

Imagerie des phacomatoses chez l'enfant

JF Chateil, M Brun, C Le Manh, F Diard

Les phacomatoses, ou syndromes neuro-cutanés comprennent de multiples maladies responsables de lésions de type hamartomateux ou tumoral, touchant de façon variable et parfois associée le neuroectoderme, le mésoderme et l'endoderme. La plupart de ces affections ont une origine génétique. Les maladies les plus fréquentes sont les neurofibromatoses, la sclérose tubéreuse de Bourneville, la maladie de Sturge-Weber, la maladie de Von-Hippel Lindau, la nævomatose baso-cellulaire. De façon variable selon les auteurs, il existe de nombreuses autres affections incluses dans le groupe des phacomatoses ; elles ne seront pas détaillées dans ce chapitre. L'existence de lésions cutanées constitue un marqueur pour la plupart de ces maladies. Les signes radiologiques sont variés et concernent l'ensemble de l'organisme. L'atteinte du système nerveux central constitue souvent un élément prépondérant, en particulier pour le pronostic.

Tableau 1 : Principales maladies intégrées au groupe des phacomatoses

Anomalies cutanées	Maladie	Signes radiologiques
Troubles de la pigmentation	Neurofibromatose type 1	gliome chiasma, tumeurs cérébrales, hamartomes intraparenchymateux... dysplasie sphéno-orbitaire dysplasie osseuse rachidienne, tumeurs intra-canaliaires et para-rachidiennes hypertrophie des membres, pseudarthrose et courbure congénitales, tumeurs ffibreuses tumeurs des parties molles : neurofibromes dysplasie artérielle
	Neurofibromatose type 2	schwannomes intra-craniens (8ème paire cranienne +++), méningiomes tumeurs médullaires, autres tumeurs intracaniaires
	Sclérose tubéreuse de Bourneville	Tubers corticaux, calcifications intra-craniennes, nodules sous -épendymaires, tumeurs cérébrales kystes, angiomyolipomes rénaux rhabdomyome cardiaque
	Incontinentia pigmenti	troubles de la migration neuronale, atteinte de la substance blanche, atrophie cérébrale, hypoplasie du corps calleux
	Hypomélanose de Ito	dysplasie corticale, lissencéphalie, hétérotopie de

		substance grise, tumeur cérébrale, atrophie cérébrale, dilatation ventriculaire, visibilité des espaces de Virchow-Robin neuroblastome
Troubles de la pigmentation	Lentiginose centro-faciale de Touraine	dysraphie spinale, agénésie dentaire
	Syndrome de Peutz-Jeghers	schwannomes intra-craniens, hydrocéphalie, dysraphie spinale polypose digestive hamartomateuse
Lésions angiomateuses	Maladie de Sturge-Weber	angiome de la pie-mère
	Maladie de Von Hippel-Lindau	hémangioblastome du cervelet, de la moëlle kyste du pancréas adénocarcinome rénal
	Syndrome de Bonnet-Blanc-Dechaume	malformation artérioveineuse cérébrale
	Syndrome de Cobb	angiome médullaire hémangiome vertébral, angiome métamérique
	Syndrome de Rendu-Osler	angiomatose pluriviscérale fistule artério-veineuse pulmonaire abcès cérébraux secondaires
Lésions næviques	Nævomatose baso-cellulaire	kystes mandibulaires calcifications dure-mériennes, médulloblastome cotes bifides, kystes osseux fibrome ovarien
	Mélanose neuro-cutanée	mélanose méningée, dépôts de mélanine intra-cérébrale, hydrocéphallie
	Syndrome du nævus épidermique	asymétrie crânienne, kystes arachnoïdiens, dysplasie corticale, hémimégalencéphalie, hémangiome méningé, tumeur cérébrale
Lésions lipomateuses	Lipomatose encéphalo-cranio-cutanée	lipome sous-cutané, lipome intra-cranien

L'imagerie est capitale à plusieurs titres. Si le diagnostic est incertain, elle peut apporter des arguments décisifs, ce qui a des implications pronostiques pour le sujet lui-même ou pour un éventuel conseil génétique. Lorsque le diagnostic est posé, elle participe au bilan de l'affection et permet le dépistage et le

suivi des lésions nécessitant un traitement. Pour chacune des principales phacomatoses, la place de l'imagerie doit être précisée : quelle exploration faut-il pratiquer, à quel âge, avec quelle fréquence en fonction des lésions mises en évidence.

Neurofibromatose de type 1

Les neurofibromatoses (NF) sont les plus fréquentes des phacomatoses. Elles sont habituellement divisées en deux types, 1 et 2. D'autres auteurs ont proposé une classification plus complexe, définissant 8 types de neurofibromatoses, en tenant compte en particulier des neurofibromatoses " segmentaires ". L'association neurofibromatose-syndrome de Noonan paraît également non fortuite.

La neurofibromatose de type 1 (NF 1) ou maladie de von Recklinghausen est une maladie génétique de transmission autosomique dominante. Sa fréquence est d'environ 1/3000 dans la population générale. La recherche d'antécédents familiaux est importante, elle est positive dans environ 60% des cas, mais il existe un taux élevé de nouvelles mutations, de l'ordre de 40%. Le gène anormal est localisé sur la région péricentromérique du bras long du chromosome 17 (17q11.2). La protéine codée par ce gène, la neurofibromine, intervient dans le contrôle de la différenciation et de la prolifération cellulaire. L'expression phénotypique est très variable. Les lésions les plus fréquentes sont cutanées, neurologiques et osseuses.

- La dysplasie neuroectodermique est responsable des lésions cutanées et neurologiques. Le gène NF 1 est un gène suppresseur de tumeur dont la perte d'allèles (ou perte d'hétérozygotie) au niveau somatique peut être responsable de l'apparition de tumeurs au niveau du tissu considéré. Les lésions tumorales, au niveau du système nerveux, peuvent être intra-axiales (astrocytome) ou extra-axiales (méningiome, tumeurs des gaines nerveuses : schwannome au niveau intracranien, neurofibrome avec prolifération des cellules de l'endonevrie, au niveau spinal et périphérique).
- La dysplasie mésodermique est à l'origine des anomalies osseuses.
- L'atteinte endodermique est moins fréquente, mais elle peut être à l'origine de lésions de l'ensemble des organes.

1. Signes cliniques et critères diagnostiques

1. Atteinte cutanée

Les taches "café-au-lait", bien que non obligatoires pour porter le diagnostic de NF 1, constituent une caractéristique essentielle de la maladie; ce sont des taches brun clair, planes, arrondies ou ovalaires, à contours réguliers. Les taches lenticulaires brunes (pseudo-éphélides ou lentigines), cervicales et axillaires, mais également périnéales, apparaissent plus tardivement et sont souvent associées aux taches "café-au-lait"; elles sont de plus petite taille et elles augmentent en nombre avec l'âge. Il peut exister une mélanodermie diffuse. Les neurofibromes dermiques apparaissent dans l'enfance ou à l'adolescence et prédominent au niveau du tronc; ce sont des tumeurs cutanées molles, sessiles ou pédiculées qui peuvent également être de siège sous-cutané. Les neurofibromes plexiformes déforment la région où ils siègent (paupière, membres); ils se présentent comme une tumeur sous-cutanée en nappe recouverte d'une peau d'aspect frippé; les formes volumineuses correspondent aux " tumeurs royales ". Histologiquement ils correspondent à des neurofibromes nodulaires périphériques en grappe.

2. Atteinte oculaire

Les lésions de l'iris, appelées nodules de Lisch, représentent le signe oculaire le plus fréquent de la maladie. Ces lésions, muettes cliniquement, sont toujours bilatérales, pigmentées ou non, et en fonction de leur taille peuvent être visibles à l'œil nu ou à l'examen à la lampe à fente. Ils peuvent apparaître secondairement au cours de l'évolution de la maladie.

3. Critères diagnostiques

Pour retenir le diagnostic de NF 1, en accord avec la conférence de consensus , le sujet doit présenter 2 ou plus des critères suivants :

- au moins 6 taches café au lait (diamètre supérieur à 5 mm avant la puberté, 15 mm au delà)
- 2 neurofibromes ou plus, ou un névrome plexiforme
- présence de lentigines axillaires ou inguinales
- gliome du chiasma
- au moins 2 nodules de Lisch
- une lésion osseuse caractéristique (dysplasie du sphénoïde, pseudarthrose du tibia)
- un antécédent familial direct (parent, enfant, collatéral).

2. Signes radiologiques de la NF 1

Ces signes sont essentiellement en rapport soit avec l'atteinte mésodermique, responsable en particulier des anomalies osseuses, soit avec l'atteinte neuro-ectodermique. Il existe des lésions dysplasiques et des lésions tumorales .

1. Lésions cranio-encéphaliques

1. Macrocéphalie

De nombreux enfants présentent une macrocéphalie. Cette augmentation du périmètre crânien est en rapport avec une mégalencéphalie ou plus rarement une hémimégalencéphalie. Cette macrocrairie est associée dans 10% des cas à un retard mental modéré, mais la corrélation entre les deux n'est pas prouvée. Il en est de même que pour la survenue d'une épilepsie. La mégalencéphalie serait due à une croissance excessive du cerveau, secondaire à une prolifération gliale. La découverte d'une macrocéphalie doit faire rechercher une autre cause, en particulier une hydrocéphalie (sténose de l'aqueduc de Sylvius par gliose sous-épendymaire ou par compression extrinsèque) ou une tumeur intra-crânienne.

2. Atteinte osseuse dysplasique

Les lacunes de la voûte du crâne sont classiques, mais rares dans la NF 1. Elles sont purement dysplasiques, sans neurofibrome associé, et se caractérisent sur les clichés simples par la présence d'une plage d'ostéolyse, bien limitée, ronde, ovale ou irrégulière; de tels défauts de la voûte du crâne sont quasi pathognomoniques de la NF 1. Il existe deux localisations préférentielles:

- la plus classique se localise au niveau de la suture lambdoïde, juste au dessus de la suture occipito-mastoïdienne. Elle est associée à un défaut de pneumatisation de la mastoïde adjacente. La topographie gauche préférentielle est classique.
- la seconde localisation correspond à la partie postérieure de la suture sagittale.

La dysplasie du sphénoïde est plus fréquente. Elle atteint préférentiellement la grande aile, avec un large défaut qui est responsable d'une communication entre la fosse cérébrale moyenne et l'orbite. Elle peut être responsable d'une hernie de la dure-mère ou du lobe temporal dans l'orbite, avec une exophtalmie pulsatile. Elle

doit être différenciée de la buphtalmie parfois associée, qui se définit par un élargissement du globe oculaire, en rapport avec un glaucome congénital. Un névrome plexiforme de la paupière et de la région frontale peut être associé.

Sur les clichés simples, la cavité orbitaire apparaît élargie et plus claire, avec sur la vue de face une disparition des structures anatomiques normales: fente sphénoïdale, ligne de Stenvers, donnant un aspect de "grande orbite vide"; la fosse temporale est élargie, parfois de façon concomitante à une hémihypertrophie du crâne. Les cavités aériques ethmoïdales et le sinus maxillaire homolatéraux sont hypoplasiques. De profil, la portion verticale de la grande aile du sphénoïde est déplacée en avant, alors que son segment horizontal est abaissé.

La selle turcique est souvent atteinte par la dysplasie du sphénoïde : elle est élargie, asymétrique avec le plancher qui est oblique du côté de la dysplasie orbitaire. Ces anomalies sont purement dysplasiques, sans pathologie associée au niveau de l'hypophyse.

Toutes ces anomalies sont analysables sur la tomodensitométrie ou par IRM. Le scanner montre les différentes lésions osseuses. Une visualisation après reconstruction volumique tridimensionnelle peut être utile si un geste chirurgical est envisagé. La TDM et/ou l'IRM permettent surtout de bien préciser les lésions associées au niveau des méninges, avec la hernie intra-orbitaire du contenu de la fosse temporale, ainsi que les autres éléments intra-orbitaires.

3. Lésions des voies optiques

Elles surviennent dans une proportion allant de 30 à 90% des patients porteurs d'une NF 1. La nature exacte de ces lésions n'est pas univoque. Il peut s'agir de lésions simplement dysplasiques sans potentiel évolutif ou de véritables tumeurs, se comportant comme des astrocytomes pilocytiques. L'âge de découverte est le plus souvent compris entre 3 et 7 ans. Les manifestations cliniques sont proportionnellement rares, par rapport aux lésions qui sont découvertes lors du bilan systématique de la maladie, en particulier depuis la réalisation de principe d'un examen neuroradiologique. Dans le cas contraire, le signe clinique le plus souvent révélateur est une baisse de l'acuité visuelle. La survenue d'une exophtalmie ou d'une puberté précoce sont des signes rares mais assez spécifiques des tumeurs des voies optiques dans la NF 1.

En imagerie, les signes sur les clichés simples, bien que classiques, sont tardifs : élargissement du canal optique, de la gouttière chiasmatique en avant de la selle turcique. La tomodensitométrie et surtout l'IRM permettent le dépistage et l'analyse de ces lésions. Dans la NF 1, l'atteinte prédomine au niveau des deux nerfs optiques. L'atteinte bilatérale des nerfs optiques, quelle que soit leur portion, est un signe neuroradiologique reconnu comme spécifique de la NF 1. L'atteinte des nerfs optiques correspond soit à un élargissement tubulaire et tortueux du nerf, soit à une masse fusiforme. Il existe une infiltration tumorale péri-neurale, circonférentielle, s'étendant à l'espace sous-arachnoïdien et respectant le plus souvent les fibres nerveuses centrales. Cette infiltration péri-neurale se traduit en IRM par un élargissement fusiforme du nerf, iso-intense au parenchyme cérébral en séquence pondérée T1 avec un hyper-signal en séquence pondérée T2. Les séquences avec suppression du signal de la graisse permettent une meilleure analyse au niveau orbitaire. Au niveau du chiasma, l'imagerie montre une tumeur de petite taille, homogène, sans composante kystique et rehaussée de façon variable. L'apparition d'une tumeur plus volumineuse,

comportant une composante charnue rehaussée par l'injection de produit de contraste, une portion kystique, est possible mais rare et imprévisible avec l'imagerie. L'atteinte des voies optiques rétro-chiasmatiques est plus rare. La majorité de ces lésions sont stables ou ne récidivent pas après traitement. Mais, comme le soulignent de nombreuses publications, leur potentiel évolutif reste large, allant d'une évolution agressive à une régression spontanée.

4. Autres tumeurs :

Les neurinomes (schwannomes) de la 8ème paire crânienne sont rares chez l'enfant, en particulier dans la NF 1. L'élargissement du conduit auditif interne est un signe tardif. Ce signe n'est pas spécifique, et peut être simplement en rapport avec la dysplasie osseuse du rocher ou la dysplasie méningée. La TDM et surtout l'IRM avec injection de produit de contraste sont importantes pour préciser l'origine de cette anomalie.

D'autres tumeurs cérébrales peuvent survenir, associées à une NF 1; chez l'enfant, il s'agit le plus souvent de gliomes de bas grade, en particulier au niveau du tronc cérébral, des noyaux gris centraux, mais toutes les localisations sont possibles. Plus rarement, des tumeurs gliales de haut grade sont observées. L'existence de méningiomes est possible, mais rare chez l'enfant, en particulier dans la NF 1; ils peuvent être multiples, de siège intraventriculaire ou au niveau de la convexité. Des épendymomes ont également été décrits. Les aspects de ces tumeurs en imagerie ne présentent pas de particularité par rapport aux mêmes lésions de survenue isolée, avec un rehaussement variable après injection de produit de contraste. Certains astrocytomes seraient susceptibles d'involuer spontanément.

5. Lésions dysplasiques intra-parenchymateuses :

Dans 50 à 70% des cas, d'autres anomalies sont notées en IRM : cet examen est nettement plus performant que la tomodensitométrie pour mettre en évidence ces lésions. Elles sont considérées comme dysplasiques ou hamartomateuses, avec présence éventuelle d'hétérotopies cellulaires ou de cellules mélanocytaires. Certains auteurs ont également évoqué la possibilité d'une myélinisation anormale transitoire, avec vacuolisation de la myéline. En IRM, les séquences pondérées en T2 mettent en évidence des plages d'hypersignal par rapport au parenchyme adjacent. Ces images, appelées " Objets Brillants Non Identifiés " prédominent au niveau des noyaux gris centraux (pallidum), du tronc cérébral, des péduncules cérébelleux; ils peuvent également être présents au niveau de la capsule interne, du corps calleux. Ils peuvent être discrètement hyperintenses en séquence pondérée T1, et n'exercent pas d'effet de masse sur les structures adjacentes. Le rehaussement après injection est rare, et doit inciter à surveiller ces lésions pour ne pas méconnaître une tumeur débutante. L'étude en spectroscopie protonique par résonance magnétique n'a pas permis de caractériser de façon plus précise ces images : l'analyse spectrale est identique à celle de sujets sains. L'histoire naturelle de ces lésions est variable, mais elles sont le plus souvent stables ou ont une tendance à la régression. Chez les enfants NF 1 porteurs d'une tumeur des voies optiques, la fréquence de ces lésions hamartomateuses est augmentée mais la signification de cette association reste inconnue.

Parmi les autres manifestations observées au niveau cérébral, la survenue d'un accident vasculaire est également possible chez l'enfant porteur d'une NF 1. Il est vraisemblablement en rapport avec l'angiodysplasie rencontrée dans la maladie.

En résumé, il faut souligner l'association fréquente de plusieurs types de lésions, hamartomateuses et tumorales, chez le même patient. Lorsque le diagnostic de NF 1 est

évoqué, la réalisation d'une IRM cérébrale peut permettre de le confirmer s'il existe des lésions pathognomoniques ; celle-ci peut être réalisée avec injection de produit de contraste pour dépister une éventuelle tumeur, en particulier au niveau du chiasma . Le rythme de surveillance est guidé par ce premier examen, mais il n'existe pas, actuellement, de consensus sur la fréquence de ces contrôles. Le suivi est avant tout clinique. En l'absence de signes cliniques ou d'atteinte tumorale, les contrôles doivent être espacés, afin de ne pas multiplier les explorations. La découverte de lésions d'allure dysplasique (" Objets Brillants Non Identifiés ") ne modifie pas la prise en charge du patient , et ne justifie pas à elle seule, de réaliser une surveillance par IRM. La surveillance d'une lésion chiasmatique asymptomatique doit être plus rapprochée (tous les 6 mois) jusqu'à l'âge de 7 ans.

2. Atteinte rachidienne et pararachidienne

1. Dysplasie osseuse :

Le signe le plus classique au niveau du rachis est le festonnement des corps vertébraux (" scalloping "), avec une déformation concave de la corticale osseuse. Cet aspect est le plus souvent visible au niveau du mur postérieur du corps vertébral, et constitue un signe caractéristique de la neurofibromatose. Il existe une atteinte étagée, parfois associée à une dysplasie durale. Cet aspect fait également discuter la possibilité d'un processus expansif intracanalair. Le festonnement des corps vertébraux peut également être antérieur ou latéral. Il est alors purement dysplasique; il existe une concavité exagérée des corticales des corps vertébraux, avec un aspect pointu, à angle aigu des bords de la vertèbre, en particulier au niveau cervical. Ces anomalies peuvent être associées à une aplasie ou une hypoplasie de l'arc postérieur.

Les lésions costales sont généralement associées aux lésions vertébrales . Les côtes sont amincies, en particulier au niveau de l'arc postérieur. Les corticales ont un bord ondulé, avec un aspect enrubanné. Le principal diagnostic différentiel est celui d'une tumeur neurogène paravertébrale responsable d'une érosion costale.

2. Troubles de la statique :

L'existence de courbures anormales est fréquente, le plus souvent en rapport avec la dysplasie mésodermique osseuse. Une cyphose cervicale est très évocatrice de NF 1 . Les vertèbres cervicales sont le siège d'une dysplasie sévère, avec un festonnement antérieur et postérieur, des angles aigus au niveau des contours du corps vertébral. Cette déformation, fréquente chez l'adulte, peut débuter dans l'enfance. A l'inverse, il peut exister une exagération de la lordose cervicale, une lordose dorsale.

Une cyphoscoliose dorsolombaire est présente dans 10 à 40% des cas. . La plupart apparaît avant l'âge de 16 ans, la majorité se développant entre 10 et 15 ans. Tous les types de courbure peuvent être rencontrés, mais l'aspect le plus habituel est celui d'une scoliose angulaire aiguë, avec moins de 6 vertèbres intéressées, au niveau de la portion thoracique basse. L'association avec une cyphose est de mauvais pronostic, car il existe une tendance à l'aggravation rapide. Si un traitement chirurgical est envisagé, il est recommandé de réaliser une IRM pré-opératoire, en particulier pour les scolioses d'origine dysplasique, afin de rechercher une anomalie endocanalair associée qui pourrait se décompenser à l'occasion de l'intervention .

3. Lésions intracanales ou pararachidiennes

Elles peuvent être associées aux anomalies osseuses . Lorsqu'il existe des signes cliniques, l'IRM constitue le meilleur examen pour en faire le diagnostic étiologique et le bilan locorégional éventuel.

- Les tumeurs médullaires sont rares chez l'enfant et l'adolescent dans le cadre de la NF 1.
- Une syringomyélie peut être associée; plus rarement un dysraphisme peut être présent.
- Les ectasies dures peuvent être responsables du festonnement postérieur des corps vertébraux. Elles peuvent être associées à de véritables méningocèles antéro-latérales, faisant saillie dans les gouttières paravertébrales.
- Les neurofibromes surviennent chez environ la moitié des patients porteurs d'une NF 1. Ils sont plus fréquents chez l'adulte jeune, mais sont parfois présents chez l'enfant et l'adolescent. Souvent multiples ou plexiformes, ils peuvent être quiescents, ou grossir progressivement. Le risque évolutif est la dégénérescence sarcomateuse. Elle doit être suspectée devant l'apparition ou la modification de la symptomatologie : douleurs rachidiennes, aggravation d'une scoliose, apparition d'une tumeur cervicale, signes neurologiques. L'IRM est le meilleur examen à pratiquer pour compléter les données de la radiographie thoracique ou de l'échographie abdominale . L'imagerie met en évidence des tumeurs nodulaires multiples, rehaussées par l'injection de produit de contraste, infiltrant les organes de voisinage. Le pronostic en présence d'une dégénérescence reste réservé malgré le traitement (chirurgie, chimiothérapie).

3. Lésions du bassin et des membres

1. Asymétrie de croissance

S'il existe des anomalies cliniques, les radiographies simples constituent la première approche diagnostique. Certains enfants présentent un gigantisme localisé ou plus diffus. Il peut atteindre n'importe quelle partie du corps. La croissance excessive de l'aile iliaque constitue une des localisations les plus fréquentes. Il faut rechercher un neurofibrome associé, contribuant à la déformation osseuse.

L'existence d'une augmentation considérable du volume d'un membre définit la " neuromatose éléphantiasique ", qui associe une participation hémangiomateuse et/ou lymphangiomateuse : l'hypertrophie est en rapport avec une atteinte de type hamartomateux, avec une hyperplasie hémangiomateuse et/ou lymphangiomateuse, et un ou des neurofibromes plexiformes. Les clichés simples montrent un allongement de tout le membre, un épaississement considérable des tissus mous. Les os longs ont un aspect irrégulier, grêle, et souvent un diamètre diaphysaire diminué. L'IRM permet d'apprécier les différentes composantes des lésions.

2. Anomalies périostées

Le périoste est fragilisé par la dysplasie mésodermique. Des traumatismes modérés peuvent provoquer des hémorragies sous-périostées, révélées par une tuméfaction douloureuse. Secondairement, le périoste décollé s'ossifie et devient visible sur les clichés simples. Ces hémorragies sous-périostées peuvent être associées avec une hypertrophie éléphantiasique. Les irrégularités corticales et les troubles du modelage des os longs observés chez l'adulte peuvent être en rapport avec d'anciens hématomes sous-périostés survenus pendant l'enfance.

3. Lésions fibreuses

Des lésions fibreuses bénignes multiples (cortical defect) peuvent être observées dans la NF 1. L'aspect radiologique est le même que celui décrit lorsque cette lésion est isolée : zone d'ostéolyse corticale à bords nets, sans signe d'évolutivité rapide. La seule particularité est en rapport avec leur multiplicité.

Des lésions lytiques plus volumineuses peuvent également se développer en regard des métaphyses des os longs, en particulier au niveau du fémur. Le terme " kystique " a parfois été employé pour décrire les aspects radiologiques, source de confusion car il s'agit de lésions fibreuses : fibromes non ossifiants géants multiples. Ils apparaissent au moment de la puberté et sont habituellement asymptomatiques. La relation entre les fibromes non ossifiants géants et la NF 1 a été longtemps débattue. Jaffe et Campanacci ont individualisé leur propre syndrome par rapport à la NF 1, du fait de l'absence, chez les sujets étudiés, de stigmates cutanés ou d'antécédents familiaux de NF 1 . A l'inverse, Riccardi a mis en avant l'hétérogénéité de la maladie, en proposant six formes complémentaires par rapport à la classification usuelle, la forme ici décrite correspondant à la NF de type 7 .

4. Courbures congénitales des membres et pseudarthroses

Elles sont très évocatrices de NF 1. Ces anomalies sont présentes chez 5% des sujets porteurs d'une NF 1, alors que 97% des enfants présentant une courbure congénitale ou une pseudarthrose ont une NF 1. Les autres cas sont vraisemblablement en rapport avec une dysplasie fibreuse.

La courbure congénitale atteint préférentiellement le tibia ou plus rarement le péroné. Le tibia est incurvé en arrière et en dedans, la courbure se situant au niveau du tiers inférieur. La corticale est épaissie dans la concavité de la courbure, avec parfois une zone arrondie radio-transparente au sommet de la courbure. Cet aspect représente dans certains cas une forme localisée de croissance excessive, car l'os peut être plus long que du côté opposé. Cette courbure peut rester stable ou se compliquer d'une fracture ou d'une pseudarthrose. Celle-ci peut être d'emblée présente à la naissance, être la conséquence d'une fracture au sommet de la courbure, voire succéder à une ostéotomie non appropriée . La pseudarthrose, comme la courbure, siège habituellement au tiers inférieur de la jambe, plus rarement au tiers supérieur. Il existe une condensation des berges osseuses, avec parfois un aspect de " pseudo-articulation " entre les 2 fragments. Des pseudarthroses de l'avant-bras peuvent également être observées .

5. Autres lésions

Des neurofibromes des tissus mous peuvent être retrouvés à tous les niveaux. Ce sont des tumeurs situées sur les trajets nerveux, avec en IRM, sur les séquences pondérées en T2, un aspect " en cible " comportant un centre hypointense et une couronne en hypersignal, un rehaussement variable après injection de produit de contraste.

Enfin, dans le cadre de la NF 1, il peut exister une hyperparathyroïdie, avec une ostéomalacie, parfois résistante à la vitamine D. Cette association est inexpliquée et pourrait correspondre à un rachitisme de type paranéoplasique .

4. Lésions viscérales

1. Atteinte cardio-vasculaire

L'existence d'une angiodyplasie peut être responsable d'une sténose d'une artère rénale, avec hypertension artérielle secondaire. L'échographie doit rechercher une asymétrie de taille des reins, et l'étude doppler une accélération de la vitesse systolique. L'angiographie confirme le diagnostic et peut permettre la réalisation d'une angioplastie endoluminale. La place diagnostique de l'angiographie par résonance magnétique est à évaluer dans ce cadre. D'autres lésions sont plus rares : sténose des artères cérébrales, coarctation de l'aorte abdominale, lésion des artères digestives.

Des cardiopathies congénitales (sténose pulmonaire), une myocardiopathie hypertrophique, des tumeurs intra-cardiaques peuvent être associées.

2. Lésions digestives

L'existence de neurofibromes intestinaux est exceptionnelle chez l'enfant. Ils peuvent être à développement sous-séreux ou sous-muqueux, asymptomatiques ou révélés par des douleurs, une invagination. Une dysplasie ou une hyperplasie des plexus nerveux intrinsèques ont été décrites, responsables de troubles de la motricité digestive.

3. Atteinte uro-génitale

Elle est essentiellement vésicale, avec présence de neurofibromes sous-muqueux à développement endo-luminal. L'imagerie montre des lésions pariétales multinodulaires. Une extension pelvienne est fréquente, avec une possible hydronéphrose par compression urétérale. L'IRM permet au mieux le bilan loco-régional en complément de l'échographie .

4. Tumeurs associées

De nombreuses tumeurs peuvent survenir sur ce terrain, de façon plus fréquente que dans la population générale. Il faut en particulier citer les neuroblastomes, les rhabdomyosarcomes et, chez l'adulte, les phéochromocytomes, les carcinomes de la thyroïde.

1. Neurofibromatose de type 2

La neurofibromatose de type 2 (NF 2) est également appelée neurofibromatose de type central, les lésions tumorales multiples du système nerveux central représentant les principales manifestations de la maladie. C'est également une affection de transmission dominante, l'anomalie génétique est située sur le chromosome 22 (22q11.2). Le taux de survenue de la NF 2 dans la population générale est de 1/50 000, avec un taux de néomutation d'environ 50%. Le gène NF 2 a également une fonction également suppresseur de tumeur. Cette maladie est fréquemment découverte chez le jeune adulte, ou un peu plus tardivement. En présence d'un cas familial connu, certains ont proposé le dépistage de la mutation chez les enfants non symptomatiques, ce qui pourrait permettre une prise en charge plus précoce .

1. Signes cutanés et critères diagnostiques

Les signes dermatologiques sont beaucoup plus rares que dans la NF 1 : présence de moins de 6 taches café-au-lait, tumeurs cutanées (schwannome, papules pigmentées). Au niveau oculaire, l'existence d'une cataracte postérieure est notée dans 80% des cas. Pour retenir le diagnostic de NF 2, le sujet doit présenter 1 ou plus des critères suivants :

- neurinome bilatéral du nerf cochléo-vestibulaire
- NF 2 chez un parent au premier degré et neurinome unilatéral du nerf cochléo-vestibulaire,

ou 2 des critères suivants : neurofibrome, méningiome, gliome, schwannome, cataracte postérieure.

2. Signes radiologiques

1. Lésions encéphaliques

L'atteinte la plus caractéristique est l'existence d'un schwannome (neurinome) de la 8ème paire crânienne, survenant habituellement chez l'adulte; les cas survenant chez l'enfant sont plus rares. Parmi les autres nerfs crâniens, les nerfs sensitifs ou mixtes sont plus souvent atteints (5ème, 9ème et 10ème paires crâniennes). Les schwannomes des nerfs moteurs sont plus exceptionnels, comme ceux de la 4ème paire crânienne .

L'IRM est le meilleur examen pour mettre en évidence ces lésions : présence d'une tumeur extra-axiale fortement rehaussée par l'injection de produit de contraste, avec une érosion du conduit auditif interne et un effet de masse sur les structures adjacentes. Les potentiels évoqués auditifs peuvent aider à un diagnostic précoce des formes intracanalaires pures. Ces explorations sont justifiées s'il existe une forte présomption de NF 2.

Les méningiomes représentent la seconde tumeur la plus fréquente dans la NF 2. Ils sont volontiers multiples, avec une croissance rapide et une évolution possible vers une méningiomatose diffuse .

La présence de calcifications intra-crâniennes a été décrite; elles siègent au niveau des plexus choroïdes, des hémisphères cérébelleux, ou plus rarement en région sous-épendymaire ou corticale .

2. Atteinte intra-canalair rachidienne

Elle est dominée par la présence de tumeurs. Un syrinx associé est parfois noté. Les tumeurs peuvent être intramédullaires (épendymome, astrocytome) ou extramédullaires (schwannome, méningiome, neurofibrome). Ces tumeurs sont le plus souvent multiples, sans localisation préférentielle. Elles ne sont pas toujours symptomatiques. L'exploration de l'ensemble du canal médullaire doit être réalisée en IRM, avec utilisation de produit de contraste, de façon à préciser la topographie et l'extension de la tumeur .

2. Sclérose tubéreuse de Bourneville

La sclérose tubéreuse de Bourneville (STB) est la phacomatose la plus fréquente après la neurofibromatose. La prévalence de l'affection est habituellement évaluée entre 1/20000 et 1/34000 . Cette affection est essentiellement caractérisée par des signes neurologiques, avec un risque d'épilepsie et de retard mental, et des signes cutanés spécifiques. La STB est une maladie héréditaire de transmission autosomique dominante ayant une pénétrance élevée mais incomplète, et une expressivité variable (en particulier pour l'atteinte neurologique). Le taux de mutations de novo est élevé et varie de 50 à 80% . Il existe une hétérogénéité génétique et les études génétiques ont actuellement identifié 2 gènes majeurs, TSC1 et TSC2 ; 2 autres gènes seraient localisés en 11q14 et 12q22. Le gène TSC2, responsable de 60% des STB est situé sur le bras court du chromosome 16. Ce gène, qui a un rôle de suppresseur de tumeur, code pour une protéine appelée tubérine. Il est situé au voisinage d'un des gènes de la polykystose rénale autosomique dominante. Le gène TSC1, situé sur le bras long du chromosome 9, est responsable de 30% des STB. C'est également un gène suppresseur de tumeur. En raison de l'hétérogénéité génétique et de l'absence de corrélation phénotype-génotype, le conseil génétique et le diagnostic anténatal restent très difficiles dans la STB .

La STB est caractérisée par des dysplasies et/ou des néoplasies au niveau des organes dérivés du feuillet ectodermique (peau, système nerveux central et périphérique, yeux). Les structures dérivant

du mésoderme (vaisseaux sanguins, os et cartilage) et de l'endoderme (épithélium intestinal) peuvent également être intéressées.

1. Signes cliniques et critères diagnostiques

1. Atteinte cutanée

Les tâches hypomélaniques "achromiques" ont une fréquence variable, de 15 à 90 %. (1 % des nouveau-nés sains présentent des lésions cutanées identiques). Elles constituent la manifestation cutanée la plus précoce, parfois isolée, de la maladie. Elles sont présentes à la naissance dans 20 % des cas ou apparaissent dans les premiers mois de la vie. Leur nombre peut augmenter durant les premières années de la vie mais une fois apparues, elles ne se modifient pas secondairement. Chez les enfants à peau claire, elles peuvent n'être décelables qu'en lumière de Wood. Leur nombre est variable (de 1 ou 2 à plusieurs dizaines), elles siègent sur le tronc et les membres, épargnant classiquement la face. Elles peuvent être isolées ou groupées. Elles mesurent le plus souvent entre 1 et 3 cm mais elles peuvent être plus longues. Elles sont ovoïdes ou en "feuille de sorbier" avec un contour irrégulier ou polycyclique. La biopsie montre des mélanocytes en nombre anormal.

Les angiofibromes faciaux sont présents dans 80 à 90 % des cas. Ils apparaissent entre 2 et 5 ans et parfois jusqu'à l'âge de 30 ans. Leur nombre est variable mais ils touchent de manière élective la région médio-faciale, leur localisation est bilatérale et symétrique dans les sillons naso-géniens. Les autres manifestations cutanéomuqueuses et phanériennes sont les plaques "en peau de chagrin", les fibromes péri-unguéaux de Koenen, les fibromes de la racine des cheveux et sourcils, les tâches "café au lait" (7 à 16 %), et les molluscum pendulum.

2. Lésions oculaires

Elles sont dominées par le phacome rétinien : habituellement unique, il est vu au fond d'œil et siège généralement au pôle postérieur sur la papille ou sur la rétine juxta-papillaire. Il peut évoluer vers un astrocytome à cellules géantes. Les autres lésions sont très diverses (tumeurs dysembryoplasiques des paupières, nodules dysembryoplasiques de la conjonctive, dépigmentation de l'iris, colobome, cataracte, myopie...).

3. Signes neurologiques

L'atteinte du système nerveux central dans la STB est à l'origine des principales manifestations cliniques. Le retard mental se rencontre dans 40 à 85% des cas. Les crises convulsives (crises partielles pouvant se généraliser, syndrome de West) sont souvent révélatrices et se rencontrent dans 85 % à 100 % des cas. Elles apparaissent en général avant l'âge de 2 ans. Les spasmes infantiles sont la première manifestation de l'épilepsie pour 65% des cas et s'accompagnent d'un pronostic intellectuel péjoratif.

4. Critères diagnostiques

Des critères diagnostiques primaires, secondaires et tertiaires ont été définis :

critères primaires	critères secondaires	critères tertiaires
angiofibromes faciaux	atteinte d'un parent du premier degré	tâches hypomélaniques
fibromes périunguéaux multiples	rhabdomyome cardiaque (preuve histologique ou radiologique)	kystes rénaux (mise en évidence radiologique)
tubers corticaux (preuve histologique)	tâche achromique ou hamartome rétinien	lésions de l'émail dentaire
nodules sous-épendymaires ou	tubers corticaux (mise en évidence	polype rectal hamartomateux

astrocytome à cellules géantes (preuve histologique)	radiologique)	(preuve histologique)
nodules sous-épendymaires calcifiés multiples (mise en évidence radiologique)	nodules sous-épendymaires non calcifiés (mise en évidence radiologique)	kystes osseux (mise en évidence radiologique)
astrocytomes rétiniens multiples.	plaques en peau de chagrin	lymphangiomyomatose pulmonaire (preuve radiologique)
	lymphangiomyomatose pulmonaire (preuve histologique)	anomalies linéaires de la substance blanche ou hétérotopies (mise en évidence radiologique)
	angiomyolipome rénal (confirmation radiologique ou histologique)	fibromes gingivaux
	kystes rénaux (confirmation histologique)	hamartome d'autres organes (confirmation histologique)
		spasmes infantiles

Le diagnostic de certitude d'une STB nécessite :

soit 1 critère primaire,

soit 2 critères secondaires,

soit 1 critère secondaire et 2 critères tertiaires.

2. Signes radiologiques de la STB

1. Lésions encéphaliques

Les manifestations neuroradiologiques sont très fréquentes chez l'enfant (92,5%) . Les cellules destinées à devenir les neurones et cellules gliales du cortex cérébral et cérébelleux se développent à partir de cellules précurseurs pluripotentes de la zone péri-ventriculaire. Des anomalies de la formation, de la migration et de l'organisation neuronale et gliale seraient à l'origine des manifestations neurologiques . Elles résulteraient d'un trouble de la migration des neurones de la zone germinale vers le cortex. Dans les lésions de la STB, les neurones sont de type primitif et les astrocytes, normalement dispersés, sont agglutinés. Certaines cellules souches du neuro-épithélium de la matrice germinale ne migrent pas, prolifèrent sur place formant les nodules sous-épendymaires (NSE) et les astrocytomes à cellules géantes (ACG). D'autres migrent dans la zone intermédiaire ou dans le cortex sans se différencier et forment des agrégats cellulaires désorganisés, les tubers. Ceci se traduit par des anomalies corticales focales avec défaut ou anomalie de myélinisation. Histologiquement, les cellules géantes de la STB seraient le résultat d'un événement dysgénétique dans le développement précoce, résultant en une expression incomplète ou aberrante d'une différenciation astrocytaire ou neuronale . Les anomalies de la substance blanche correspondent à des cellules géantes hétérotopiques qui ont une disposition radiaire proche des voies de migration habituelles.

1. Tubers corticaux

Leur fréquence est supérieure à 95% . Les localisations sus-tentorielles sont les plus fréquentes (88%), les localisations cérébelleuses (8 à 15 %) ne sont jamais isolées . Le tronc cérébral et la moelle sont rarement atteints. Leur nombre est variable, parfois jusqu'à 60, leur distribution asymétrique .

Macroscopiquement, ils correspondent à des nodules corticaux enchassés dans un gyrus anormalement large. Deux types ont été séparés : le type 1 à surface lisse et le type 2 avec une dépression centrale . Leur calcification est d'origine dystrophique en rapport avec une dégénérescence de la partie centrale du tuber. Ils sont caractérisés par un trouble marqué de l'architecture laminaire normale avec une perte de la distinction entre substance blanche et substance grise. Il existe une démarcation nette entre la substance blanche normale et la substance blanche sous-jacente aux tubers corticaux où la myéline anormale est souvent remplacée par de la gliose. La distribution lobaire des tubers corticaux est controversée. Classiquement, ils auraient une localisation préférentiellement frontale avec une fréquence progressivement décroissante du lobe pariétal au lobe temporal puis occipital et au cervelet, mais certaines études rapportent une fréquence pariétale supérieure .

En TDM, les tubers corticaux et les anomalies de la substance blanche sous-jacente sont présents entre 66 % et 71%. L'IRM a une sensibilité supérieure pour leur détection . En pondération T1, les tubers ont une périphérie en isosignal à la substance grise et un centre en iso ou hyposignal à la substance blanche. Ils peuvent s'expandre et distordre la circonvolution affectée (22% des cas) avec parfois une ombilication de surface. En densité de proton et en pondération T2, la périphérie reste isointense à la substance grise et le centre est en hypersignal à la substance blanche. Ceci pourrait traduire une gliose relativement éparsée de la substance grise superficielle et beaucoup plus intense dans le cortex profond et la substance blanche sous-corticale. Plus rarement, le centre des tubers est presque isointense au liquide céphalorachidien correspondant à une dégénérescence kystique des tubers . Exceptionnellement, les tubers corticaux peuvent s'associer à un épaississement et à des anomalies de signal du cortex. L'existence d'une calcification centrale se traduit par un hyposignal. Des micro-calcifications peuvent apparaître en hypersignal en séquence pondérée T1 . Des calcifications curvilignes au niveau des fibres en "U" ont également été décrites.

Les tubers corticaux peuvent ou non se rehausser après injection de contraste, de façon variable : homogène et nodulaire, plus rarement gyriforme .

En période néonatale, les tubers corticaux sont visibles en séquence pondérée T1 et en densité de proton, ils sont hyperintenses à la substance blanche prémyélinisée. En pondération T2, ils sont en hyposignal au sein de l'hypersignal de la substance blanche non myélinisée .

La plupart des auteurs assimilent comitialité et présence de tubers corticaux et un des objectifs est de mettre en évidence le foyer épileptogène. De nouvelles techniques, IRM et magnéto-encéphalographie, pourraient présenter un intérêt.

D'autres anomalies corticales peuvent être observées, comme la présence de calcifications épaisses corticales et sous-corticales, gyriformes .

2. Nodules sous-épendymaires

Les NSE sont constitués de cellules gliales ballonnées, géantes ou multinuclées et recouvertes en périphérie par l'épendyme. Chez les jeunes enfants, des neuroblastes peuvent également être présents. Leur fréquence est élevée : 89 à 96% . Ils mesurent moins de 12 mm de grand axe et sont localisés au niveau des ventricules latéraux à proximité du noyau caudé, du sillon thalamo-caudé, des trous de Monro. L'atteinte du IVe ventricule et de l'Aqueduc de Sylvius est plus rare. Ils sont le plus souvent bilatéraux, de distribution asymétrique, en nombre

variable (0 à 15) sans corrélation avec l'âge du patient .

La majorité des NSE est calcifiée. Au niveau des trous de Monro, ces nodules peuvent augmenter de taille et évoluer vers un astrocytome. Le diagnostic différentiel histologique est souvent difficile.

Les NSE lorsqu'ils sont volumineux et très calcifiés peuvent être visibles sur la radiographie du crâne. L'échographie transfontanellaire permet d'identifier les NSE mais méconnaît les autres lésions encéphaliques et surtout les tubers corticaux.

En tomodensitométrie, les NSE apparaissent sous la forme de nodules hyperdenses faisant saillie dans la lumière ventriculaire. Cet examen est le plus sensible et spécifique pour détecter ces nodules calcifiés . Les nodules non calcifiés sont isodenses au parenchyme cérébral et peuvent seulement être détectés s'ils font saillie dans le ventricule. Habituellement en TDM, aucun rehaussement n'est noté .

En IRM, les NSE sont en isosignal par rapport à la substance grise en pondération T1, homogènes ou hétérogènes . En pondération T2 et en densité de protons, leur signal est variable, le plus souvent hyperintense avec un hyposignal central plus ou moins marqué selon le degré de calcification . Chez le nouveau-né, les NSE présentent un hypersignal en pondération T1 et en densité de proton et un hyposignal en pondération T2 . Après injection, le rehaussement peut être nodulaire ou en anneau, plus marqué qu'au niveau des tubers corticaux mais moins intense qu'au niveau des ACG .

3. Astrocytomes à cellules géantes

Ils sont également dénommés tumeurs à cellules géantes car leur différenciation cellulaire est mixte : astrocytaire et neuronale. Ils sont histologiquement bénins, leur croissance est lente mais ils peuvent être invasifs localement et responsables d'hydrocéphalie. La localisation préférentielle est sous-épendymaire, en regard des trous de Monro. La dégénérescence maligne est rare, de même que la récurrence après exérèse complète. Leur incidence varie de 2 à 26 % . Le pic de survenue est compris entre 8 et 18 ans mais des formes néonatales ont été rapportées . La distinction histologique entre NSE et ACG est difficile voire impossible. Certains auteurs ont défini les NSE par une taille inférieure à 12 mm. L'augmentation de taille d'un nodule au cours des différents examens est le signe le plus fiable d'évolution. Les ACG peuvent avoir d'autres localisations : carrefours ventriculaires, cornes temporales.

Ces tumeurs ont un signal hétérogène et sont en iso/hyposignal par rapport au parenchyme cérébral en T1 et hyperintenses en T2. Des formations serpiginieuses vides de signal en rapport avec des vaisseaux sont souvent présentes . Il existe un rehaussement intense après injection de contraste . Une hypertension intracrânienne ou une augmentation progressive du périmètre crânien traduit l'hydrocéphalie due au blocage à l'écoulement du LCR. La détection précoce des ACG est utile car le risque opératoire est lié au volume et à la vascularisation de la tumeur. Certains proposent une surveillance systématique par TDM ou IRM entre 8 et 18 ans . D'autres auteurs ne proposent un contrôle TDM ou IRM que s'il existe une suspicion clinique de tumeur .

Beaucoup plus rarement, d'autres tumeurs cérébrales peuvent survenir : astrocytome pilocytaire, astrocytome fibrillaire (de grade variable), gliomatose

cérébrale diffuse.

4. Anomalies de la substance blanche

Leur fréquence varie de 40% à 95% . Elles peuvent avoir différents aspects :

- hypomyélinisation et gliose de la substance blanche sous-corticale adjacente au tuber cortical. Ce sont les plus fréquentes (95%), leur localisation est sus-tentorielle (95%) ou cérébelleuse (15%) .
- anomalies linéaires, appelées lignes de migration radiaire. Elles semblent correspondre à des zones d'hétérotopies de neurones et de cellules gliales le long des voies de migration neuronale habituelles. Ces anomalies peuvent être linéaires, curvilignes ou rarement triangulaires à sommet ventriculaire et base corticale, plus rarement nodulaires .
- lésions kystiques de même signal que le liquide céphalo-rachidien : dégénérescence kystique de lésions dysplasiques, augmentation focale des espaces périvasculaires, kystes neuroépithéliaux intraparenchymateux .
- séquelles d'accident vasculaire cérébral. Le risque d'accident vasculaire cérébral est augmenté chez ces patients en raison de la dysplasie artérielle et de possibilités d'embolie à partir d'anévrismes artériels , de dissection vasculaire, d'occlusion des vaisseaux cranio-cervicaux par embolie ou dysplasie vasculaire qui peut conduire à un aspect de "moya-moya". Les accidents ischémiques peuvent également être secondaires aux anomalies cardiaques dans le cadre de la STB (de 50 à 64 % des jeunes patients).

Ces anomalies de la substance blanche sont presque toujours iso ou hypointenses à la substance blanche normale en T1 et hyperintenses en T2 . S'il existe des calcifications, elles seront en hyposignal . Chez le nouveau-né et le nourrisson, ces lésions sont hyperintenses à la substance blanche pré myélinisée en T1 et iso ou hypointenses à la substance blanche prémyélinisée en T2. Elles peuvent se rehausser de façon homogène après injection mais ce rehaussement est moins intense que pour les ACG.

L'IRM est actuellement l'examen de choix pour évaluer l'atteinte encéphalique dans la STB. A côté des séquences conventionnelles, les séquences FLAIR (Fluid Attenuated Inversion Recovery), IR (Inversion Recovery) ou MT en pondération T1 (Transfert de Magnetisation) permettent d'augmenter la sensibilité de l'IRM pour la détection des NSE, des tubers corticaux et des lésions de la substance blanche .

La détermination du degré de l'atteinte encéphalique est utile, dans la mesure où il pourrait exister une corrélation avec les troubles des apprentissages. Les tubers corticaux n'entraînent pas le retard mental mais la comitativité associée, le risque de comitativité augmentant avec le nombre de tubers corticaux. . Par contre, il n'y a pas de corrélation entre la sévérité du retard mental et le nombre de NSE ou la dilatation ventriculaire.

2. Atteinte viscérale

1. Lésions rénales

Elles sont fréquentes, 40 % à 80 % selon les séries . Il s'agit le plus fréquemment d'angiomyolipomes, de kystes et beaucoup plus rarement de carcinome rénal, y compris chez l'enfant . L'atteinte rénale commence dans la petite enfance mais des cas de kystes en période néonatale ont été rapportés.

L'angiomyolipome est la lésion la plus fréquente (75 %). Une étude longitudinale a montré que le nombre et la taille de ces lésions augmentent avec l'âge, mais certaines lésions peuvent rester stables. Il correspond à une lésion hamartomateuse, associant du tissu angiomateux, musculaire lisse et graisseux. La dégénérescence en angiomyo-liposarcome est rare. Le plus souvent, ces angiomyolipomes sont latents mais ils peuvent se révéler par des hématuries, une protéinurie, une infection urinaire ou une masse palpable. Leur aspect en échographie peut varier : petites lésions corticales (diamètre < 4 mm) hyperéchogènes, multiples, bilatérales, ou plus rarement masse volumineuse de nature mixte solide avec une discrète augmentation de l'échogénicité. En tomодensitométrie, la composante graisseuse peut être difficile à mettre en évidence si la lésion est petite. L'IRM peut également mettre en évidence le contingent graisseux.

Les kystes rénaux sont moins fréquents (17 %) mais peuvent être précoces . Il s'agit de lésions anéchogènes de 2 mm à 2 cm de diamètre avec un renforcement postérieur. Les formes multiples sont plus fréquentes que le kyste solitaire. L'atteinte peut être unique ou bilatérale. Les kystes rénaux peuvent apparaître ou disparaître au cours de l'évolution.

2. Lésions hépatiques

Les hamartomes peuvent avoir une localisation hépatique dans 25-45 % des cas et leur nombre augmente avec l'âge . Ils ont les mêmes caractéristiques en imagerie que les angiomyolipomes rénaux : lésions hyperéchogènes en échographie et hypodenses en tomодensitométrie.

3. Lésions cardiaques

Le rhabdomyome cardiaque serait présent dans 30% des cas de STB mais l'appréciation exacte de son incidence est difficile en raison d'une involution spontanée possible en période anténatale ou chez le nourrisson . Histologiquement, le rhabdomyome est composé de fibres musculaires de grand diamètre au cytoplasme granuleux oxyphile présentant de grosses vacuoles claires contenant du glycogène . Le rhabdomyome cardiaque est rarement unique : nodules multiples de 0,5 à 1 cm de diamètre siégeant dans la cloison inter-ventriculaire ou dans le ventricule gauche. Parfois, ces nodules peuvent infiltrer de façon diffuse tout le myocarde.

Les rhabdomyomes cardiaques peuvent être dépistés durant la vie fœtale, soit lorsqu'il existe des antécédents familiaux de STB soit de façon fortuite. En échographie, c'est une lésion nodulaire, hyperéchogène. Lorsqu'un rhabdomyome est mis en évidence en anténatal, il est indiqué de réaliser une IRM cérébrale fœtale afin de rechercher des NSE, visibles en hypersignal en séquence pondérée T1. L'IRM cérébrale peut être normale même en cas de STB .

En post-natal, ces rhabdomyomes cardiaques peuvent se révéler par des troubles du rythme ou de l'hémodynamique mais le plus souvent, le pronostic est bon. Des malformations cardiaques peuvent être observées : communication inter-auriculaire ou inter-ventriculaire, transposition des gros vaisseaux, hypoplasie du cœur gauche.

Les lésions vasculaires en rapport avec une dysplasie fibromusculaire sont possibles. Les anévrysmes artériels se localisent au niveau des gros troncs artériels : aorte, artères cérébrales ou artères des membres . L'atteinte des artères

périphériques des extrémités est rare.

4. Atteinte respiratoire

Elle ne se révèle en général pas avant 30 ans, elle touche plus fréquemment la femme (84%) et correspond à une fibromyomatose interstitielle. Sa fréquence est inférieure à 1% des patients présentant une STB. Du point de vue radiologique, il existe une fibrose avec des images en rayon de miel. L'évolution est fatale, dans la grande majorité des cas .

5. Atteinte endocrinienne

Des lésions glandulaires peuvent s'observer dans la STB (thyroïde et parathyroïde, surrénales, hypophyse, gonades et pancréas). Cette atteinte glandulaire est rare. Au niveau du pancréas, il s'agit fréquemment d'insulinome survenant plutôt chez l'adulte .

Atteinte osseuse

Les lésions osseuses se rencontrent après 5 ans, surtout chez le grand enfant et l'adolescent (fréquence : 60% des cas). Il n'y a en général aucun signe clinique, leur expression est radiologique :

- lésions pseudo kystiques de fibrose siégeant sur les métacarpiens, les métatarsiens et les phalanges des mains et des pieds avec parfois des ossifications périostées en regard apparues vers la puberté,
- plages de sclérose de la voûte crânienne, du bassin ou du rachis (40%).

3. Maladie de Sturge-Weber

Le syndrome de Sturge-Weber (SSW), ou angiomatose encéphalo-trigéminal ou méningo-faciale associe un angiome plan d'une hémiface, dans le territoire du nerf trijumeau, avec un angiome lepto-méningé homolatéral et fréquemment un angiome choroïdien. Cette affection est rare (1/10 000 naissances vivantes), congénitale, sporadique dans la plupart des cas mais des cas familiaux ont été rapportés. Elle affecte les 2 sexes de façon identique. La pathogénie n'est pas connue . La combinaison d'anomalies vasculaires faciales et piales résulterait de la persistance de vaisseaux sinusoïdaux primordiaux normalement présents de la 4^e à la 8^e semaines de gestation. Durant cette période, l'ectoderme destiné à devenir la peau de la partie supérieure de la face recouvre la portion dorsale du tube neural destinée à former les lobes occipitaux et les lobes adjacents des hémisphères cérébraux. Normalement, les systèmes vasculaires superficiels et profonds se séparent. La persistance de vaisseaux primordiaux explique l'association d'un angiome facial le long de la branche ophtalmique du nerf trijumeau et d'anomalies vasculaires leptoméningées occipitales, d'un angiome de la portion maxillaire du nerf trijumeau avec des anomalies pariétales et d'un angiome atteignant les 3 portions du nerf trijumeau avec une atteinte hémisphérique.

L'angiome lepto-méningé est constant, homolatéral à l'angiome facial, localisé au niveau de la pie-mère le plus souvent au niveau occipital mais également au niveau du lobe pariétal voire temporal. Le lobe frontal est habituellement épargné. Le cortex cérébral en regard présente une atrophie secondaire débordant les limites de l'angiome, avec des foyers de nécrose et des calcifications. Conséquences de l'ischémie chronique, elles sont de distribution péri-capillaire et localisées au niveau des 3^e et 4^e couches corticales atrophiées, et également au niveau de la substance blanche sous-jacente, des neurones et des parois vasculaires. Il existe des foyers de gliose corticale et de la substance blanche, des lésions ischémiques et de démyélinisation.

1. Signes cliniques et critères diagnostiques

1. Anomalies cutané-muqueuses

L'angiome marqueur du SSW est un angiome plan fronto-palpébral supérieur intéressant le territoire cutané de la branche V1 du nerf trijumeau. Sa couleur varie du rose pâle au

rouge violacé et son extension cutanée n'est pas corrélée avec l'extension leptoméningée.

Cependant, le risque d'atteinte cérébroméningée est plus grand chez les patients ayant un angiome plan intéressant tout le territoire V1 (risque de 30 à 40%) que chez les patients dont la lésion n'intéresse qu'une petite partie de ce territoire (risque inférieur à 5%). L'atteinte de la branche V2 du trijumeau ne constitue pas un marqueur de Sturge Weber Krabbe mais l'atteinte simultanée des territoires V1 et V2 augmente le risque d'atteinte oculaire. Tous les angiomes plans de la face ne sont pas en rapport avec un SSW. Seulement 1 à 2 % des enfants présentant un angiome typique ont un SSW. Si l'angiome n'atteint pas la portion ophtalmique du nerf trijumeau, le SSW est peu probable. A l'inverse, il est rapporté plusieurs cas de lésions intra-craniennes typiques de SSW sans angiome facial, mais par définition, ils ne rentrent pas dans le cadre d'un SSW.

2. Anomalies oculaires

L'angiome choroïdien est souvent présent (30 % à 71 %). Il peut être responsable d'une augmentation de la pression intra-oculaire provoquant une buphtalmie. Il s'agit d'un angiome diffus et présente au fond d'oeil un aspect rouge-orangé, plat ou discrètement surelevé. Le diagnostic est confirmé par l'angiographie à la fluoresceïne. Le glaucome survient dans 30 % des cas. Il est souvent congénital et ipsilatéral à l'angiome facial.

3. Signes neurologiques

Ils font toute la gravité de la maladie mais peuvent être d'apparition secondaire. L'épilepsie est la manifestation clinique la plus fréquente (80 % des cas). Les crises comitiales surviennent à un âge moyen de 15 mois (nouveau-né à 6 ans). Elles revêtent plusieurs formes : crises motrices partielles de l'hémicorps contro-latéral à l'angiome facial (69 %), crises généralisées (25 %) d'emblée ou secondaires, spasmes infantiles (2 %). Un état de mal convulsif peut être révélateur avant l'âge de 6 mois. Une hémiplégie ou hémiparésie peut apparaître du côté opposé à l'angiome facial. Il peut exister des troubles bilatéraux.

Une hémianopsie latérale homonyme est fréquente, comme le retard mental (47 %). Cette déficience est liée en grande partie à la comitialité. L'évolution clinique est variable. Certains enfants présentent une épilepsie contrôlée médicalement, avec un déficit moteur et un retard mental modérés. D'autres présentent une épilepsie rebelle qui s'aggrave progressivement et chez qui la chirurgie est discutée en vue d'une résection focale, d'une hémisphérectomie ou d'une callosotomie.

2. Imagerie

La diagnostic peut être difficile en période néo-natale car les signes neurologiques et électriques sont retardés et l'aspect typique de l'imagerie est absent. Les examens complémentaires sont indispensables pour confirmer le diagnostic en présence d'un angiome facial dans le territoire du V1, sans autre signe associé. L'importance de l'atteinte radiologique serait corrélée à la gravité de l'état clinique.

Les radiographies simples du crâne mettent en évidence de façon indirecte les anomalies cérébrales du côté de la lésion faciale. Ces signes sont trop tardifs pour aider au diagnostic précoce. La tomodensitométrie permet une meilleure analyse des lésions, mais l'imagerie par résonance magnétique est la meilleure méthode pour mettre en évidence l'angiome pial, son extension, et les lésions associées; elle est beaucoup plus sensible que la TDM dans les premiers mois de vie. Les techniques scintigraphiques peuvent également aider au diagnostic.

1. Angiome pial et autres anomalies vasculaires

Le scanner cérébral avant et après injection de produit de contraste objective le réhaussement leptoméningé, gyriforme, et l'hypertrophie du plexus choroïde homolatéral. Cette prise de contraste peut être masquée par les calcifications.

L'IRM avec injection de produit de contraste est indispensable pour visualiser l'angiome leptoméningé ou rétinien qui peut être méconnu sur l'examen sans injection de produit de contraste. Il existe une prise de contraste intense sous la forme d'un hypersignal gyriforme au niveau des espaces sous-arachnoidiens. L'IRM est au moins égale à l'examen tomodensitométrique pour mettre en évidence l'hypertrophie du plexus choroïde et la dilatation du système veineux profond. L'absence de veines corticales superficielles (thrombose versus agénésie) et la thrombose du sinus longitudinal supérieur peuvent être associées à l'angiome pial. En période néo-natale, la détection de l'hypertrophie du plexus choroïde et la visualisation de l'angiome pial en IRM est difficile et inconstante. Des cas ont été décrits d'absence de prise de contraste pour laquelle l'hypothèse avait été une thrombose chronique progressive des vaisseaux leptoméningés .

L'étude du débit sanguin par SPECT cérébral (single photon emission computed tomography) peut être une aide au diagnostic précoce, chez les patients ne présentant pas les caractéristiques radiologiques décrites. Elle met en évidence une hyperperfusion du parenchyme cérébral du côté de la lésion faciale dans les premiers mois de la vie. Progressivement, il existe une hypoperfusion du cortex cérébral probablement liée aux lésions ischémiques corticales secondaires à l'angiome pial . La tomographie par émission de positons étudie le métabolisme cérébral du glucose, qui est le plus souvent diminué du côté de l'angiome. Elle aurait un intérêt chez les candidats à la neurochirurgie .

L'artériographie cérébrale n'est plus indiquée. Lorsqu'elle était réalisée, elle mettait en évidence une absence ou une pauvreté des veines corticales normales dans le territoire affecté, avec une opacification pauvre du sinus longitudinal supérieur, une prédominance des veines radiaires et des veines cérébrales profondes.

2. Calcifications corticales

Elles sont rarement présentes à la naissance et sont détectées sur les radiographies simples du crâne après l'âge de 1 à 2 ans, le plus souvent en région pariéto-occipitale, sous la forme de calcifications vermiculaires, parallèles, gyriformes, prenant un aspect "en rail de train". La tomodensitométrie permet leur détection un peu plus précoce. En IRM les calcifications apparaissent comme un fin ruban cortical serpigneux, généralement en hyposignal sur toutes les séquences mais beaucoup plus facilement identifiables sur les séquences en écho de gradient, présentant une hypointensité plus marquée, en raison de l'effet de susceptibilité magnétique .

3. Atrophie cérébrale

En TDM et IRM il existe un élargissement des sillons corticaux, une diminution de l'épaisseur du parenchyme cérébral et une dilatation ventriculaire. Tardivement, sur les radiographies simples, il existe un développement asymétrique du crâne avec une voûte épaissie du côté de la lésion et un élargissement du diploë, une augmentation de la pneumatisation des cavités aériques de la face homo-latérales à la lésion, une surélévation du toit du rocher, et une ascension de la petite aile du sphénoïde.

4. Autres anomalies

Des lésions de gliose ou de démyélinisation sous la forme d'hypersignaux sur les séquences pondérées T2 peuvent être visibles. Une accélération de la myélinisation est notée du côté de l'angiome. L'IRM montre une asymétrie de signal de la substance blanche péri-ventriculaire, avec augmentation du signal en T1, et diminution du signal en T2 du côté de la lésion . Cette augmentation de la myélinisation se traduit en SPECT par une hyperperfusion. Des anomalies de

migration neuronale ont été décrites : polymicrogyrie, pachyrie voire lissencéphalie.

Au niveau des orbites, l'IRM permet de mettre en évidence sur les séquences pondérées T1, un épaississement en isosignal de la face postérieure d'un ou des 2 globes oculaires. Celui-ci présente un hypersignal sur les séquences en densité de proton mais ne sont pas vus sur les séquences pondérées T2 probablement en rapport avec l'hypersignal adjacent du vitré. Après injection de produit de contraste, on observe une prise de contraste à ce niveau. Ces anomalies sont en rapport avec l'hémangiome choroïdien .

En résumé, tout angiome facial dans le territoire du V1 chez un nouveau-né doit faire suspecter un syndrome de Sturge-Weber pour lequel il convient de réaliser un examen ophtalmologique, un EEG (hypovoltage constant du rythme de base du côté de l'angiome), une IRM sans et avec injection de produit de contraste para-magnétique et un SPECT dans les cas où l'imagerie ne serait pas démonstrative.

4. Maladie de Von Hippel Lindau

La maladie de Von Hippel Lindau (VHL) est une affection génétique autosomique dominante à expression variable, touchant 1/36 000 à 1/40 000 personnes. Le gène de la maladie de Von Hippel Lindau est situé sur le bras court du chromosome 3 (3p25-26). Ce gène est un suppresseur de tumeur. Les altérations somatiques et germinales prédisposent à la survenue de tumeurs variées affectant le système nerveux central et la rétine (hémangioblastome), les reins (kystes et cancers), les surrénales (phéochromocytomes) et le pancréas (kystes ou tumeurs) . La fréquence relative des lésions majeures de la maladie de Von Hippel Lindau est la suivante :

hémangioblastome du système nerveux central 60 à 80%

hémangioblastome rétinien 50 à 60%

atteinte pancréatique 30 à 65%

cancers ou kystes rénaux 30 à 60%

phéochromocytome 11 à 19%

1. Manifestations cliniques et critères diagnostiques

La maladie se révèle le plus souvent chez l'adulte (entre 25 et 35 ans) mais 15% des cas se révèlent avant 15 ans. Elle comprend des manifestations cliniques en rapport avec les différentes lésions, en particulier tumorales. L'existence d'une polyglobulie constitue un mode de révélation classique. Contrairement aux autres phacomatoses, la maladie de Von Hippel Lindau ne comporte aucune manifestation cutanée .

1. Signes oculaires

Les hémangioblastomes rétiniens affectent un malade sur deux et révèlent la maladie dans 30% des cas. La moyenne d'âge de révélation est de 25 ans, mais 5% des cas sont découverts avant l'âge de 10 ans, avec de rares cas de diagnostics néonataux. Il s'agit de la manifestation la plus spécifique de cette maladie . L'hémangioblastome rétinien peut être latent et dépisté à l'examen du fond d'œil systématique chez un malade présentant une autre manifestation de la maladie, ou être reconnu devant des signes non spécifiques (sensation intermittente de brouillard devant l'œil, baisse de l'acuité

visuelle, amputation du champ visuel, décollement de rétine, glaucome, hémorragie du vitré, œdème rétinien). Sa localisation préférentielle est périphérique, le plus souvent temporale mais des atteintes papillaires sont possibles .

2. Critères diagnostiques

Le diagnostic clinique est basé chez tout patient sur :

- la présence d'au moins 2 hémangioblastomes quelle que soit leur localisation ou d'un hémangioblastome et une autre lésion majeure.
- ou, en présence d'une histoire familiale démonstrative (80% des cas), une seule lésion majeure suffit à affirmer le diagnostic .

2. Signes radiologiques

1. Atteinte du système nerveux central

L'hémangioblastome est la lésion la plus caractéristique (60 à 80% des cas). 40% des hémangioblastomes du système nerveux central sont liés à la maladie de VHL. C'est une lésion bénigne qui ne présente pas de métastase et qui touche tout le névraxe. Sur le plan macroscopique il existe 3 aspects : kyste simple à paroi lisse, angioréticulome macrokystique, hémangioblastome solide. Histologiquement, ils comportent de très nombreux capillaires, un tissu inter-capillaire formé par de grosses cellules (cellules tumorales d'origine réticulaire) disposées en travées irrégulières au sein d'un fin réseau de réticuline avec présence de mastocytes. Il atteint essentiellement le cervelet, 35 et 60%, puis la moelle épinière et le bulbe .

1. Lésions intracrâniennes

La localisation sous-tentorielle, cérébelleuse correspond à une lésion macrokystique avec un nodule mural, responsable d'un tableau d'hypertension intra-crânienne associé à des signes cérébelleux. 20 à 30% des lésions sont solides et de plus mauvais pronostic . Dans la maladie de VHL, ces tumeurs sont multiples et se révèlent 15 ans plus tôt que dans les cas sporadiques . Les lésions du tronc cérébral sont typiquement postérieures au niveau du bulbe.

Les lésions supra-tentorielles sont rares et plus souvent solides. Il existe d'autres localisations tumorales moins fréquentes comme l'anté-hypophyse, l'hypothalamus, les nerfs optiques, le corps calleux, les parois du 3ème ventricule, la corne temporale du ventricule latéral, les lobes frontaux et temporaux et les méninges .

La tomodensitométrie est moins sensible que l'RM, qui est la meilleure technique d'imagerie. Les lésions macrokystiques cérébelleuses ont l'aspect suivant :

- la portion kystique se présente sous la forme d'une lésion très bien limitée, de signal liquidien, en hyposignal sur les séquences pondérées T1 et en hypersignal sur les séquences pondérées T2;
- le nodule mural présente un iso ou hyposignal en T1 et un hypersignal en T2 et se réhausse fortement après injection de produit de contraste. Les vaisseaux nourriciers et de drainage apparaissent comme des structures tubulaires vides de signal sur les différentes séquences .

Les lésions solides sont constituées de petites masses tissulaires bien limitées difficilement identifiables avant injection. Le plus souvent, elles présentent un hyposignal T1, un hypersignal T2 et parfois un hypersignal T1 si la lésion a

saigné. Elles se rehaussent fortement après injection de produit de contraste.

2. Hémangioblastome rétinien

L'imagerie joue un rôle mineur dans le diagnostic. La sensibilité des différentes techniques, tomodensitométrie ou imagerie par résonance magnétique, est faible si la lésion est de petite taille

En tomodensitométrie lors de l'examen sans injection de produit de contraste, on peut mettre en évidence des signes de complications : hémorragie du vitré sous la forme d'une hyperdensité intra-vitréenne ou signes en faveur d'un glaucome avec une augmentation du diamètre antéro-postérieur du globe oculaire. Des calcifications sont visibles à des stades tardifs. Après injection de produit de contraste, on peut noter un rehaussement. En IRM les séquences pondérées T1 montrent les lésions intra-oculaires hyper-intenses par rapport au vitré normal. Il est possible de voir un décollement rétinien sous la forme d'un hypersignal.

3. Hémangioblastome médullaire

Cette lésion est moins fréquente, touchant le plus souvent la région cervicale basse et thoracique basse. L'âge de révélation est de 30 ans. Sa fréquence est de 13 à 59% des cas chez les patients présentant une maladie de von Hippel Lindau et elle est associée dans 80% des cas à VHL. Elle peut être intra-médullaire, partiellement intra et extra-médullaire ou exclusivement extra-médullaire. Souvent asymptomatique, elle peut être à l'origine de troubles sensitivo-moteurs. Il n'y a pas de polyglobulie dans les hémangioblastomes spinaux.

L'IRM est la méthode d'imagerie de choix. Une cavité syringomyélique est présente chez 25% des patients. Il est parfois difficile de la différencier du kyste tumoral. La présence d'un rehaussement périphérique de la lésion kystique et de vaisseaux plaide plutôt en faveur d'un hémangioblastome que d'une cavité syringomyélique. 20 à 40% des lésions sont solides et présentent les mêmes caractéristiques qu'au niveau encéphalique. La TDM ou L'IRM permettent le diagnostic de cette lésion.

4. Tumeurs du sac endolymphatique

Elles correspondent à des adénocarcinomes papillaires de bas grade dont l'association avec la maladie de VHL apparaît étroite. L'âge moyen de révélation est de 35 ans (12 à 55 ans). La fréquence de cette lésion décelée devant une surdité, est largement sous-estimée. Développée au niveau du rocher, la tumeur érode l'aqueduc vestibulaire, atteint l'oreille interne, les canaux semi-circulaires et la cochlée, pouvant être responsable de vertiges. Il peut également y avoir une atteinte des nerfs facial et acoustique.

2. Manifestations viscérales

1. Kystes rénaux multiples et tumeur à cellules claires

Ils surviennent dans 30 à 60% des cas et affectent 75% des patients à 60 ans. Des kystes multiples corticaux, d'allure bénigne, s'observent fréquemment, seuls ou associés aux lésions tumorales. Le cancer à cellules claires fait la gravité de la maladie et il est responsable de 30 à 50% des décès. Longtemps asymptomatique, il se distingue des tumeurs sporadiques par l'âge de découverte (60% avant 40 ans), son apparence kystique fréquente (kystes cloisonnés ou à paroi épaisse) et son caractère multifocal et bilatéral (75% des cas), ce qui rend son traitement délicat.

2. Phéochromocytome

Il survient dans 11 à 19% des cas avec un âge moyen de révélation de 27 ans (5 à 58 ans). Il est le plus souvent surrenalien et bilatéral, réputé bénin au cours de la maladie de VHL mais il existe des lésions malignes responsables de métastases . Les signes sont souvent frustes et la triade classique, céphalées-palpitations-sueurs, est rarement observée. Il révèle l'affection une fois sur deux et sa présence permet de distinguer deux types de maladies de VHL :

- I : sans phéochromocytome
- II A : - phéochromocytome
- hémangioblastome rétinien
- hémangioblastome du névraxe
- II B : - éléments du type II A
- cancer à cellules claires du rein
- atteinte pancréatique.

3. Atteinte pancréatique

Elle survient dans 30 à 70% des cas . Elle consiste en des kystes multiples, cystadénomes séreux, adénocarcinomes et hémangiomes. L'âge de survenue des kystes varie de 14 à 68 ans, celui des tumeurs endocrines du pancréas est de 19 à 46 ans . Le plus souvent, les lésions kystiques n'ont pas de retentissement clinique, peuvent se calcifier et sont parfois responsables d'une insuffisance pancréatique. Leur taille varie de quelques millimètres jusqu'à 10 cm. Leur découverte chez un adolescent suspect de VHL est un signe pathognomonique de l'affection .

4. Cystadénome papillaire de l'épididyme

Il survient dans 10 à 26% des hommes présentant une maladie VHL . Il est peu spécifique et n'est plus considéré comme l'un des signes cardinaux de l'affection . Il est uni ou bilatéral, sans potentiel malin. Il atteint surtout la tête de l'épididyme et parfois le cordon spermatique. Sa taille varie de 1 à 5 cm . Il se présente comme une masse ferme, facilement palpable, et à l'échographie comme une masse solide comportant parfois des calcifications.

5. Autres manifestations

Des lésions kystiques du foie, des hémangiomes ou adénomes hépatiques, des kystes de la rate, du mésentère, de l'os, des poumons ont été décrits.

En résumé, en plus de l'enquête génétique, un certain nombre d'explorations systématiques s'impose chez tout patient atteint ou suspect de maladie de von Hippel Lindau :

- dosage des métanéphrines urinaires
- IRM du névraxe
- examen ophtalmologique

- échographie, TDM ou IRM abdominale.

Ces explorations doivent être débutées et répétées régulièrement pour surveiller l'évolution des lésions connues ou dépister l'apparition de nouvelles atteintes chez les malades et sujets à risque. Il est recommandé de débuter la surveillance dès l'âge de 5 ans pour la rétine et les surrénales, dès 10 ans pour l'atteinte rénale et pancréatique, et à partir de 15 ans pour le névraxe

5. Nævomatose baso-cellulaire

La nævomatose baso-cellulaire a été individualisée par Gorlin et Goltz en 1960. Elle est également appelée 5ème phacomatose, ou maladie de Gorlin. C'est une affection à transmission autosomique dominante, à forte pénétrance et expressivité variable. Elle est due à des anomalies dans un gène suppresseur de tumeur, localisé sur le chromosome 9q22.3-q31.

1. Signes cutanés

Les anomalies dermatologiques caractéristiques permettant le diagnostic sont la présence de nævus ou hamartomes basocellulaires (petites saillies de 0,1 à 1 cm, rouge-brun, lisses, translucides), prédominant au niveau de la face, du cou; à l'âge adulte, ils peuvent évoluer vers un épithélioma baso-cellulaire. Les ponctuations palmoplantaires ("pits"), les kystes épidermoïdes, les fibromes cutanés représentent les autres signes cutanés. Ces lésions ne sont pas présentes dès la naissance, mais apparaissent au cours de la seconde enfance.

2. Signes radiologiques

1. Lésions maxillaires

2. Les éléments les plus caractéristiques sont les kystes mandibulaires (kyste épidermoïde) : ces lésions sont souvent multiples, avec présence de plages d'ostéolyse bien limitées par un liseré d'ostéocondensation, prédominant au niveau du maxillaire inférieur, et donnant un aspect de "dent flottante". Ces kystes perturbent l'odontogénèse des dents définitives.

3. Atteinte intra-crânienne

Au niveau du crâne, de volumineuses calcifications lamellaires ou nodulaires dure-mériennes sont fréquentes; elles apparaissent avant l'âge de 10 ans au niveau de la faux du cerveau, de la tente du cervelet, des ligaments interclinoïdiens. Une pneumatisation importante des sinus de la face peut être notée, responsable d'un front bombé, d'un hypertélorisme. La survenue d'un médulloblastome du cervelet est possible, souvent à un âge plus précoce que dans la population générale, et parfois révélatrice de la maladie; le pronostic en serait moins sévère, mais d'autres tumeurs cérébrales peuvent apparaître. Les autres lésions décrites sont : l'hypoplasie de la chaîne ossiculaire au niveau de l'oreille moyenne, des hétérotopies neuronales, l'existence d'un kyste du 3ème ventricule.

4. Autres lésions

Au niveau du tronc, l'existence de côtes bifides est habituelle, éventuellement associées à une scoliose, non caractéristique ou au contraire malformative (spina bifida, bloc vertébral, malformation de la charnière cervico-occipitale). La mise en évidence de fibromes ou de kystes ovariens est possible chez la femme.

Enfin, des kystes osseux bénins peuvent être découverts à tous les niveaux, mais en particulier au niveau des phalanges.

