

Complications pulmonaires de la neurofibromatose de type 1

Pulmonary complications of neurofibromatosis type 1

A. Seferian^{1,2,3}, B. Girerd^{1,2,3}, L. Bertoletti⁴, F. Soubrier⁵, M. Humbert^{1,2,3}, D. Montani^{1,2,3}

La neurofibromatose de type 1 (NF1), ou maladie de Recklinghausen, est une maladie génétique fréquente, dont l'incidence est estimée à 1/2 500 naissances. En 1988, la conférence de consensus du National Institutes of Health de Bethesda (États-Unis) a permis de préciser 7 critères cardinaux pour le diagnostic de la NF1. Le diagnostic de la maladie est posé lors de l'association de 2 critères parmi les suivants : un apparenté de premier degré atteint de NF1, la présence de 6 taches café au lait, 2 neurofibromes ou 1 neurofibrome plexiforme, des lentigines axillaires ou inguinales, 2 nodules de Lisch (hamartomes iriens), des lésions osseuses caractéristiques ou un gliome des voies optiques. Ces patients sont à risque de développer des néoplasies, en particulier des tumeurs malignes des gaines nerveuses, des phéochromocytomes, des rhabdomyosarcomes ou des leucémies. Les atteintes pulmonaires sont rares (entre 5 et 20 % en fonction des séries publiées), mais certaines peuvent engager le pronostic vital.

La voie de signalisation PI3kinase/AKT (*figure 1*). Les mutations du gène NF1 peuvent être réparties sur l'ensemble du gène, et les néomutations sont fréquentes (30 à 50 %).

Atteintes des voies aériennes

Une atteinte des voies aériennes supérieures a été retrouvée chez environ 5 % des personnes touchées par NF1. En effet, des neurofibromes peuvent être retrouvés au niveau de la langue, du larynx ou du pharynx. Ces neurofibromes peuvent entraîner une dysphonie, une dysphagie, des fausses routes ou un stridor (2-4). L'imagerie est nécessaire pour évaluer l'extension locorégionale et préparer une résection chirurgicale.

Les neurofibromes de la trachée et des bronches peuvent entraîner une toux, des infections intercurrentes, des hémoptysies et une dyspnée en cas d'obstruction bronchique (5, 6). Dans certains cas, un traitement chirurgical ou endobronchique (résection ou pose de prothèses endobronchiques) peut être envisagé.

Atteintes médiastinales

Il a été décrit des cas de neurofibromes médiastinaux (représentant 30 % des tumeurs médiastinales bénignes découvertes chez l'enfant et 10 % chez l'adulte), en particulier des neurofibromes plexiformes développés à partir des gaines nerveuses (7, 8). Ces neurofibromes présentent un risque de dégénérescence maligne sous forme de neurofibrosarcomes (ou tumeurs malignes des gaines nerveuses) [7]. Le risque de transformation maligne augmente avec l'âge et représente une des complications les

Génétique de la NF1

La NF1 est une maladie de transmission autosomique dominante, à pénétrance complète à l'âge de 5 ans et caractérisée par une grande variabilité d'expression clinique au sein d'une même famille. Le gène NF1 responsable de la maladie est un gène suppresseur de tumeur localisé en 17q11.2. Ce gène est composé de 60 exons et code pour une protéine cytoplasmique, la neurofibromine. Cette dernière a pour fonction de diminuer le taux de la protéine Ras qui est au centre de 2 voies de signalisation impliquées dans la croissance et la prolifération cellulaires : la voie de signalisation des *Mitogen Activated Protein Kinase* (MAPK) amenant à l'acti-

¹ Faculté de médecine, université Paris-Sud, Le Kremlin-Bicêtre.

² Service de pneumologie et réanimation respiratoire, Centre national de référence de l'hypertension pulmonaire sévère, hôpital Bicêtre, Assistance publique-Hôpitaux de Paris, Le Kremlin-Bicêtre.

³ Inserm U999, Hypertension artérielle pulmonaire : physiopathologie et innovation thérapeutique, centre chirurgical Marie-Lannelongue, Le Plessis-Robinson.

⁴ Groupe de recherche sur la thrombose, EA 3065, université de Saint-Étienne, Saint-Étienne.

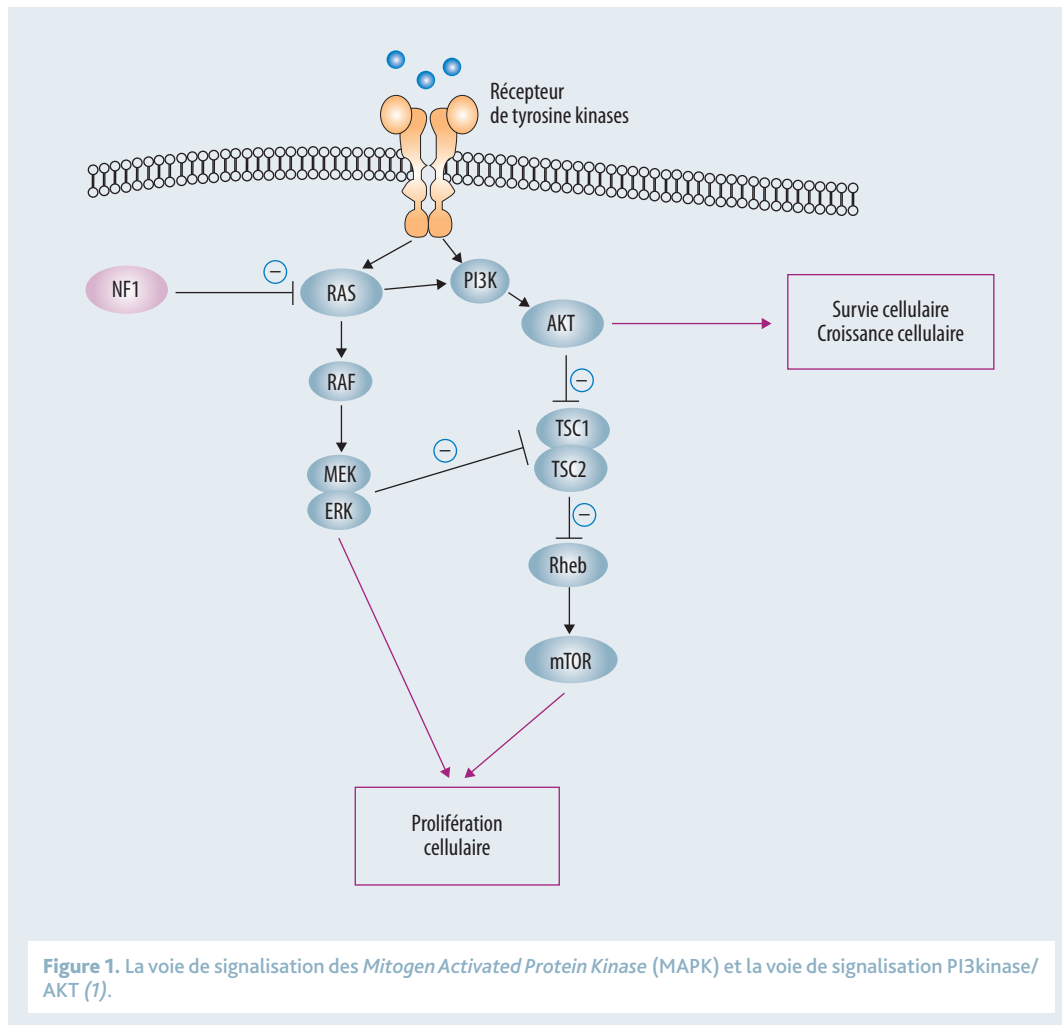
⁵ Laboratoire d'oncogénétique et angiogénétique moléculaire, UMRS 956 Inserm, université Pierre-et-Marie-Curie - Paris-VI, groupe hospitalier de la Pitié-Salpêtrière, Paris.

Points forts⁺⁺

- » La neurofibromatose de type 1, ou maladie de Recklinghausen, est une maladie génétique, dont l'incidence est estimée à 1/2 500 naissances. Le diagnostic est posé cliniquement sur la présence de neurofibromes, de taches café au lait, de lentigines, de lésions du squelette.
- » Le principal risque est la dégénérescence des neurofibromes responsables de l'apparition de tumeurs malignes des gaines nerveuses.
- » Les atteintes respiratoires sont rares mais peuvent être sévères en termes de morbidité.
- » Classiquement, l'atteinte pulmonaire est parenchymateuse, sous forme de kystes, de bulles ou d'infiltration interstitielle pouvant évoluer vers une fibrose pulmonaire.
- » Rarement, la neurofibromatose peut favoriser l'apparition d'une hypertension pulmonaire engageant le pronostic vital.

Mots-clés

Neurofibromatose de type 1
Maladie de Recklinghausen
Neurofibromes
Atteinte interstitielle pulmonaire
Hypertension pulmonaire



Highlights

- » Neurofibromatosis type 1, also known as Recklinghausen's disease, is a genetic disease, with an incidence of 1:2500 births. It has a typical clinical diagnosis: neurofibromas, café au lait spots, lentigines, skeletal lesions.
- » The most important risk is the malignant degeneration of neurofibromas to malignant peripheral nerve sheath tumors.
- » The respiratory involvement is rare, but it can be severe in terms of morbidity and mortality.
- » Generally, the pulmonary involvement is parenchymal and is represented by kysts, bulae or interstitial infiltrates that can go up to pulmonary fibrosis.
- » Rarely, neurofibromatosis can be complicated by pulmonary hypertension with a vital prognosis.

Keywords

Neurofibromatosis type 1
Recklinghausen's disease
Neurofibroma
Interstitial lung disease
Pulmonary hypertension

plus sévères de la NF1 (9). Avec ou sans transformation maligne, les neurofibromes, localisés au niveau médiastinal, peuvent être responsables d'une compression vasculaire (avec apparition d'un "syndrome cave supérieur"), d'une compression des voies aériennes (sténose extrinsèque trachéo-bronchique) et de compressions œsophagiennes ou nerveuses (plexique, radiculaire ou médullaire) [10-12]. En cas de dysphagies ou de symptômes respiratoires (stridor ou symptômes pouvant mimer l'asthme), des endoscopies gastriques ou bronchiques sont nécessaires pour évaluer l'atteinte endoluminale et peuvent permettre, en cas de

compression, de réaliser un traitement symptomatique par la mise en place d'endoprothèses bronchiques ou œsophagiennes (13).

Une symptomatologie atypique peut orienter le patient vers la réalisation d'une imagerie thoracique mais, dans certains cas, le patient est asymptomatique et la découverte de la pathologie est fortuite lors d'une iconographie réalisée pour une autre raison. Le scanner et/ou l'IRM permettent de caractériser la lésion et d'évaluer l'intérêt d'un geste chirurgical (8). Enfin, le PET scan peut orienter le diagnostic vers une pathologie maligne en cas d'hyperfixation (14).

Atteintes du parenchyme pulmonaire

La présence de neurofibromes au sein du parenchyme pulmonaire des patients atteints de NF1 est estimée à 5 % (15). Dans la majorité des cas, les patients présentant cette complication sont asymptomatiques, mais en fonction de leur taille et de leur localisation, les neurofibromes peuvent entraîner une toux, des infections parenchymateuses récurrentes et/ou une dyspnée.

La difficulté est de faire la distinction entre ces formes bénignes et des tumeurs malignes, retrouvées chez certains patients atteints de NF1 (métastases pulmonaires, tumeurs malignes des gaines nerveuses ou cancers pulmonaires – adénocarcinomes, cancers à grandes ou à petites cellules). Dans ces cas, le rôle pro-oncogène de la protéine NF1 n'a pu être démontré (16).

La NF1 peut être associée à une atteinte parenchymateuse prédominante aux lobes supérieurs avec présence de nodules à distribution centrolobulaire (taille généralement comprise entre 1 et 10 mm) et de kystes à parois fines pouvant évoluer vers un aspect de bulles (figure 2). Dans les formes évoluées, il est parfois difficile d'identifier des éléments précoces (nodules pleins ou à parois épaisses) et, dans de rares cas, seules persistent des lésions kystiques d'allure "emphysémateuse". Une atteinte infiltrative fibrosante a été rapportée, avec une fréquence variable allant jusqu'à 10 % des patients. Le pourcentage de survenue de ces complications varie de 10 à 20 % des patients atteints de NF1 (17-19). Cependant, il est possible que certains facteurs confondants aient été mal maîtrisés dans ces études épidémiologiques principalement rétrospectives. En particulier, le rôle

du tabac semble majeur. En effet, le tabac favorise l'apparition des lésions emphysémateuses, kystiques ou à type de pneumopathies desquamatives qui peuvent se traduire par une imagerie proche de celle observée dans la NF1 (15, 20). De plus, la radiographie du thorax standard était l'outil utilisé préférentiellement comme méthode pour la détection des atteintes interstitielles, avec des limites évidentes quand le scanner thoracique n'était utilisé que rarement. Ainsi, J.H. Ryu et al. n'ont pas retrouvé d'association entre la NF1 et la présence de bulles d'emphysème ou l'atteinte infiltrative du parenchyme pulmonaire, ces atteintes étant seulement retrouvées chez les anciens fumeurs (15). Par ailleurs, dans les différentes études sur les patients atteints de NF1 publiées par A.C. Zamora et al. (20), aucune différence en termes d'atteinte de type bronchiolite et pneumopathie infiltrative desquamative n'avait été retrouvée entre les patients fumeurs et les non-fumeurs. Ils concluent à la probable existence d'une atteinte parenchymateuse propre à la neurofibromatose, qui serait proche du syndrome fibrose des bases et emphysème des sommets (21). En conclusion, une atteinte spécifique du parenchyme pulmonaire au cours de la NF1 reste un sujet à débat et les possibles anomalies parenchymateuses observées doivent être interprétées dans un contexte clinique.

En pratique, l'ensemble des patients atteints de NF1 doivent être évalués sur le plan respiratoire. Une anamnèse complète peut souvent retrouver une toux chronique, rarement productive, associée à une dyspnée modérée. L'interrogatoire doit aussi se concentrer sur l'intoxication tabagique et l'exposition professionnelle du patient. L'examen clinique peut être non contributif, mais il est possible de retrouver un hippocratisme digital, une cyanose ou des ronchis bilatéraux. La radiographie du thorax doit être interprétée avec précaution du fait de la projection radiologique des neurofibromes cutanés ou sous-cutanés (rapportée dans 14 % des cas dans la série de J.H. Ryu et al.) [15]. Le scanner thoracique en coupes millimétriques est l'examen de référence pour évaluer le parenchyme pulmonaire et peut être complété par un PET scan à la recherche d'une hyperfixation des nodules parenchymateux (évoquant principalement une dégénérescence maligne d'un neurofibrome ou des métastases pulmonaires des tumeurs malignes des gaines nerveuses). Les explorations fonctionnelles respiratoires (EFR) peuvent révéler un trouble ventilatoire modéré obstructif, restrictif ou mixte (20), avec une diffusion pulmonaire pour le monoxyde de carbone (DLCO) souvent abaissée en cas d'atteinte paren-



Figure 2. Atteinte parenchymateuse prédominante aux lobes supérieurs associant des nodules à distribution centrolobulaire et des kystes à parois fines.

chymateuse. La fibroscopie n'est pas un examen de première intention du fait du faible taux de neurofibromes endobronchiques obstructifs et du risque élevé de pneumothorax en cas de lésions kystiques ou bulleuses.

Sur le plan thérapeutique, le sevrage tabagique est la première chose à mettre en place. En cas de trouble ventilatoire obstructif, la prise en charge médicamenteuse est mal codifiée mais semble proche de celle d'une bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO), reposant sur l'utilisation de bronchodilatateurs. En cas d'atteinte sévère, on pourra proposer une réadaptation respiratoire dans un centre spécialisé. L'oxygénothérapie est indiquée en cas d'insuffisance respiratoire chronique. Sur le plan chirurgical, il existe très peu de données sur la transplantation pulmonaire et la NF1. En 2004, C.A. Merlo et al. ont décrit 2 cas de patients atteints de NF1 ayant bénéficié d'une transplantation du fait de la gravité de l'atteinte pulmonaire (22). Un des patients présentait une évolution excellente 5 ans après la transplantation, mais le second patient a présenté une dégénérescence maligne d'un neurofibrome abdominal avec apparition d'un sarcome intra-abdominal 9 mois après la transplantation. Cela pourrait être dû à l'immunosuppression sur un terrain pro-oncogène, liée à la présence d'une mutation du gène suppresseur de tumeur NF1 (22).

Atteintes vasculaires pulmonaires

Des sténoses pulmonaires ont été rapportées chez les patients atteints de NF1. Cette valvulopathie a également été retrouvée chez des patients atteints de syndromes présentant des similitudes génétiques avec la NF1 : les syndromes de Noonan, de Watson et LEOPARD (23). L'hypertension artérielle (HTA) systémique non contrôlée chez les patients atteints de NF1 doit faire évoquer une HTA consécutive à un phéochromocytome, à une coarctation de l'aorte ou à des sténoses des artères rénales. Il existe alors un risque augmenté de développement d'un œdème pulmonaire lors de poussées hypertensives. L'hémithorax peut également être une complication grave qui peut être fatale chez les patients ayant des malformations vasculaires des grands vaisseaux (24).

Récemment, le rôle potentiel de la NF1 dans le développement de l'hypertension pulmonaire (HTP) a été décrit. La nouvelle classification de l'HTP (25)

inclut la NF1 dans le groupe 5, réservé aux HTP ayant des mécanismes multifactoriels et/ou non connus. Il existe 2 hypothèses pour expliquer le mécanisme physiopathologique du développement de l'HTP dans la NF1. La première hypothèse se concentre sur un mécanisme artériel pulmonaire, avec la formation de lésions plexiformes au niveau artériolaire pulmonaire similaires aux lésions observées dans les hypertensions artérielles pulmonaires (HTAP) idiopathiques et décrites aussi dans les HTP associées à la NF1 (1). La seconde hypothèse est que l'HTP serait consécutive aux lésions parenchymateuses pulmonaires, avec un mécanisme double de destruction vasculaire associé à une vasoconstriction hypoxique. D. Montani et al. (26) ont récemment publié une série de 8 patients atteints d'HTP associée à une NF1. Cette étude a permis de révéler une prédominance féminine chez les patients atteints d'HTP associée à une NF1 (sex-ratio 7:1), prédominance non constatée dans la population des patients atteints de NF1 mais retrouvée chez les patients atteints d'HTAP idiopathique ou héréditaire. L'âge moyen de ces patients au diagnostic de l'HTP était de 60 ans et les données cliniques et hémodynamiques étaient en faveur d'une maladie sévère, avec une dyspnée au stade III de la classification de la New York Heart Association (NYHA) chez tous les patients, une limitation importante à l'effort (distance moyenne au test de marche de 6 mn = 180 m), une pression artérielle moyenne de 47 mm Hg, et une diminution importante de l'index cardiaque (2,3 l/mn/m²). Une atteinte parenchymateuse pulmonaire de la NF1 a été retrouvée chez 5 des patients associant HTP et NF1 (kystes, bulles, fibrose pulmonaire débutante). Cependant, 3 patients avaient un scanner thoracique ainsi que des EFR dans la limite de la normale. Dans cette série, le traitement spécifique de l'HTP a été inefficace dans la majorité des cas, avec 3 décès, 1 transplantation pulmonaire et 2 inscriptions sur la liste de transplantation cardiopulmonaire (26).

Le diagnostic de l'HTP doit être effectué précocement de manière à instaurer le plus tôt possible un traitement spécifique de cette complication grave et invalidante. Ainsi, tous les patients atteints de NF1 ayant une dyspnée non expliquée par l'atteinte parenchymateuse pulmonaire ou cardiaque de la neurofibromatose doivent effectuer une échographie cardiaque avec une évaluation de la fonction du ventricule droit et une recherche d'insuffisance tricuspide. En cas de suspicion d'HTP, celle-ci doit être confirmée par un cathétérisme cardiaque droit.



Atteintes de la cage thoracique

Environ 10 % des patients atteints de NF1 présentent des anomalies du squelette thoracique, les plus fréquentes étant la scoliose et les atteintes costales (15). La scoliose est majoritairement due à la présence des neurofibromes et peut entraîner un trouble ventilatoire restrictif, voire une insuffisance respiratoire chronique. La correction chirurgicale est envisageable dans les formes débutantes de la maladie. Les neurofibromes plexiformes peuvent également être responsables des lyses costales, avec des douleurs thoraciques et des paresthésies à distance sur le trajet nerveux (27).

Conclusion

Les atteintes respiratoires dans le cadre de la NF1 sont rares mais peuvent être sévères en termes de morbi-mortalité. Dans la littérature, il y a des données discordantes sur une atteinte parenchymateuse propre de la maladie. La découverte des kystes, des bulles ou de la fibrose pulmonaire chez le patient atteint de NF1 peut être liée tout simplement à l'intoxication tabagique, à l'exposition professionnelle ou à une autre maladie pulmonaire concomitante. La dégénérescence maligne des neurofibromes thoraciques et l'HTP sont 2 complications rares et graves, qui nécessitent un diagnostic et une prise en charge rapides dus à leur impact sur le pronostic vital. ■

Références bibliographiques

1. Stewart DR, Cogan JD, Kramer MR et al. Is pulmonary arterial hypertension in neurofibromatosis type 1 secondary to a plexogenic arteriopathy? *Chest* 2007;132(3):798-808.
2. Hirsch NP, Murphy A, Radcliffe JJ. Neurofibromatosis: clinical presentations and anaesthetic implications. *Br J Anaesth* 2001;86(4):555-64.
3. Sharma SC, Srinivasan S. Isolated plexiform neurofibroma of tongue and oropharynx: a rare manifestation of von Recklinghausen's disease. *J Otolaryngol* 1998;27(2):81-4.
4. Gstottner M, Galvan O, Gschwendtner A, Neher A. Solitary subglottic neurofibroma: a report of an unusual manifestation. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2005;262(9):705-7.
5. Marty-Ane C, Abelanet S, Alauzen M, Desplan J, Mary H. Neurofibrome trachéal et maladie de Recklinghausen. *Ann Chir* 1992;46(2):180-2.
6. Lossos IS, Breuer R, Lafair JS. Endotracheal neurofibroma in a patient with von Recklinghausen's disease. *Eur Respir J* 1988;1(5):464-5.
7. King AA, Debaun MR, Riccardi VM, Gutmann DH. Malignant peripheral nerve sheath tumors in neurofibromatosis 1. *Am J Med Genet* 2000;93(5):388-92.
8. Fortman BJ, Kuszyk BS, Urban BA, Fishman EK. Neurofibromatosis type 1: a diagnostic mimicker at CT. *Radiographics* 2001;21(3):601-12.
9. Evans DG, Baser ME, O'Reilly B et al. Management of the patient and family with neurofibromatosis 2: a consensus conference statement. *Br J Neurosurg* 2005;19(1):5-12.
10. El Oakley R, Grotte GJ. Progressive tracheal and superior vena caval compression caused by benign neurofibromatosis. *Thorax* 1994;49(4):380-1.
11. Tonsgard JH, Kwak SM, Short MP, Dachman AH. CT imaging in adults with neurofibromatosis-1: frequent asymptomatic plexiform lesions. *Neurology* 1998;50(6):1755-60.
12. Ribet ME, Cardot GR. Neurogenic tumors of the thorax. *Ann Thorac Surg* 1994;58(4):1091-5.
13. Sica GS, Sujendran V, Warren B, Maynard ND. Neurofibromatosis of the esophagus. *Ann Thorac Surg* 2006;81(3):1138-40.
14. Ferner RE, Lucas JD, O'Doherty MJ et al. Evaluation of (18) fluorodeoxyglucose positron emission tomography ((18)FDG PET) in the detection of malignant peripheral nerve sheath tumours arising from within plexiform neurofibromas in neurofibromatosis 1. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000;68(3):353-7.
15. Ryu JH, Parambil JG, McGrann PS, Aughenbaugh GL. Lack of evidence for an association between neurofibromatosis and pulmonary fibrosis. *Chest* 2005;128(4):2381-6.
16. Nagai H, Kurashima A, Yoneda R, Komatsu H, Takahashi K. [A case of Recklinghausen's disease associated with multiple emphysematous bullae and lung cancer]. *Nihon Kyobu Shikkan Gakkai Zasshi* 1989;27(5):625-9.
17. Nagasato D, Katz S. Fibrosing alveolitis: its occurrence, roentgenographic, and pathologic features in von Recklinghausen's neurofibromatosis. *Am Rev Respir Dis* 1966;93(6):934-42.
18. Sagel SS, Forrest JV, Askin FB. Interstitial lung disease in neurofibromatosis. *South Med J* 1975;68(5):647-9.
19. The diagnosis, assessment and treatment of diffuse parenchymal lung disease in adults. Introduction. *Thorax* 1999;54(Suppl. 1):S1-14.
20. Zamora AC, Collard HR, Wolters PJ, Webb WR, King TE. Neurofibromatosis-associated lung disease: a case series and literature review. *Eur Respir J* 2007;29(1):210-4.
21. Cottin V, Nunes H, Brillet PY et al. Combined pulmonary fibrosis and emphysema: a distinct underrecognised entity. *Eur Respir J* 2005;26(4):586-93.
22. Merlo CA, Studer SM, Conte JV, Yang SC, Sonnett J, Orens JB. The course of neurofibromatosis type 1 on immunosuppression after lung transplantation: report of 2 cases. *J Heart Lung Transplant* 2004;23(6):774-6.
23. Lin AE, Birch PH, Korf BR et al. Cardiovascular malformations and other cardiovascular abnormalities in neurofibromatosis 1. *Am J Med Genet* 2000;95(2):108-17.
24. Griffiths AP, White J, Dawson A. Spontaneous haemothorax: a cause of sudden death in von Recklinghausen's disease. *Postgrad Med J* 1998;74(877):679-81.
25. Simonneau G, Robbins IM, Beghetti M et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2009;54(Suppl. 1):S43-54.
26. Montani D, Coulet F, Girerd B et al. Pulmonary hypertension in patients with neurofibromatosis type I. *Medicine (Baltimore)* 2011;90(3):201-11.
27. Ferner RE, Huson SM, Thomas N et al. Guidelines for the diagnosis and management of individuals with neurofibromatosis 1. *J Med Genet* 2007;44(2):81-8.

**Nous vous souhaitons à tous
une belle rentrée
pleine de promesses !**

Claudie Damour-Terrasson
et toute l'équipe

**belle
rentrée**