

Sclérose tubéreuse de Bourneville et polypose colique

Bourneville tuberous sclerosis and colonic polyposis

A. Hoyois¹, M. Salame², A. Lakis², P. Colonval³, M. Pouya⁴, J. Gallez²

¹Service de Gastro-Entérologie, ULB, ²Service de Gastro-entérologie, ³Service de Chirurgie Générale et Digestive ⁴Service d'Urologie ⁵Service de Gastro-Entérologie, CHR Haute Senne

RESUME

La sclérose tubéreuse de Bourneville (STB) est une maladie génétique autosomique dominante qui se manifeste principalement par la triade épilepsie, retard mental et angiofibromes faciaux. Généralement, elle est diagnostiquée dans l'enfance, mais il existe des formes cliniques frustrées avec ou sans mutations génétiques. La recherche d'autres manifestations cliniques peut aider au diagnostic notamment l'atteinte intestinale. Notre cas clinique rapporte la découverte d'une polypose intestinale et d'un cancer du rectum chez un patient méconnu de sa maladie génétique. L'intérêt est de voir, à partir de la littérature, la fréquence de la polypose colique ainsi que du cancer colorectal dans la STB et de se poser la question d'un dépistage systématique dans cette population.

Rev Med Brux 2016 ; 37 : 432-5

ABSTRACT

Tuberous sclerosis is an autosomal dominant genetic disorder that is characterized by epilepsy, mental retardation and facial angiofibromas. Usually, the disease is diagnosed in childhood but there are frustrated forms of tuberous sclerosis with or without genetic mutation. This clinical case about a man who is diagnosed a colonic polyposis, a rectal adenocarcinoma and a tuberous sclerosis.

Rev Med Brux 2016 ; 37 : 432-5

Key words : Bourneville tuberous sclerosis, colonic polyposis, rectal adenocarcinoma

INTRODUCTION

La sclérose tubéreuse de Bourneville est une maladie génétique autosomique dominante qui se caractérise par la formation d'hamartomes dans de nombreux organes. L'incidence est estimée à 1/6.000 naissances. C'est une maladie d'expressivité très variable dont les mutations génétiques se situent au niveau des gènes TSC1 et TSC2. Cependant, chez 20 % des patients, aucune mutation n'est retrouvée. Les manifestations principales sont cutanées, rénales et neurologiques¹.

Les atteintes dermatologiques sont multiples : macules dépigmentées, angiofibromes cutanés surtout autour des ailes du nez ainsi que des fibromes péri-

ungéaux².

Les atteintes rénales sont principalement des angiomyolipomes dans 80 % des cas et des kystes rénaux dans 50 % des cas. Rarement, il peut s'agir de tumeurs rénales à cellules claires, dans 4 % des cas³. Ces anomalies entraînent une insuffisance rénale chronique progressive.

Les symptômes neurologiques se caractérisent par des crises d'épilepsie et parfois un retard mental.

D'autres manifestations existent, notamment l'atteinte digestive. Elle est peu décrite dans la littérature et se manifeste par des hamartomes ou des polypes adénomateux qui peuvent se localiser

n'importe où dans le tube digestif.

CAS CLINIQUE

Il s'agit d'un homme de 62 ans qui se plaint depuis plusieurs semaines d'une altération du transit intestinal marquée par des selles molles. Comme antécédent, nous retenons une hypertension artérielle traitée par perindopril et indapamide et une hypercholestérolémie traitée par simvastatine. Un bilan par colonoscopie est réalisé, et met en évidence plusieurs dizaines de polypes présents dans le rectum et le sigmoïde ainsi qu'une tumeur hémicirconférentielle du haut rectum de type adénocarcinome moyennement différencié. Un bilan d'extension par PET-CT, scanner thoraco-abdominal et écho-endoscopie est réalisé. Il confirme une tumeur du haut du rectum classifiée uT3N1Mx, avec suspicion de métastases hépatiques (segment IV et V) et rénales droites et gauches ainsi qu'une lésion thyroïdienne gauche ne captant pas à la scintigraphie MIBI. Deux lésions essentiellement kystiques sont présentes à la partie médiane du rein droit et du tiers inférieur du rein gauche.

Toutes ces manifestations font suspecter une maladie tumorale multiple et/ou des métastases multiples. Cependant, en se penchant sur l'histoire ancienne du patient, celui-ci présente dans la petite enfance une notion de malaises épileptiques avant l'âge de 4 ans, un retard d'acquisition du langage et des troubles du comportement justifiant à plusieurs reprises un redoublement lors des primaires et un séjour en institution spécialisée. Il n'y a pas eu d'imagerie cérébrale pouvant rendre compte du tableau clinique. La deuxième manifestation concerne une éruption cutanée, principalement au niveau du pavillon du nez. Ce sont des lésions purulo-sanglantes évoquant de l'acné. Son frère, qui refuse tout bilan médical, présente des lésions similaires et un passé neurologique de maladie épileptique. Les lésions sont évocatrices d'angiofibromes faciaux, signe cardinal d'une affection autosomique dominante, la sclérose tubéreuse de Bourneville. Il présente également des déformations unguéales, probablement les séquelles de lésions de fibrokératomes observés habituellement dans l'enfance ainsi que des fissures au niveau des ongles et de nombreux molluscums. Une analyse génétique est lancée avec recherche des mutations suivantes : TSC1 et TSC2 ainsi que la mutation APC. Les résultats montrent la présence à l'état hétérozygote d'une substitution dans l'exon 6 du gène TSC1 ainsi que la présence d'un variant indéterminé sur le gène APC. Ces mutations permettent de poser le diagnostic définitif et d'appuyer celui-ci par la présence de deux autres critères majeurs (angiofibromes faciaux/fibromes unguéaux) et un critère mineur (kystes rénaux)⁴. Le traitement proposé est entrepris en plusieurs temps opératoires. En premier lieu, une résection antérieure du rectum et une hépatectomie partielle du segment VI suivi d'une néphrectomie radicale totale du rein gauche qui confirme un hypernéphrome pT1, grade 2. Le 3^e temps opératoire consiste en une néphrectomie

partielle droite qui se révèle être une métastase colique suivie d'une thyroïdectomie totale. Il s'agit d'une tumeur à cellules de Hurthel à considérer comme bénigne vu l'absence d'envahissement vasculaire ou d'atypie cellulaire.

Le patient échappera malheureusement au suivi et reviendra aux urgences deux ans plus tard pour des rectorragies. La colonoscopie mettra en évidence une récurrence rectale avec des métastases rénales et osseuses. Le patient est actuellement en chimiothérapie palliative.

DISCUSSION

La sclérose tubéreuse de Bourneville se manifeste généralement par la triade épilepsie, retard mental et angiofibromes faciaux. Cependant, comme dans notre cas, il existe des formes frustrées où le diagnostic clinique reste difficile et dans 20 % des cas, aucune anomalie génétique n'est mise en évidence. En effet, deux gènes ont été identifiés. Le gène TSC1 qui code pour l'hamartine et le gène TSC2 qui code pour la tubérine. Ces deux protéines doivent s'associer pour être active. Elles font partie du complexe suppresseur de tumeur contrôlant la multiplication cellulaire⁵⁻⁶. La tubérine sert de substrat à AKT et AMPK, qui inhibent la voie de mTOR, voie impliquée dans le contrôle de la croissance, la prolifération et la survie cellulaire⁷.

L'association TSC 1 – TSC2 et APC n'est pas clairement évoquée dans la littérature. Cependant, une mutation du gène APC entraîne une activation constitutive de mTORC1 au même titre que les mutations des gènes TSC1 ET TSC2 suggérant un parallélisme entre les atteintes héréditaires⁸.

Les manifestations gastro-intestinales sont peu décrites et très peu de cas sont retrouvés dans la littérature, la prévalence étant probablement sous-estimée. La recherche sur pubmed à partir des mots Mesh suivants : *tuberous sclerosis, polyps, polyposis, colorectal cancer* permet d'isoler cinq articles sur le sujet⁹⁻¹³ ainsi que quatre articles associés à une polyposose colique¹⁴⁻¹⁷. Les manifestations orales peuvent se présenter par des fibromes, des hyperplasies fibreuses, des papillomes ou des hémangiomes¹⁰. Les principaux polypes coliques retrouvés sont des hamartomes (78 %) suivis des adénomes tubuleux et des léiomyomes¹¹. De rares études ont investigué la prévalence et le type de polypes retrouvés au niveau du colon. Devroede et son équipe ont étudié douze patients dont cinq de la même famille. Cinq patients avaient des hamartomes et trois d'entre eux des polypes adénomateux. L'évaluation révéla une association des hamartomes coliques avec les formes frustrées de la STB¹³.

Dans une deuxième série publiée en 1996 par Tahri, parmi dix patients, trois avaient des polypes adénomateux, un patient, un hamartome duodénal et le cinquième, des polypes hyperplasiques¹⁴.

Tableau : Pathologies coliques chez les patients atteints de sclérose tubéreuse de Bourneville.

Auteurs	Années	Nombre (patients)	Résultats
Devroede	1988	12	Hamartomes (5) Polypes adénomateux (3) Hamartomes/polypes adénomateux (1) Rien (3)
Gould	1990	15	Microhamartomes rectaux (11) Rien (4)
Hizawa	1994	2	Hamartomes et adénomes (2)
Tahri	1996	10	Polypes adénomateux (3) Hamartome duodéal (1) Polype hyperplasique (1) Rien (5)

La prévalence des polypes coliques est donc élevée (> 50 %), particulièrement dans les formes incomplètes de la maladie et l'hamartome colique est fréquemment retrouvé¹³. Dans notre exemple, l'analyse histologique des polypes confirme des adénomes tubuleux ainsi qu'un adénocarcinome du rectum mais aucun hamartome n'est isolé.

Dans la littérature, il existe un cas d'adénocarcinome invasif rectal chez une jeune fille de 17 ans développé à partir d'un adénome tubuleux. Aucune récurrence n'est décrite¹⁸.

Comme nous l'avons illustré, le diagnostic de sclérose tubéreuse de Bourneville n'est pas toujours évident. Les anomalies génétiques ne sont pas retrouvées et/ou les symptômes sont frustrés. C'est pourquoi, la recherche d'une polyposis colique pourrait avoir un sens devant des formes peu claires de la maladie, pour aider au diagnostic. Inversement, la présence d'hamartomes coliques pourrait faire suspecter une sclérose tubéreuse de Bourneville. Nous n'avons pas encore assez de données vis-à-vis des autres types de polypes rencontrés. Dans les deux petites séries décrites, la prévalence des polypes coliques est élevée contrairement au cancer (un cas décrit) qui pourrait être un événement isolé. En effet, la polyposis se compose principalement d'hamartomes alors que les lésions précancéreuses sont des polypes tubuleux. Au vu de toutes ces données, il nous paraît judicieux de réaliser un registre Belge des patients atteints d'une STB et de préciser la prévalence des atteintes digestives afin d'organiser un dépistage systématique si celle-ci est élevée, au même titre que la polyposis familiale¹⁹ ainsi que de confirmer ou d'infirmer l'hypothèse du lien entre la polyposis de la STB et le cancer colo-rectal.

Conflits d'intérêt : néant.

BIBLIOGRAPHIE

- Orlova KA, Crino PB : The tuberous sclerosis complex. *Ann N Y Acad Sci* 2010 January ; 1184 : 87-105
- Osborne JP : Diagnosis of tuberous sclerosis. *Arch Dis Child* 1988 ; 63 : 1423-5
- Dixon BP, Hulbert JC, Bissler JJ : Tuberous Sclerosis Complex Renal Disease. *Nephron Exp Nephrol* 2011 ; 118 : e15-20
- Haddad LA, Semberg S : Call for awareness of the updated diagnostic criteria and clinical management for patients with tuberous sclerosis complex. *Rev Assoc Med Bras* 2014 ; 60 : 94-6
- Association des praticiens de génétique moléculaire (ANPGM) : Sclérose tubéreuse de Bourneville. ANPGM, 15/06/2009 : ANPGM_018
- Crino PB, Aronica E, Baltuch G, Nathanson KL : Biallelic TSC gene inactivation in tuberous sclerosis complex. *Neurology* 2010 ; 74 : 1716-23
- Mak BC, Yeung RS : The tuberous sclerosis complex genes in tumor development. *Cancer Invest* 2004 ; 22 : 588-603
- Valvezan AJ, Huang J, Lengner CJ : Oncogenic mutations in adenomatous polyposis coli (Apc) activate mechanistic target of rapamycin complex 1 (mTORC1) in mice and zebrafish. *Dis Model Mech* 2014 ; 7 : 63-71
- Goldberg E : Hamartomatous small intestinal polyp from tuberous sclerosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2011 Dec ; 53 : 585
- Byoung Kwon K, Yong Il K, Woo Ho K : Hamartomatous gastric polyposis in a patient with tuberous sclerosis. *J Korean Med Sci* 2000 ; 15 : 467-70
- Gould SR : Hamartomatous rectal polyps are common in tuberous sclerosis. *Ann NY Acad Sci* 1991 ; 615 : 71-80
- Hikasa Y, Narabayashi T, Yamamura M *et al.* : Angiomyolipoma of the colon : a new entity in colonic polypoid lesions. *Gastroenterol Jpn* 1989 ; 24 : 407-9
- Devroede G, Lemieux B, Masse S *et al.* : Colonic hamartomas in tuberous sclerosis. *Gastroenterology* 94 : 182-188, 1988
- Tahri N, Turki H, Turki M *et al.* : Gastrointestinal polyposis in Bourneville's tuberous sclerosis : an involvement often overlooked. *Ann Gastroenterol Hepatol (Paris)*. 1996 May-Jun ; 32 : 123-7
- Hizawa K, Iida M, Matsumoto T, *et al.* : Gastrointestinal involvement in tuberous sclerosis. Two case reports. *J Clin Gastroenterol* 1994 Jul ; 19 : 46-9
- Chatelain D, Sevestre H, Zaher H *et al.* : Unusual complication of tuberous sclerosis complex. *Gut* 2004 Nov ; 53 (11) : 1552-1565
- Gould SR, Stewart JB, Temple LN : Rectal polyposis in tuberous sclerosis. *J Ment Defic Res* 1990 Dec ; 34 : 465-73

18. Digoy GP, Tibayan F, Young H, Edelstein P : Adenocarcinoma of the Rectum With Associated Colorectal Adenomatous Polyps in Tuberous Sclerosis : A Case Report.
J Pediatr Surg 2000 ; 35 : 526-7
19. Half E, Bercovich D, Rozen P : Familial adenomatous polyposis.
Orphanet J Rare Dis. 2009 Oct 12 ; 4 : 22

Correspondance et tirés à part :

J. GALLEZ
CHR Haute Senne
Service de Gastro-entérologie
Chaussée de Braine 39
7060 Soignies
E-mail : gallezjulien@hotmail.com

Travail reçu le 20 février 2015 ; accepté dans sa version définitive le 25 août 2015.