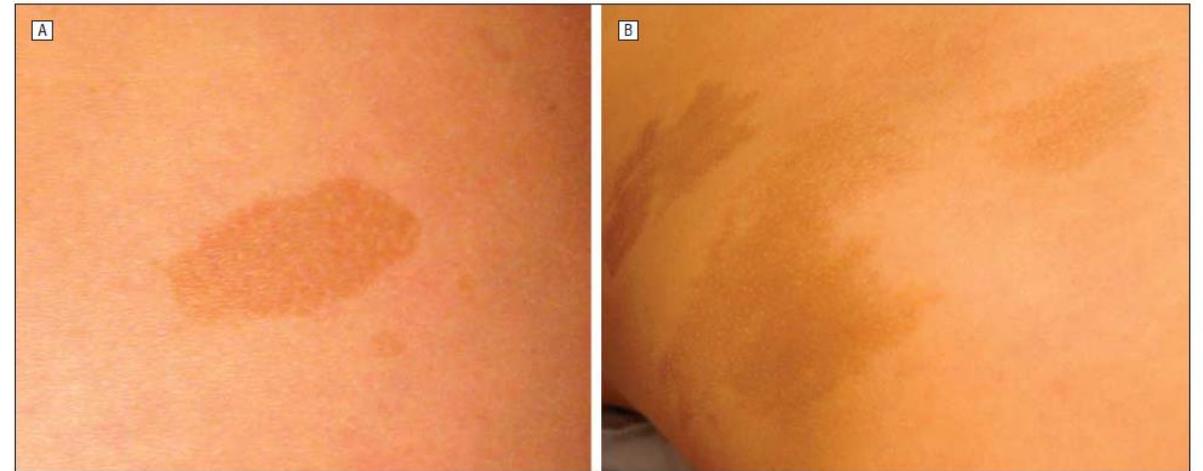


Figure 1. Examples of a "typical" café au lait macule (CALM) with homogeneous pigmentation and regular borders (A) and an "atypical" CALM with irregular borders (B).

Predictive Value of Café au Lait Macules
at Initial Consultation in the Diagnosis
of Neurofibromatosis Type 1

Kara S. Nunley, MD; Feng Gao, MD, PhD; Anne C. Albers, RN, MSN; Susan J. Bayliss, MD; David H. Gutmann, MD, PhD



Predicting neurofibromatosis type 1 risk among children with isolated café-au-lait macules



Shay Ben-Shachar, MD,^{a,d} Tom Dubov, BSc,^d Hagit Toledano-Alhadeef, MD,^{a,b,d} Jacob Mashiah, MD,^{c,d} Eli Sprecher, MD, PhD,^{c,d} Shlomi Constantini, MD, MSc,^{a,d} Moshe Leshno, MD, PhD,^d and Ludwine M. Messiaen, PhD^c

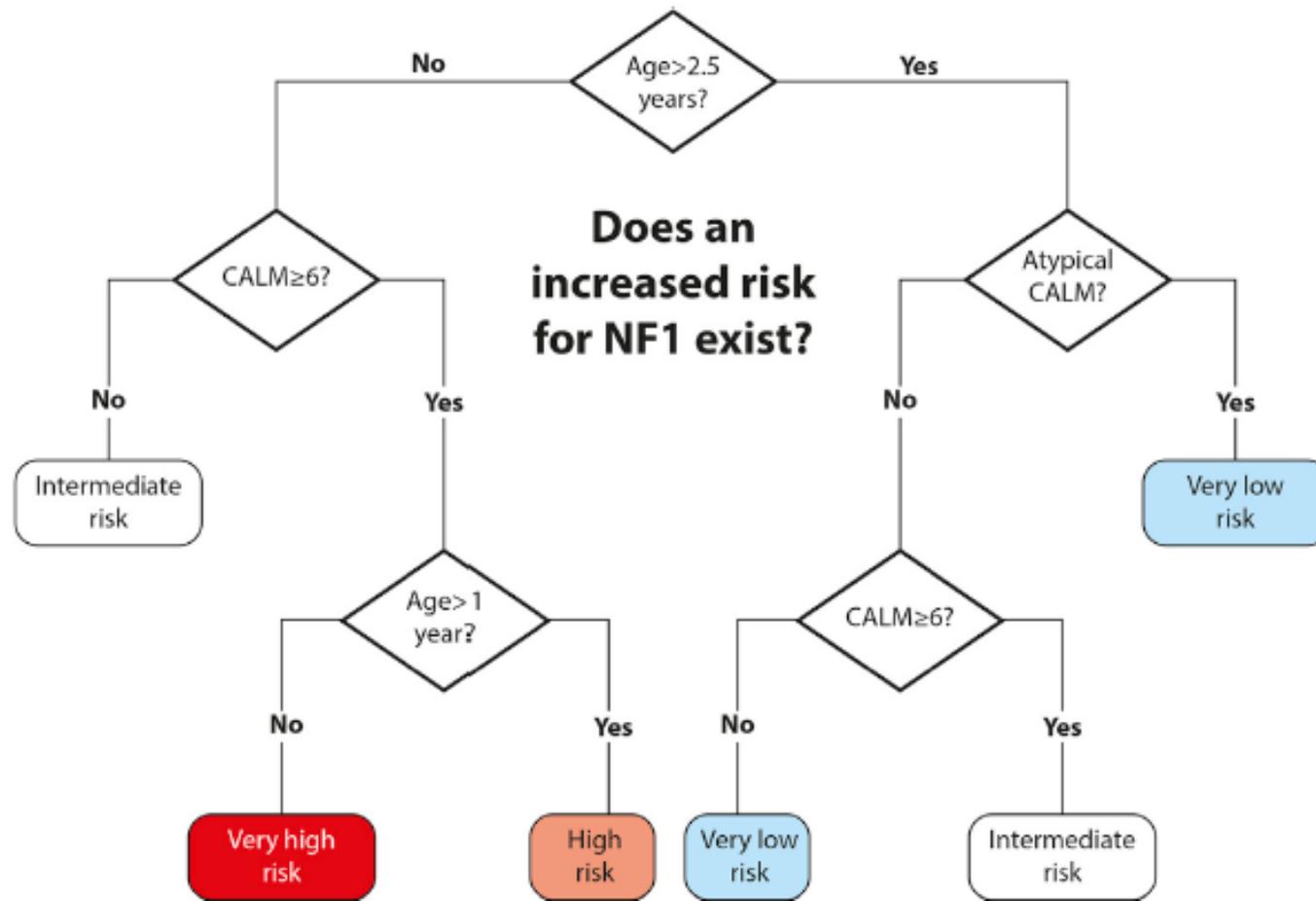


Fig 2. Modified algorithm for detecting risk of neurofibromatosis 1 (NF1) among individuals with isolated café-au-lait macules (CALMs) based on clinical parameters.

Lentigines

TCL de petite taille (1 à 3 mm de diamètre)

avec prédilection plis axillaires:
spécificité plus grande

Rares avant 2 ans,
80% après 6 ans.



Autres signes dermatologiques évocateurs

Hamartome anémique



Xanthogranulome juvénile

Association aux leucémies
myélomonocytaires débattue



Neurofibromes

- 3 types:

- Superficiels ou cutanés: 95%
- Sous-cutanés ou nodulaires: 20%
- Plexiformes: 20-26%

Neurofibrome (dilatation fusiforme segmentaire centrée sur le tronc nerveux)



Neurofibrome plexiforme (dilatations variables sur un segment long du tronc nerveux)



- **tumeurs bénignes** développées dans et le long **des nerfs et des gaines** nerveuses périphériques
- composés de cellules de Schwann (jusqu'à 80%), de fibroblastes, de cellules périneurales, de mastocytes et d'axones reposant au sein d'une matrice extracellulaire riche en collagène

Neurofibromes superficiels ou cutanés

- tumeurs molles, mobiles, de couleur chair ou violacée.
- à la puberté.
- préjudice esthétique peut être majeur



Neurofibromes sous-cutanés

20% des adultes NF1.

- vers l'adolescence
- nodules bombant sous la peau, isolés ou groupés en chapelet.
- sensibles voire douloureux,
- paresthésies
- **NF internes :**
 - associés à un phénotype à risque.
 - forme de localisation profonde (paraspinale principalement) de moins bon pronostic.



Neurofibromes plexiformes

- 20 à 26% des patients
- lésions congénitales évoluant avec le temps
- pigmentation brune ou rosée, hypertrichose et texture molle, « fripée ».
- s'accompagnent souvent de dysplasie à la fois cutanée, musculaire et également osseuse



Neurofibromes nodulaires internes et les NF plexiformes

- risque de **préjudice fonctionnel**: douleurs et syndrome déficitaire pouvant survenir dès l'adolescence (compression médullaire, dyspnée, torticolis, ...)
- risque de **transformation maligne** à évaluer à la fois cliniquement et radiologiquement (IRM, TEP)

GVO

Astrocytome pilocytaire de bas grade, faible potentiel de malignité

Fréquence : 15 à 20 % des enfants NF1 (séries hospitalières)

Âge médian de découverte : 4 ans

Symptomatique

Baisse acuité visuelle

Amputation du CV

Altération de la vision des couleurs

Puberté précoce

Exceptionnellement HTIC

Dépistage :

Pas d'IRM systématique mais parfois réalisé en cas d'examen OPH difficile

Jusqu'à l'âge de 6 ans, tous les 6 mois

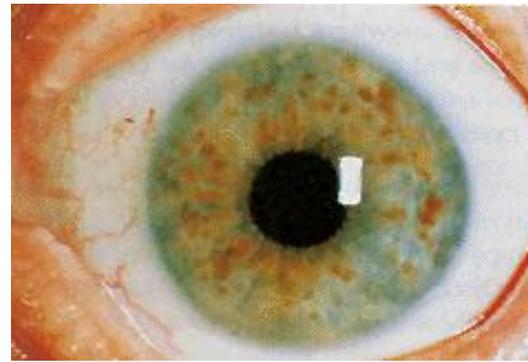
De 6 ans à la puberté, tous les ans

De la puberté jusqu'à 18 ans : tous les 2 ans

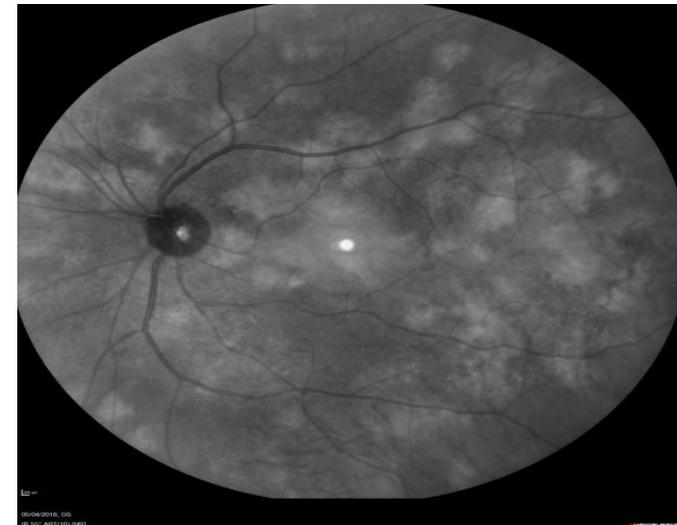
Chez l'adulte, consultation tous les 4 ans



Signes ophtalmo



- Nodules de Lisch
 - hamartomes iriens, pas de trouble de la fonction visuelle
 - Nécessite examen lampe à fente
 - Chez la majorité des adultes atteints
 - Taille et nb augmentent avec l'âge
 - Quasi pathognomonique
- Taches choroidiennes dite de Yasunari
 - Hyporeflective
 - Visible en imagerie infra rouge du fond d'oeil



Manifestations orthopédiques

- Dysplasie osseuse et pseudarthrose des os longs
 - 7,2 % des enfants
 - Tibia ++
 - Courbure d'un membre, pseudarthrose secondaire suite à une fracture pathologique
 - Ttt chir, attelle.
- Dysplasie des sphénoïdes
- Scoliose, dysplasies vertébrales
 - Scoliose 10-28 %, dès la petite enfance
 - Dysplasies vertébrales 70 % des patients NF1 à l'IRM du rachis
 - Kiné, corset, chirurgie pour les formes d'évolution rapide ou les déformations sévères



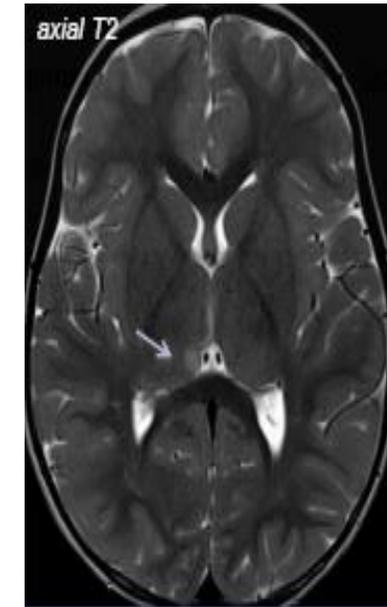
OBNI : Nouveau critère diagnostique ?

- Chez 63,2-89 % des patients
- Dans l'ensemble du cerveau
- préférentiellement au niveau des noyaux gris, de la substance blanche cérébelleuse et du tronc cérébral.
- Hypersignaux T2 de la substance blanche vacuolisée ou lésions hamartomateuses. se différencient des processus expansifs par l'absence d'effet de masse et de prise de contraste.
- Disparaissent en grande partie à l'âge adulte
- Intérêt de l'IRM pour l'approche diagnostic ?
- Possiblement associés au risque de survenue du GVO, des problèmes de langage ???

OBNI
cérébelleux



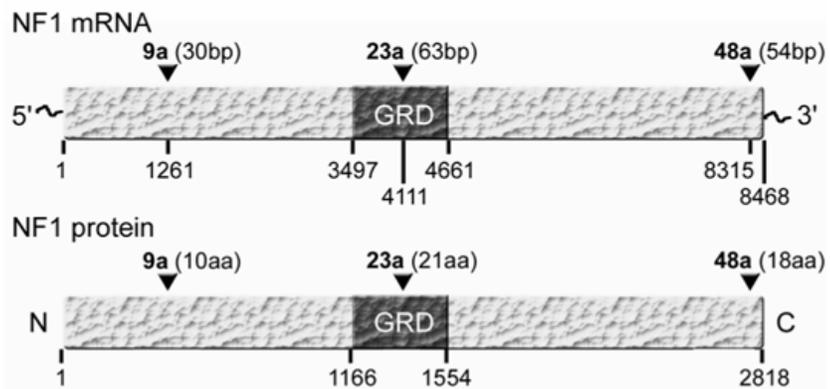
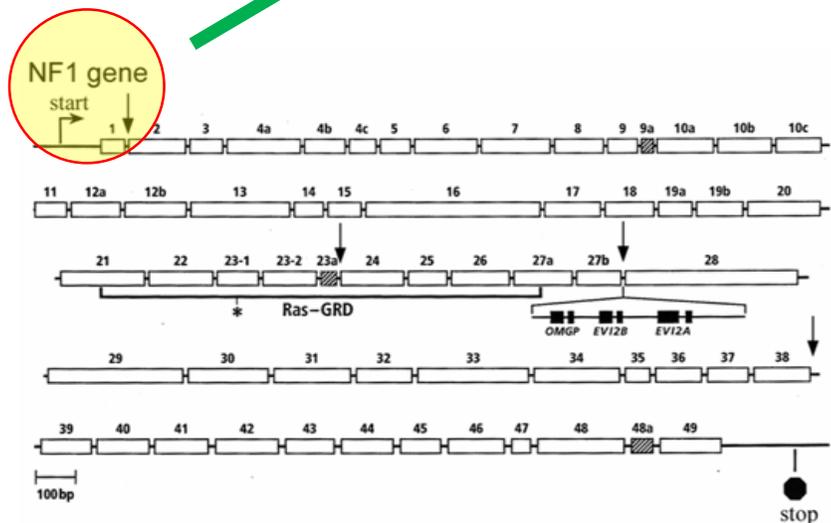
OBNI
thalamique



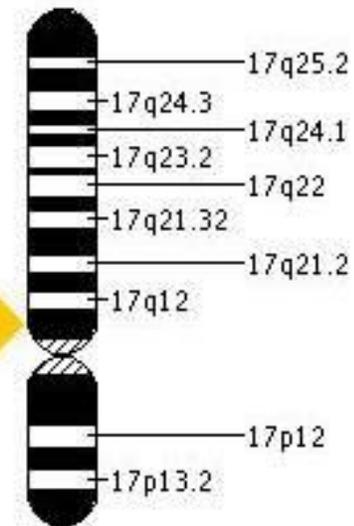
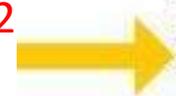
Données génétiques

Génétique : gène NF1

code pour la **neurofibromine**
Gène suppresseur de tumeur



17q11.2



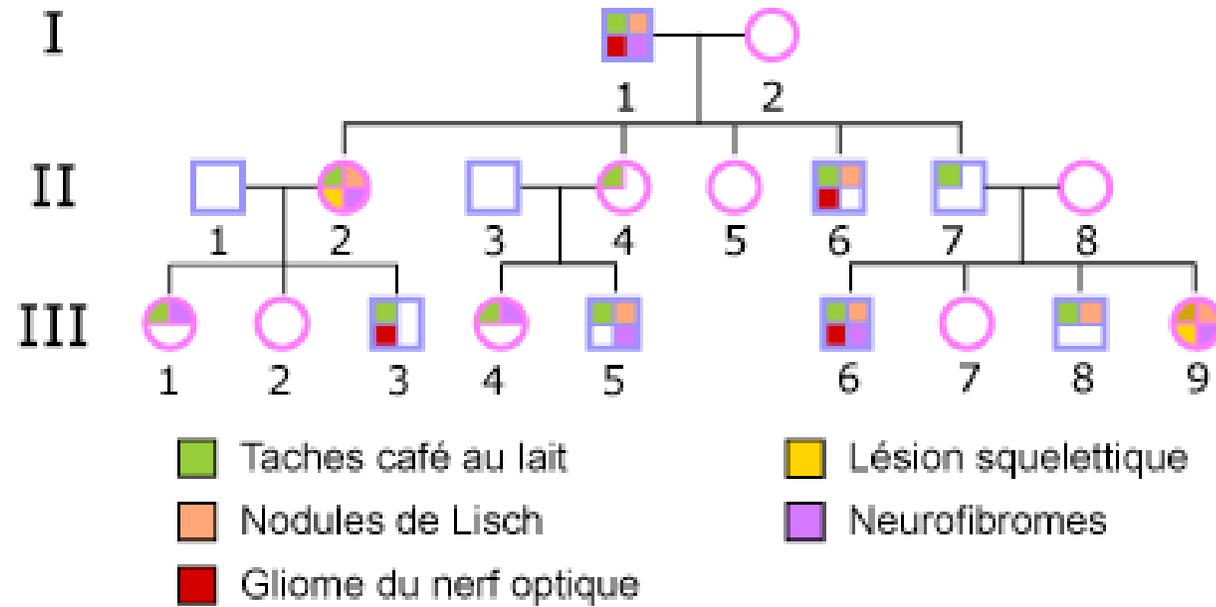
60 exons
350 kb

Expression ubiquitaire de l'ARNm

Indications du test génétique

- Test **diagnostique** :
 - 95 % de mutation identifiée
 - Phénotype inhabituel, incomplet
 - Nouveau critère retenu, révision des critères dg NF1 en 2021
- Diagnostic **pré-symptomatique**
- **Pronostic** : corrélation génotype-phénotype pauvre à l'heure actuelle
- **Anténatal**
 - Diagnostic prénatal : 20 DPN/an
 - DPI
- Rq :
 - mosaïques : NF1 segmentaire de forme pauci symptomatique
 - Panel de gènes, information du patient
 - Peu de corrélation

Transmission autosomique dominante



- **Notion**

- expressivité variable
- pénétrance complète à l'âge de 8 ans.

Biologie moléculaire

- 50 % des mutations sont de novo
- Près de 3500 mutations : « 1 famille, 1 mutation ». La majorité sont des mutations tronquantes avec perte de fonction.
- Taux de détection : $\approx 95\%$
- Corrélation génotype/phénotype assez pauvre

Forme mosaïque

- prévalence: 1/36000 à 40000
- Phénotype modéré souvent cutané, peu d'autres manifestations
- Risque carcinologique faible
- NF1 classique pour descendance : risque entre 2,5 et 6,4 %
- Patients surveillés comme des patients avec NF1 classique
- Test génétique : sang, peau



Syndrome de Legius

- Diagnostic différentiel NF1
- SPRED1
- Signes cliniques:
 - Multiples TCL +/- Lentigines des plis
 - Macrocéphalie
 - Lipome
 - Difficultés d'apprentissage/déficience intellectuelle
 - **sans** neurofibrome, nodules de Lisch, gliome des VO, anomalies osseuses, tumeurs des gaines nerveuses périphériques

ORIGINAL CONTRIBUTION

Clinical and Mutational Spectrum of Neurofibromatosis Type 1–like Syndrome

Ludwine Messiaen, PhD
Suxia Yao, MD
Hilde Brems, MS
Tom Callens, BSc
Achara Sathienkijanchai, MD
Ellen Denayer, MD
Emily Spencer, BSc
Pamela Arn, MD
Dusica Babovic-Vuksanovic, MD
Carolyn Bay, MD
Gary Bobele, MD
Bruce H. Cohen, MD
Luis Escobar, MD
Deborah Eumpu, MS
Theresa Grebe, MD
Robert Greenstein, MD
Rachel Hachen, MD
Mira Irons, MD
David Kromm, MD
Edmond Lemire, MD, PhD
Kathleen Leppig, MD
Cynthia Lim, MS
Marie McDonald, MD
Vinodh Narayanan, MD
Amy Pearn, MS
Robert Pedersen, MD
Berkley Powell, MD
Lawrence R. Shapiro, MD
David Skidmore, MD
David Tegyay, DO
Heidi Thiese, MS
Elaine H. Zackai, MD
Raymon Vijzelaar, MSc
Koji Taniguchi, MD, PhD
Toranoshi Ayada, MD, PhD
Fuyuki Okamoto, BSc
Akiko Yoshimura, PhD
Annabel Parret, PhD
Bruce Korf, MD, PhD
Eric Legius, MD, PhD

See also p 2150 and Patient Page.

Context Autosomal dominant inactivating sprouty-related EVH1 domain-containing protein 1 (*SPRED1*) mutations have recently been described in individuals presenting mainly with café au lait macules (CALMs), axillary freckling, and macrocephaly. The extent of the clinical spectrum of this new disorder needs further delineation.

Objective To determine the frequency, mutational spectrum, and phenotype of neurofibromatosis type 1–like syndrome (NFLS) in a large cohort of patients.

Design, Setting, and Participants In a cross-sectional study, 22 unrelated probands carrying a *SPRED1* loss-of-function (LOF) mutation identified through clinical testing participated with their families in a genotype-phenotype study (2007–2008). In a second cross-sectional study, 1318 unrelated anonymous samples collected in 2003–2007 from patients with a broad range of signs typically found in neurofibromatosis type 1 (NF1) but no detectable *NF1* germline mutation underwent *SPRED1* mutation analysis.

Main Outcome Measures Comparison of aggregated clinical features in patients with or without a *SPRED1* or *NF1* mutation. Functional assays were used to evaluate the pathogenicity of missense mutations.

Results Among 40 *SPRED1* LOF-positive individuals from the clinical cohort, 20 (50%; 95% confidence interval [CI], 34%–66%) fulfilled National Institutes of Health (NIH) NF1 diagnostic criteria based on the presence of more than 5 CALMs with or without freckling or an NF1-compatible family history. None of the 40 *SPRED1* LOF-positive individuals (0%; 95% CI, 0%–7%) had discrete cutaneous or plexiform neurofibromas, typical NF1 osseous lesions, or symptomatic optic pathway gliomas. In the anonymous cohort of 1318 individuals, 34 different *SPRED1* mutations in 43 probands were identified: 26 pathogenic mutations in 33 probands and 8 probable nonpathogenic missense or silent mutations in 10 probands. Of 94 probands with familial CALMs with or without freckling and no other NF1 features, 69 (73%; 95% CI, 63%–80%) had an *NF1* mutation and 18 (19%; 95% CI, 12%–29%) had a pathogenic *SPRED1* mutation. In the anonymous cohort, 1.9% (95% CI, 1.2%–2.9%) of individuals with the clinical diagnosis of NF1 according to the NIH criteria had NFLS.

Conclusions A high *SPRED1* mutation detection rate was found in *NF1* mutation-negative families with an autosomal dominant phenotype of CALMs with or without freckling and no other NF1 features. Among individuals in this study, NFLS was not associated with the peripheral and central nervous system tumors seen in NF1.

JAMA. 2009;302(19):2111–2118.

www.jama.com

NEUROFIBROMATOSIS TYPE 1 (NF1) (Online Mendelian Inheritance in Man [OMIM] 162200), an autosomal dominant disorder affecting approximately 1 in 3000 individuals worldwide,^{1,2} results from inactivating mutations in the *NF1* tumor suppressor encoding neurofibromin. Neurofibromatosis type 1 is characterized by multiple café au lait macules (CALMs), skin-fold freckling, iris Lisch nodules, and tumors of the nervous system such

as optic pathway gliomas, astrocytomas, neurofibromas, and malignant peripheral nerve sheath tumors. Other frequently observed features are specific bone abnormalities, short stature, macrocephaly, and learning problems.

The NF1 diagnostic criteria were established at the National Institutes of

Health.

Author Affiliations are listed at the end of this article.
Corresponding Author: Ludwine Messiaen, PhD, Medical Genomics Laboratory, Department of Genetics, University of Alabama at Birmingham, 720 20th St S, Birmingham, AL 35294 (messiaen@genetics.uab.edu).

Complications

Justifie une surveillance à vie

Complications neurologiques

- Troubles des apprentissages : chez 46 % des enfants
 - **Profil neuropsych** assez caractéristique
 - Les troubles cognitifs peuvent **perdurer à l'âge adulte**
 - **La déficience intellectuelle est rare (6 %)**
- **Céphalées (60 %)**
- Hydrocéphalies
- Compression médullaire
- **Neuropathies périphériques** sensibles axonales ou démyélinisantes
 - En lien avec NF multiples, ss-cut et TMGNP
- **Épilepsie** : moins de 7 % des patients NF1 mais plus fréquent que dans la population générale.
 - Crises partielles lésion du SNC

Risque carcinologique

- Espérance de vie diminuée de **10-15** ans en moyenne
- Risque d'une pathologie carcinologique : 20 %
- Spectre : TMGN, hémopathie, tumeurs SNC, phéo, ...
- Le phénotype dit « à risque » se définit comme suit :
 - la présence de ≥ 10 NF souscutanés
 - ou la présence d'au moins un NF interne (90, 93, 115).
- Ces patients présentent un risque significatif de développer une TMGNP

Tous confondus	20%
Tumeurs malignes des gaines nerveuses	2-13%
Phéochromocytome	0,1-15%
Tumeur carcinoïde	<0,01%
Leucémies aiguës et chroniques	<1
Lymphomes non hodgkiniens	<0,01%
GIST	
Tumeurs cérébrales : GVO, astrocytome pilocytique et pylomyxoïde, glioblastome	0,7-3,9%

Tumeurs malignes des gaines nerveuses périphériques

TMGNP

Sarcome des tissus mous, neurofibrome plexiforme profond, interne

Risque de développer une TMGNP 8-16% au cours de la vie

Survenue : 20-35 ans

Facteurs de risque

Survie à 5 ans : entre 34 et 60 %

Critères de suspicion :

- cliniques: Augmentation rapide de taille, Déficit neurologique, Douleur
- Imagerie : IRM , TEP, TEP/IRM

RCP sarcome : ttt chir , chimio et radiothérapie

Dépistage : IRM corps entier pour patients avec plus de 10 NF sous cutanés ou au moins un NF interne pour localiser, voir si transformation

Cancer du sein

Table 1. Age-standardised^a risk (with 95% confidence interval) of breast cancer in women with NF1 and in the female population in the United Kingdom by age group

Age in years	No. of cases of breast cancer in the NF1 cohort	Relative risk (95% CI)	Absolute risk per year in women in the United Kingdom ^b	Estimated absolute risk per year in women with NF1 ^c
30-39	7	6.5 (2.6-13.5)	1 in 2337	1 in 359 (173, 899)
40-49	17	4.4 (2.5-7.0)	1 in 603	1 in 137 (86, 241)
50-59	17	2.6 (1.5-4.2)	1 in 363	1 in 140 (86, 242)
60-69	12	1.9 (1.0-3.3)	1 in 267	1 in 140 (81, 267)
70-79	3	0.8 (0.2-2.2)	1 in 285	1 in 356 (130, 1425)

Abbreviations: CI = confidence interval; NF1 = neurofibromatosis type 1.

^aStandardised for age in 5-year groups within each 10-year age group.

^bOn the basis of data from Cancer Research UK, 2014.

^cOn the basis of the point estimate, and limits of the confidence interval, in the third column in the table and the CRUK data in the fourth column.

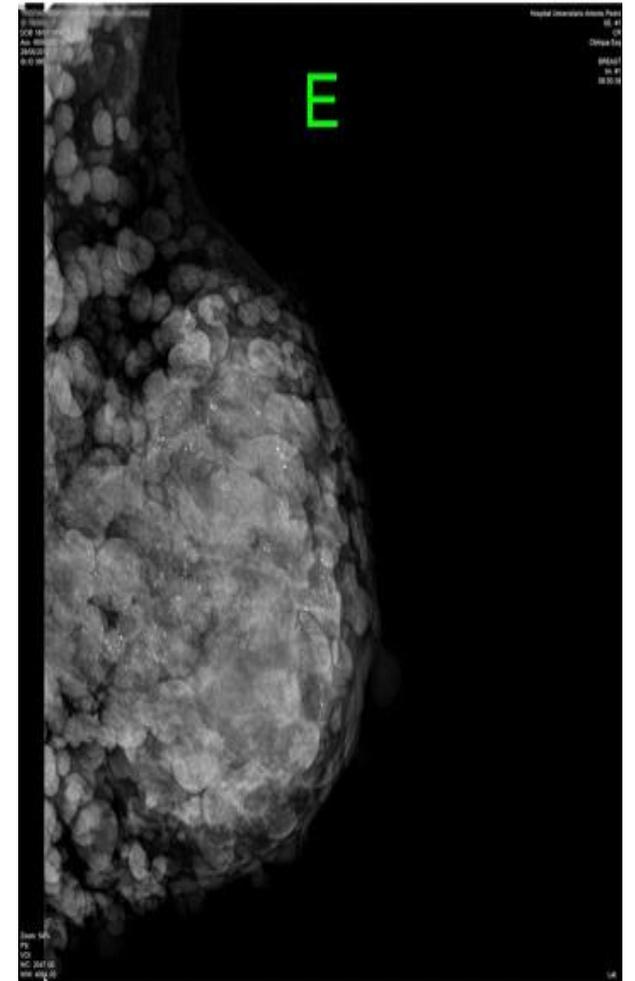
Br J Cancer. 2015 Apr 28;112(9):1546-8

- Les jeunes femmes NF1 ont un risque élevé de cancer du sein
- Si 1 cancer du sein, risque augmenté de 2^{ème} cancer du sein
- 10 à 15 % sont TN
- Surveillance type très haut risque : IRM et écho

British Journal of Cancer (2006) 95,
233-238

BMC Cancer 2015 Mar 26;15:183

J Med Genet 2007 ; 44 :8 481-484



Complications endocrinologiques

- Puberté :

- Puberté tardive: 20 à 30%
- Puberté précoce: 2,4 à 3,2% cf GVO
- 17,9%-44,8%: petite stature cf puberté précoce ou déficit en GH
- NEM possible chez les patients NF1
 - phéochromocytome (1% des NF1, évocateur d'une NEM2)
 - malformations du squelette (scoliose, pectus excavatum) :NEM 2.
 - lentigines (NEM1)

- Phéochromocytome

- Incidence faible entre 0,1 et 5,7 %
- MAIS chez sujet NF1 hypertendu : incidence de 20 à 50 %!
- Lésion le plus souvent bénigne
- Quand catécholamines hypersecrétées : crise d'HTA possible
- Dans 10 % des cas, le phéo peut être malin
- Education +++: palpitations, sueurs

Complications vasculaires

- HTA :
 - Prévalence élevée:
 - 16 à 21% enfants
 - 61% des adultes
 - Phéochromocytome
 - Dysplasie vasculaire:
 - sténose artère rénale?
 - Manifestations hémorragiques

Particularités pendant la grossesse

- Complications maternelles :
 - Évolution de la NF1 :
 - Apparition de NF
 - Croissance des NF
 - Complications vasculaires (anévrisme, amincissement pariétal)
 - Apparition de cancers
 - Complications obstétricales
 - HTA et prééclampsie
 - Risque hémorragique
 - Péridurale déconseillée si NF en regard de la zone de ponction
- Complications foétales : RCIU, prématuré
- DPN, IMG, DPI, DPNI



Traitements

Possibilités et perspectives thérapeutiques

- Chirurgie
 - des neurofibromes plexiformes. Chez l'enfant : plus précoce, lésion plus petite ? Risque hémorragique ++
 - Laser CO2 ou chirurgie des NF superficiels
 - Chirurgie des NF sous cutanés symptomatiques
- Méthylphénidate
- Centre de la douleur, prise en charge sociale
- Ttt anticancéreux
- Inhibiteurs de MEK : neurofibrome plexiforme ou interne **inopérable symptomatique** , GVO
 - mutations de la neurofibromine, entraînent une surexpression de la voie des MAP-kinase par dérégulation de RAS et donc avaient un rôle pro-oncogène
 - toxicité gastrointestinale, augmentation asymptote des CPK, paronychie rash acnéiforme, décollement de rétine

En pratique!

enfant

- Dépistage des troubles des apprentissages
- Dépistage du gliome des voies optiques
- Puberté
- Dépistage scoliose
- Mesure PA

adulte

- Dépistage des cancers:
 - Tumeur maligne gaine nerveuse
 - Sein...
- Mesure PA
- Prise en charge neurofibromes: laser, chirurgie
- Grossesse