

Cancer du sein et maladie de Von Recklinghausen

Breast cancer and Von Recklinghausen's disease

M. Mseddi*, W. Abdelmaksoud, W. Hariz, S. Marrekchi,
A. Masmoudi, T.H. Meziou, S. Boudaya, H. Turki

Service de Dermatologie du CHU de Sfax - Tunisie

Résumé

L'association cancer du sein et maladie de Von Recklinghausen ou neurofibromatose de type 1 (NF1) est rarement rapportée dans la littérature. Le cancer du sein peut être secondaire à la NF1. Dans ce cas, il existe une localisation des gènes BRCA1 et NF1 au niveau du bras long du chromosome 17 avec un risque élevé d'une mutation affectant les loci BRCA1 et celui de la NF1. Cependant, le cancer du sein peut être rarement associé à la NF1.

Nous rapportons le cas d'une femme Tunisienne de 36 ans atteinte d'une NF1 et d'un cancer du sein. Au moment du diagnostic, le cancer était au stade T3N1M1. Le traitement était chirurgical (intervention de Patey) associé à une chimiothérapie adjuvante.

Mots clés: neurofibromatose de type 1, cancer du sein, Tunisie

Abstract

The association of neurofibromatosis type 1 (NF1) and breast cancer is rarely reported in the literature. Breast cancer can be attributed to NF1 (both BRCA1 and NF1 genes are located on the long arm of chromosome 17 and the highly risk of two linked mutations at the NF1 and BRCA1 loci). Breast cancer can be also fortuitous in NF1.

We report the case of 36 year-old Tunisian woman, affected by both NF1 and breast cancer. The stage of cancer was T3N1M1. The patient was treated surgically (Patey's intervention) followed by adjuvant chemotherapy. She had no other associated neoplasia.

Keywords: neurofibromatosis type 1, breast cancer, Tunisia

Introduction

La neurofibromatose de type 1 (NF1) ou maladie de Von Recklinghausen est une affection autosomique dominante avec une pénétrance quasi complète [1] avec des critères diagnostiques bien établis [2]. Le tableau clinique de la NF1 associe, le plus souvent, de multiples taches café au lait, des lentigines axillaires et inguinales, des neurofibromes cutanés et des nodules de Lisch [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

Madame BF, a été suivie au service de Dermatologie de Sfax, Tunisie pour une NF1 devant la présence des multiples neurofibromes, de lentigines et des taches café au lait (figure 1 et 2) depuis l'âge de 18 ans. De multiples manifestations étaient associées à sa maladie telles qu'une hernie hiatale, une débilité et une dysplasie osseuse de la jambe droite. Dans ses antécédents, nous avons retenu une NF1 chez son père et sa sœur, et une absence de cancers familiaux.

A l'âge de 36 ans, elle consultait pour un nodule de 4 x 5 cm de taille du quadrant supéro-externe du sein droit, mobile par rapport aux plans superficiels et profonds. L'échographie mammaire montrait des microcalcifications et la radiographie thoracique d'une pachypleurite basale droite. La scintigraphie révélait une mé-

tastase osseuse au niveau de L5. Les marqueurs tumoraux, à la recherche d'une néoplasie associée, étaient négatifs.



Figure 1. Multiples lentigines associées à des neurofibromes dermiques du thorax



Figure 2. Neurofibromes, taches café au lait et lentigines de la région lombaire

Elle avait bénéficié d'une mastectomie avec curage ganglionnaire (intervention de Patey). L'examen anatomopathologique a conclu à un carcinome canalaire infiltrant Scarff Bloom et Richardson (SBR) grade II avec trois ganglions atteints sans effraction capsulaire. Le stade était T3 N1 M1. Une chimiothérapie adjuvante était instaurée mais la patiente était rapidement perdue de vue.

Discussion

La particularité de cette observation se résume à l'association de la NF1 à un cancer du sein. En effet, cette association est inhabituelle au cours de la NF1 [1,2]. D'autres néoplasies sont plus rapportées telles que les tumeurs malignes des gaines nerveuses, les

glioblastomes, les leucémies, les rhabdomyosarcomes, les tumeurs carcinoïdes, les phéochromocytomes, la tumeur de Wilms et les ostéosarcomes [1,3,4].

Le cancer du sein est très rarement associé à la NF1 [2,5-7]. Une observation de forme familiale de cancer du sein associé à une NF1 est décrite [8]. Les arguments en faveur d'une relation entre le cancer du sein et la NF1 se résument à la prévalence accrue des néoplasies au cours de la NF1 qui pourrait être expliquée par les modifications génétiques incriminées dans cette maladie [5,9]. En effet, le produit du gène de la NF1, la neurofibromine qui est constituée d'une partie fonctionnelle appelée GTPase Activating Protein qui régule l'hydrolyse du ras-GTP au ras-GDP, est une protéine intervenant dans le contrôle de la différenciation et la prolifération cellulaire inhibant la voie d'activation du p21ras [10,11]. La mutation du gène de la NF1 entraîne une perte de son activité et lève l'inhibition du p21ras, ainsi se dernier se met en activité permanente et une prolifération cellulaire anarchique [3,10-13].

D'autre part, il a été démontré une grande susceptibilité de mutation du gène BRCA1 chez les patients atteints de NF1 [8]. Les gènes de BRCA1 et ceux de la NF1 sont localisés au bras long du chromosome 17 et sont situés respectivement au loci 17q12-21 et 17q11.2 [10]. Ainsi, une mutation concomitante des 2 gènes est très probable et pourrait conférer un caractère héréditaire à cette association [8,13]. Dans cette association le cancer du sein est caractérisé par sa survenue à un âge relativement précoce, 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 [2,5,13,14]. Un cancer mammaire bilatéral est rapporté en association à une NF1 [9].

La survenue d'un cancer du sein chez notre patiente était à un âge précoce, le diagnostic, à l'âge de 36 ans, est déjà fait à un stade tardif. Une association entre la NF1 et cancer du sein est très probable pour notre cas. Cependant, la possibilité d'une association fortuite dans notre observation ne peut être exclue pour cela une étude génétique serait utile pour attribuer la survenue du cancer du sein à la NF1.

Conclusion

La maladie de Von Recklinghausen est une affection de pronostic généralement bénin. Cependant, les cas rapportés de morbidité et de mortalité sont secondaires à des complications notamment néoplasiques.

ques. Ainsi, la survenue d'un cancer du sein, souvent au jeune âge avec parfois des difficultés de diagnostic à un stade précoce, est de mauvais pronostic. Les patients atteints d'une NF1 serait à surveiller pour un dépistage précoce d'un éventuel cancer du sein associé.

Références

1. Korf BR. Malignancies in neurofibromatosis type I. *Oncologist* 2000; 5: 477-85.
2. 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.
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. National Institutes of Health Consensus Development Conference. Neurofibromatosis: Conference Statement. *Arch Neurol* 1988; 45: 575-8.
5. Takeuchi H, Hiroshige S, Hashimoto K, *et al.* Synchronous double tumor of breast cancer and gastrointestinal stromal tumor in a patient with neurofibromatosis type 1: report of a case. *Anticancer Res* 2011; 3: 4481-4.
6. Salemis NS, Nakos G, Sambaziotis D, *et al.* Breast cancer associated with type 1 neurofibromatosis. *Breast Cancer* 2010; 17: 306-9.
7. Natsiopoulos I, Chatzichristou A, Stratis I, *et al.* Metaplastic breast carcinoma in a patient with Von Recklinghausen's disease. *Clin Breast Cancer* 2007; 7: 573-5.
8. 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.
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.
10. Riccardi V.M. Genetic alterations and growth factors in the pathogenesis of Von Recklinghausen neurofibromatosis. *Neurofibromatosis* 1989; 2: 266-73.
11. Xu GF, Lin B, Tanaka K, *et al.* The catalytic domain of the neurofibromatosis type 1 gene product stimulates ras GTPase and complements ira mutants of *S. cerevisiae*. *Cell* 1990; 63: 835-41.
12. Ishioka C, Ballester R, Engelstein M, *et al.* A functional assay for heterozygous mutations in the GTPase activating protein related domain of the neurofibromatosis type 1 gene. *Oncogene* 1995; 10: 841-7.
13. 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.
14. Ford D, Easton DF, Bishop DT, *et al.* Risks of cancer in BRCA 1 mutation carriers. *Lancet* 1994; 343: 692.