

ASPECTS CLINIQUE ET SCANNOGRAPHIQUE DE 29 OBSERVATIONS DE PHACOMATOSES EN GUINÉE

A. CISSÉ, A.F. CISSÉ, A. TOURÉ, I. S. SOUARÉ, H. BAH, S. KOUROUMA, B. CISSÉ, M. KOULIBALY, Y. MOREL, M.M. DIABY, S. KONÉ, M.L. KA BA, M. DOUKOURÉ

Med Trop 2006; 66 : 247-251

RÉSUMÉ • Les auteurs rapportent 29 observations de phacomatoses dont 18 cas de sclérose tubéreuse de Bourneville et 11 cas de neurofibromatose de Recklinghausen, observées dans le service de neurologie du centre hospitalo-universitaire de Conakry, sur une période de 10 ans. Dans cette période, les données classiques de la littérature sont retrouvées : fréquence élevée des lésions dermatologiques évoluées atteignant de volumineuses tumeurs royales, des crises épileptiques sous toutes ses formes et les complications diverses en raison du retard du diagnostic. Nos résultats soulignent la nécessité de suivi et de surveillance de ces patients par un examen somatique (neurologique, ophtalmologique) et un examen scannographique dicté par les données cliniques.

MOTS-CLÉS • Phacomatoses - Sclérose tubéreuse de Bourneville - Maladie de Recklinghausen.

CLINICAL AND TOMOGRAPHIC ASPECTS OF 29 CASES OF PHAKOMATOSIS IN GUINEA

ABSTRACT • The purpose of this report is to describe 29 cases of phakomatosis including 18 cases of tuberous sclerosis (Bourneville) and 11 cases of neurofibromatosis (von Recklinghausen) observed over a 10-year period at the Neurology Department of the University Hospital Centre in Conakry, Guinea. Findings during this period were consistent with those classically reported in the literature: high frequency of advanced skin lesions coalescing into massive tumours, occurrence of seizures of all types and development of a wide variety of complications as a result of late diagnosis. Our experience underscores the need for follow-up and surveillance of these patients by somatic studies based on neurological, ophthalmologic and tomographic data depending on clinical findings.

KEY WORDS • Phakomatosis - Tuberous sclerosis (Bourneville) – Neurofibromatosis (von Recklinghausen).

Parmi les formes cliniques des phacomatoses, la maladie de Recklinghausen (neurofibromatose) surtout les types 1 et 2 de la sclérose tubéreuse de Bourneville occupent une place importante du point de vue épidémiologique (1-9) avec une incidence estimée à 1/4000 (NF1), 1/40000 (NF2) et entre 1/5000 à 1/10000 pour la sclérose tubéreuse (8, 10).

En Afrique subsaharienne les cas rapportés sont rares contrairement au Maghreb (11, 12).

La surveillance des patients souffrant de neurofibromatose surtout la NF1, NF2 et la sclérose tubéreuse de Bourneville est surtout justifiée par le risque d'apparition de complications variées parfois graves nécessitant la création des centres pluridisciplinaires.

Nous rapportons l'étude rétrospective de 29 observations de phacomatoses comprenant 18 cas de sclérose tubéreuse de Bourneville et 11 cas de neurofibromatose de Recklinghausen suivies à Conakry entre 1994 et 2004 dans

le but d'une réévaluation de cette pathologie du point de vue clinique et paraclinique.

L'intérêt de ce travail réside dans le fait que ces observations illustrent bien les neuro-ectodermoses et la difficulté diagnostique qu'elles présentent en milieu tropical.

MALADES ET MÉTHODES

Les 29 patients ont été observés entre le 1^{er} janvier 1994 et le 31 décembre 2004 dans le service de neurologie du centre hospitalo-universitaire de Conakry. Ce centre est le seul point du pays pour la prise en charge des patients souffrant d'affections neurologiques chroniques.

Tous les patients ont été inclus dans cette étude selon l'orientation sémiologique : maladie de Recklinghausen (11 cas) et sclérose tubéreuse de Bourneville (18 cas).

Les critères d'inclusion de la maladie de Recklinghausen étaient ceux décrits par Rubenstein (9) et le diagnostic a reposé sur la présence d'au moins deux signes parmi ceux définis par la conférence de consensus du NIH 1988 (13) ; les éléments d'identification de la sclérose tubéreuse de Bourneville répondaient à ceux étiquetés par Gomez (14, 15).

Tous les patients ont bénéficié d'un examen clinique comprenant : arbre généalogique avec examen des parents, des frères et sœurs ; chez le jeune patient, la taille, le poids, le péri-

• *Travail du Service de Neurologie (A.C., A.F.C., S.K., B.C., Y.M., M.M.D., S.K., Docteurs en médecine), du Service de Chirurgie générale (A.T., Docteur en médecine), du service de neurologie (I.S.S., ? ? ?), du Service de médecine légale (H.B., Docteur en médecine), du Service d'anatomie pathologie (M.K., ?), du Service de néphrologie (M.L.K.B., Docteur en médecine) et du Service de psychiatrie (M.D., Docteur en médecine), CHU Conakry, Guinée.*

• *Correspondance : A. Cisse, Service de Neurologie, CHU de Conakry, BP 4152, Conakry, République Guinée.*

• *Courriel : mtsoumah@yahoo.fr*

• *Article reçu le 5/08/2005, définitivement accepté le 13/03/2006.*

mètre crânien ont été notés. L'examen clinique somatique, neurologique cardiovasculaire a été complété par des tests psychomoteurs simples.

Ils ont également bénéficié d'une radiographie du crâne, du rachis, un examen ophtalmologique comprenant l'appréciation de l'acuité visuelle, du fond d'œil, un examen à la lampe à fente.

Un bilan biologique comprenant NFS, VS, glycémie, protéinurie des 24 heures : iconogramme sanguin, sérologie VIH et sérologies syphilitiques VDRL-TPHA a été institué chez tous les malades, complété au besoin par une recherche de *Plasmodium falciparum*.

Un examen tomodensitométrique (TDM cérébrale) a été réalisé chez tous les malades au moyen d'un CT-QUICK 980 effectuant des coupes de 5 à 10 mm d'épaisseur, ainsi que 2 enregistrements électroencéphalographiques (EEG).

Par ailleurs, à défaut de la biopsie cérébrale non réalisable dans notre service, le diagnostic de lésions tumorales a reposé sur les images scannographiques.

RÉSULTATS

Vingt-neuf observations de la période d'étude (16 hommes et 13 femmes) répondaient aux critères d'inclusion, 11 cas, pour la maladie de Recklinghausen et 18 cas pour la sclérose tubéreuse de Bourneville.

L'âge des patients variait de 2 à 42 ans avec un âge moyen de 16,5 ans. Les antécédents familiaux étaient recherchés dans les 29 observations. Dans 13 cas, aucune affection

Tableau I - Signes cliniques à la phase de début et d'état.

Sclérose tubéreuse de Bourneville	
1. Manifestations neuropsychiques	
- Epilepsie	17
- Déterioration mentale (dysphonie, troubles de la mémoire, troubles cognitifs avec ralentissement idéique)	14
- Syndrome pyramidal	02
- Syndrome extra-pyramidal	02
- Syndrome cérébelleux	01
- Céphalées à type d'hypertension intracrânienne	03
2. Manifestations cutanées	16
- Angiofibromes	
3. Syndrome osseux	04
4. Calcifications intracrânielles	06
5. Lésions viscérales	02
6. Signes ophtalmologiques	08
7. Présence de tumeurs cérébrales	03
Neurofibromatose de Recklinghausen	
1. Manifestations cutanées (tâches pigmentaires cutanées, simples naevi, tumeurs cutanées)	11
2. Manifestations neuropsychiques	
- Epilepsie	02
- Troubles psychiques, débilite mentale, amériation mentale	03
3. Signes ophtalmologiques	06
4. Syndrome osseux	02
5. Syndrome endocrinien	01
6. Manifestations viscérales et digestives	03
7. Tumeurs cérébrales.	05



Figure 1 - Patiente âgée de 16 ans souffrant de STB avec angiobromes de la face.

laissant présager une phacomatose, maladie neurologique ou psychique n'était signalée dans la famille. Chez 9 patients, le diagnostic probable de Recklinghausen ou de sclérose tubéreuse de Bourneville a été noté chez un collatéral le plus souvent un frère ou une sœur.

Dans 3 cas, une maladie associant des crises épileptiques avec présence de « bouton sur le corps » a été évoqué comme cause de décès d'un parent proche laissant présager une affection neurocutanée chronique ; des troubles psychiques à type d'atteintes des fonctions cognitives et affaiblissement intellectuel allant d'une amériation mentale confirmée par une débilite légère associée à une dysphonie étaient présents dans la fratrie de 3 malades.

Chez un patient, une atrophie chorio-rétinienne associée à des lésions cutanées a été identifiée chez un frère.

Les premiers symptômes étaient diagnostiqués apparus avant 2 ans (4 cas) entre 2 et 16 ans (18 cas) et entre 17-42 ans (7 cas).

Dans notre série, les crises épileptiques ont été le premier motif de consultation et présentes dans 17 cas sur 18 dans la sclérose tubéreuse de Bourneville. L'analyse de la structure de ces paroxysmes a permis d'identifier la sémiologie clinique : 2 cas de syndrome de West, 3 cas de crises partielles simples à manifestations sensitivomotrices, 2 cas de crises partielles secondairement généralisées, 9 cas de crises tonico-cloniques et crises partielles complexes pour 1 cas.

Parmi les 17 patients présentant des crises épileptiques 7 ont eu un état de mal épileptique dont 5 cas d'état de mal convulsif, 2 cas d'état de mal à symptomatologie confusionnelle.



Figure 3 - Neurofibromatose du membre supérieur gauche. Histologie : neurofibrome mixoïde.

Dans 6 cas sur 7 d'état de mal convulsif, la goutte épaisse pour la recherche d'hématozoaires et le frottis sanguin ont mis en évidence *Plasmodium falciparum*.

Les manifestations cutanées (16 cas/17) étaient constituées par les angiofibromes, les fibromes péri-unguéaux.

Les lésions cutanées comprenaient également une hypertrophie gingivale diffuse dans 2 cas et des défauts de l'émail dentaire dans 3 cas. Les calcifications intracérébrales ont été notées dans 6 cas.

Les tumeurs cérébrales retrouvées chez 3 patients se présentaient sous forme d'hypodensité, kystique dans un cas avec absence de fixation au contraste et peu d'œdème ayant conduit au diagnostic probable d'astrocytome.

Dans la maladie de Recklinghausen les manifestations cutanées étaient présentes chez l'ensemble des patients.

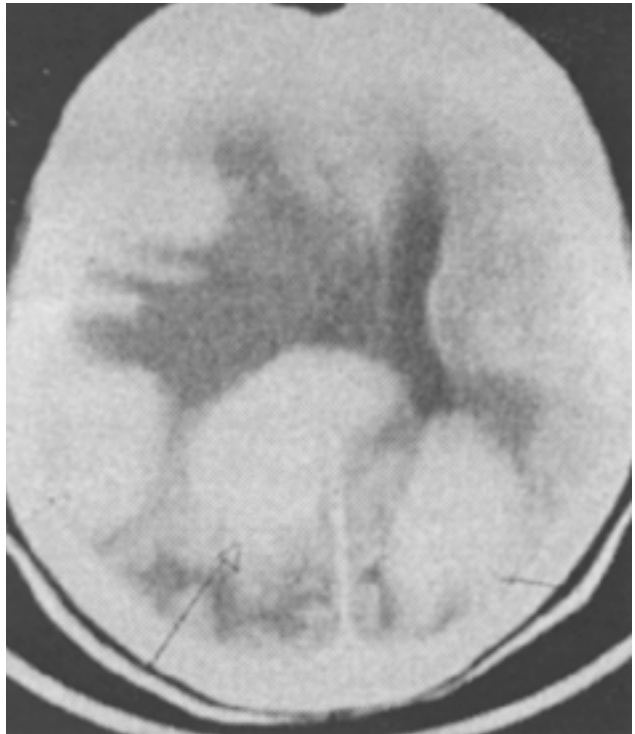


Figure 4 - Méningiomes multiples probables. Patiente de 28 ans.

En raison de la sous-médicalisation et du retard diagnostique, la découverte de tumeurs royales à développement considérable a été notée (Fi g. 3).

Dans cette affection, les tumeurs cérébrales ont été retrouvées chez cinq malades constituées de 4 cas de méningiomes et d'un cas de neurinome probables (Fi g. 4, Fi g. 5)



Figure 5 - Neurinome de l'acoustique probable.

Les signes ophtalmologiques se présentaient sous forme de petites tumeurs nacrées au voisinage de la pupille au fond d'œil et parfois des placards d'atrophie choroïdo-rétinienne. Chez un patient, il a été recensé un cas de spina bifida et chez un autre une tumeur rénale à évolution lente.

Quatre patients souffraient de formes graves avec présence de nombreuses taches cutanées à retentissement esthétique sévère, problème psychologique et crises épileptiques réfractaires, associées aux tumeurs malignes.

EXAMENS ELECTROENCEPHALOGRAPHIQUES

Dans 14 des 18 cas de sclérose tubéreuse de Bourneville (17 des 18 cas avaient des crises épileptiques), le tracé des rythmes *theta* et *delta* présente des figures anormales sous formes de pointes d'ondes de répartition non systématiques. Dans les 2 cas de syndrome de West, l'EEG était à type d'hypsarythmie avec un tracé désorganisé marqué par une disparition du rythme de base et apparition des ondes lentes de 1 à 3 c/s avec une amplitude atteignant 200 microvolts. Dans les deux affections, les tumeurs cérébrales ont été épileptogènes dans presque tous les cas avec des anomalies focalisées à type d'ondes lentes ou de pointes sans corrélations cliniques et topographiques évidentes.

DISCUSSION

Cette étude rétrospective recense 29 cas de phacomatoses, 18 cas de sclérose tubéreuse de Bourneville et 11 cas de la maladie de Recklinghausen durant une période de 10 ans. Il s'agit de tous les cas certains dont le diagnostic de confirmation a été assuré dans le service de neurologie du centre hospitalo-universitaire de Conakry.

Classiquement l'âge de début se situe durant les premières années de la vie (79 %) comme nous le notons dans notre étude, après 40 ans les observations semblent rares (7, 14, 15, 16, 17, 18).

Les antécédents familiaux et personnels ont permis d'identifier la présence de « phacomatose » probable chez 16 patients, avec l'existence de paroxysmes convulsifs associés à des lésions cutanées expliquant le caractère héréditaire de la transmission de ces affections. L'entrée dans la maladie de Recklinghausen et dans la sclérose tubéreuse de Bourneville est classiquement progressive dans notre série.

Cependant, des découvertes inhabituelles au cours d'un état de mal épileptique ont été notées chez 8 patients. En réalité, en région tropicale subsaharienne en raison de la sous-médicalisation, le début de l'affection ne correspond presque jamais aux premières consultations, ce qui explique les retards de diagnostic.

Ainsi, la date de début des premières manifestations cliniques par rapport aux premières consultations neuro-psychiatriques, précisée dans 16 cas variait de 18 mois à 5 ans expliquant l'évolution sévère de cette affection confirmée par la présence de volumineuses tumeurs royales.

Dans la neurofibromatose, utilisant les stades de gravité de Aicardi modifiés (8), le stade IV, considéré comme sévère, a été retrouvé chez 4 patients (19).

Les crises épileptiques ont été les premiers signes révélateurs de ces affections et présentes 17 fois sur 18 dans la sclérose tubéreuse de Bourneville et 2 fois sur 11 dans la maladie de Recklinghausen. Cette série soulève la question de la fréquence des crises épileptiques dans la sclérose tubéreuse de Bourneville, la littérature faisant état également de 80% à 90% des crises épileptiques avec toutes les formes de manifestations cliniques (1, 2, 6, 7, 16, 17, 20, 21).

Dans notre série, la fréquence des états de mal est élevée : 7 cas dans la sclérose tubéreuse de Bourneville et 1 cas dans la maladie de Recklinghausen. Sur le plan physiopathologique, il n'existe pas dans la littérature d'observations anatomocliniques qui discutent les hypothèses pathogéniques sur la fréquence d'apparition des états de mal épileptique et qui envisagent le rôle des pathologies surajoutées en milieu tropical notamment le paludisme. La physiopathologie des états de mal épileptique en général reste encore non entièrement élucidée (22).

La présence de tumeurs cérébrales dans ces deux affections a été notée par plusieurs auteurs. Il est classiquement établi que la neurofibromatose de type 1 dont le gène *nf1* est un gène suppresseur de tumeur situé en 17q12, prédispose aux astrocytomes pilocytiques du nerf optique alors que le type NF2 prédispose aux neurinomes du 8^e nerf crânien, méningiomes, astrocytomes et épendymomes (23-28).

Dans notre série, les tumeurs retrouvées étaient surtout dominées par les méningiomes (4 cas) et le neurinome (1 cas probable). Trois astrocytomes probables ont été diagnostiqués dans les cas de sclérose tubéreuse de Bourneville. Mais l'absence d'examen neuro-pathologique dans notre service et les coupes scannographiques épaisses de 5 à 10 mm associée à l'inexistence d'imagerie par résonance magnétique limitent la fiabilité de nos résultats.

Par ailleurs, si dans notre série en raison de la nature spécialisée du service d'étude, de la présence de l'épilepsie 17 fois sur 18 dans la sclérose tubéreuse de Bourneville et 2 fois sur 11 dans la maladie de Recklinghausen et de l'existence d'autres signes à connotations neuro-psychiatriques (29, 30) ayant motivé la pratique systématique de la tomodensitométrie cérébrale, nos résultats et ceux d'autres auteurs mettent en pleine lumière que les examens complémentaires, y compris le scanner cérébral, réalisés à titre systématique sont peu rentables pour les malades (31) surtout en milieu tropical où les coûts de ces explorations sont inaccessibles à beaucoup de malades. La surveillance et le suivi des patients ont pour objectif l'identification précoce des complications qui font l'objet de la prise en charge (32).

La tomodensitométrie cérébrale a été systématique pour nos malades à la fois du fait de la fréquence chez eux de l'épilepsie et de troubles neuro-psychiatriques (29, 30) et de la spécialisation du service. Elle participe au suivi des patients et de la recherche des complications pour une meilleure prise en charge (32). Cette exploration peut s'avérer cependant peu rentable (31) surtout en milieu tropical où son coût est le plus souvent inaccessible.

RÉFÉRENCES

- 1 - VAN BOGAERT L, PAILLAS J, PELLEGRIN J - Sclérose tubéreuse de Boumeville. *Rev Neurol* 1958 ; **98** : 673-89.
- 2 - DEBARD A, RICHARDET JM, BRISSAUD HE - La sclérose tubéreuse de Boumeville chez l'enfant. Etude de 30 cas. *Sem Hop* 1979 ; **55** : 1065-72.
- 3 - FRIEDMAN JM - Epidemiology of neurofibromatosis type 1. *Am J Med Genet* 1999 ; **89** : 1-6.
- 4 - KISSEL P, DUREUX JB, SCHMITT J - La sclérose tubéreuse de Boumeville. *EMC-Neurol* 1983 ; 17065 C10.
- 5 - LOUIS DN, STEMMER-RACHAMIMOV AO, WIESTLER OD - Neurofibromatosis type 2 in Kleihues P, CAVENEE WK - Pathology and genetics. Tumors of the nervous system: WHO classification of tumors. IRAC Press ed, Lyon, 2000, pp 219-222.
- 6 - MONOGHAN HP, KRAFCHIK BR, MAC CREGOR DL - Tuberous sclerosis complex in children. *Am J Dis Child* 1981 ; **135** : 912-7.
- 7 - PONSOT G, LYON G - La sclérose tubéreuse de Boumeville. Etude clinique et génétique de 59 observations chez l'enfant. *Arch Fr Pédiatrie* 1977 ; **34** : 9-22.
- 8 - PONSOT G, PERELMAN R - Sclérose tubéreuse de Boumeville. Epilola : pathologie du système nerveux et des muscles. Pédiatrie pratique 2^e ed. Maloine ed, 1990, pp 761-8.
- 9 - RUBENSTEIN AE - Neurofibromatosis. A review of the clinical problem. *Ann NY Acad Sci* 1986 ; **486** : 1-13.
- 10 - VON DEIMLING A, FOSTER R, KRONE W - Neurofibromatosis type 1. In « KLEIHUES P, CAVENEE WK - Pathology and genetics ». Lyon IARC Press ed, 2000, pp 216-8.
- 11 - AKHADARI N, ELOMARI K, DAHBI-SKALI H, LAKHDAR H - Neurofibromatose 351 cas. *Ann Dermatol Venerol* Livre de résumés, Sfax Tunisie 2003.
- 12 - RJEIBI K, MARRAK H, FENNICHE S *et Coll* - Neurofibromatosis segmentaire : 2 observations. *Annales de dermatologie et de vénérologie*, livre des résumés 25^e Congrès international de l'association des dermatologues francophones ; 2005, pp 25-67.
- 13 - NO AUTHORS LISTED - Neurofibromatosis - NIH consensus development conference statement. *Arch Neurol* 1988 ; **45** : 575-8.
- 14 - GOMEZ MR - Neurological and psychiatric symptoms in Tuberous sclerosis. Raven Press ed, New York, 1979, pp 85-95.
- 15 - GOMEZ MR - Criteria for diagnosis in tuberous sclerosis 2^{nt}. Raven Press ed, New York, 1979, pp 85-95. (PB NOMBRE DE PAGES IDENTIQUE QUE LA REF 13).
- 16 - BERNARD R, PINSARD N, SPRIET A *et Coll* - Sclérose tubéreuse de Boumeville syndrome de West. A propos de deux observations. *Arch Fr Pédiatr* 1966 ; **23** : 873-85.
- 17 - CHU NS - Mental retardation in tuberous sclerosis complex better data better prec. *Acta Neurol Taiwan* 2004 ; **13** : 1-2.
- 18 - HASSAN M - Neurofibromatose de Von Recklinghausen chez l'enfant. *Encyclop Med Chir - Radiodiagnostic* 2, 231 A10, 4, 1986, 6 p.
- 19 - RASMUSSEN SA, YANG, FRIEDMAN JM - Mortality in neurofibromatosis 1 : an analysis using us death certificates. *Am J Hum Genet* 2001 ; **68** : 1110-8.
- 20 - ANISYA-VASANTH AV, SATISCHANDRA P, NAGARAJA D *et Coll* - Spectrum of epilepsy in tuberous sclerosis. *Neurol India* 2004 ; **52** : 210-2.
- 21 - PAMPIGLIONE G, MOYNAHAN EJ - The tuberous sclerosis syndrome : clinical and EEG studies in 100 children. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1976 ; **39** : 666-73.
- 22 - BALLENGER CE, KING DW, GALLAGHER BB - Partial complex status epilepticus. *Neurology* 1983 ; **33** : 1545-52.
- 23 - BARKER D, WRIGTH F, NGUYEN K - Gene for Von Recklinghausen neurofibromatosis in the pericentromeric region of chromosome 17. *Science* 1987 ; **236** : 1000-2.
- 24 - DAVID M, HECAEN H, BONIS A - Tumeurs du système nerveux central et maladie de Recklinghausen. *Sem Hop* 1956 ; **32** : 335-364.
- 25 - FREEMAN AG - Proptosis and neurofibromatosis. *Lancet* 1987 ; **1** : 1032-3.
- 26 - KAPP JP, PAULSON GW, ODOM GI - Brain tumours with tuberous sclerosis. *J Neurosurg* 1967 ; **26** : 191-202.
- 27 - MASHIYAMA S, MORI T, SEKI H, SUZUKI J - Multiple brain tumours with von Recklinghausen's disease. *Acta Neuro chir* 1987 ; **84** : 29-35.
- 28 - MESSORI A, SALVOLINI U - Hybrid phakomatosis : from initial CT observation to molecular studies. *Am J Neuro radiol* 2004 ; **7** : 1297-8.
- 29 - KOFMAN O, HYLAND HH - Tuberous sclerosis in adults with normal intelligence. *Arch Neurol Psychiatry* 1959 ; **81** : 43-8.
- 30 - LECHE J - La maladie de Recklinghausen. Le recrutement des services parisiens de neurologie d'adultes. *Sem Hop Paris* 1985 ; **61** : 2697-2700.
- 31 - WOLKENSTEIN P, FRECHE B, ZELLER J, REVUZ J - Usefulness of screening investigations in neurofibromatosis type 1 : a study of 152 patients. *Arch Dermatol* 1996 ; **132** : 1333-6.
- 32 - PINSON S, CREANGE A, BARBAROT S *et Coll* - Neurofibromatoses de type 1 : recommandation pour la prise en charge. *Arch Pédiatr* 2002 ; **9** : 49-60.