

Génodermatoses associées aux cancers

Pr N Basset-Séguin
Hôpital Saint-Louis
Paris

Mlle B..., consulte pour des tumeurs multiples apparues depuis son enfance et s'étendant progressivement. Ces lésions sont douloureuses mais elle est surtout gênée esthétiquement.

**Son Père a les mêmes lésions plus limitées.
Elle n'a pas encore d'autre problème connu...**



2003

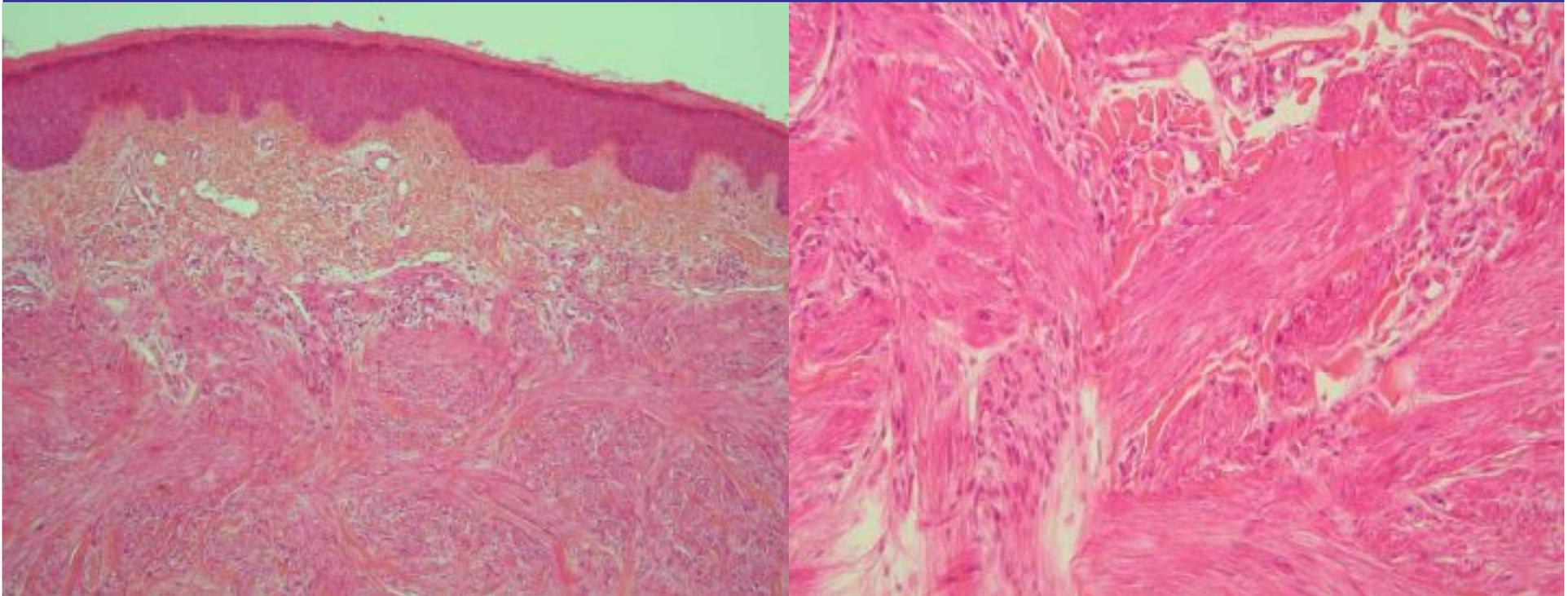


2003



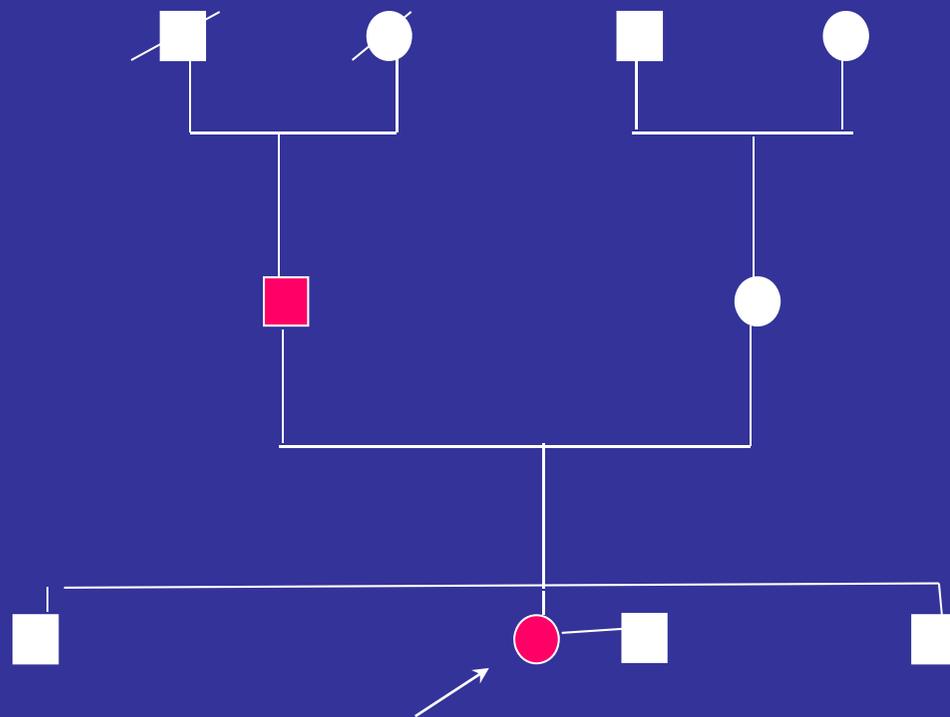
2003

Histologie d'une lésion



Prolifération intra dermique de cellules musculaires lisses disposées en épais faisceaux

Arbre généalogique de Mme B....



Il s'agit d'un cas de léiomyomatose cutanée familiale avec une présentation segmentaire.

Il existe deux types de manifestations segmentaires dans les dermatoses autosomiques dominantes:

Type 1: hétérozygotie de la mutation: gravité idem à la forme non segmentaire

Type 2: perte de l'hétérozygotie post zygotique avec gravité accentuée dans le segment atteint

- Il faut faire
- NFS,
- Echo abdomino-pelvienne
- Examen gynécologique+++

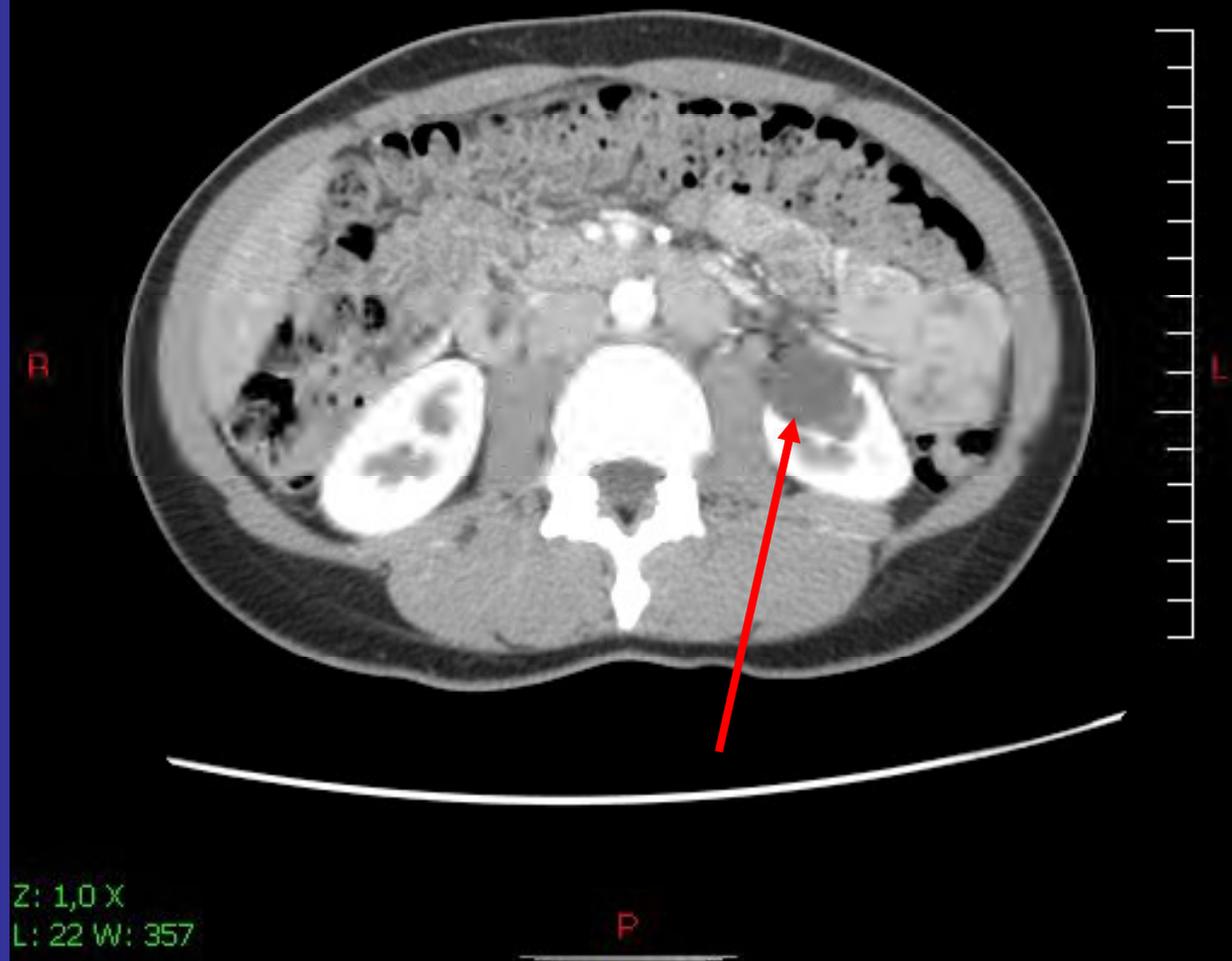
Son bilan a retrouvé:

- un **utérus léiomyomateux** asymptomatique. A maintenant déjà eu deux ablations de fibromes utérins. Désire une grossesse
- une **polyglobulie**
- une **tumeur rénale gauche** (kyste? autre)

Donc prudence et surveillance de ces patients+++

031Y, F, A10008133812
300-Slice:10
Reformatted

HOPITAL SIMONE VEIL EAUBONNE
E. EXTERNES
09/03/2009-16:25:25



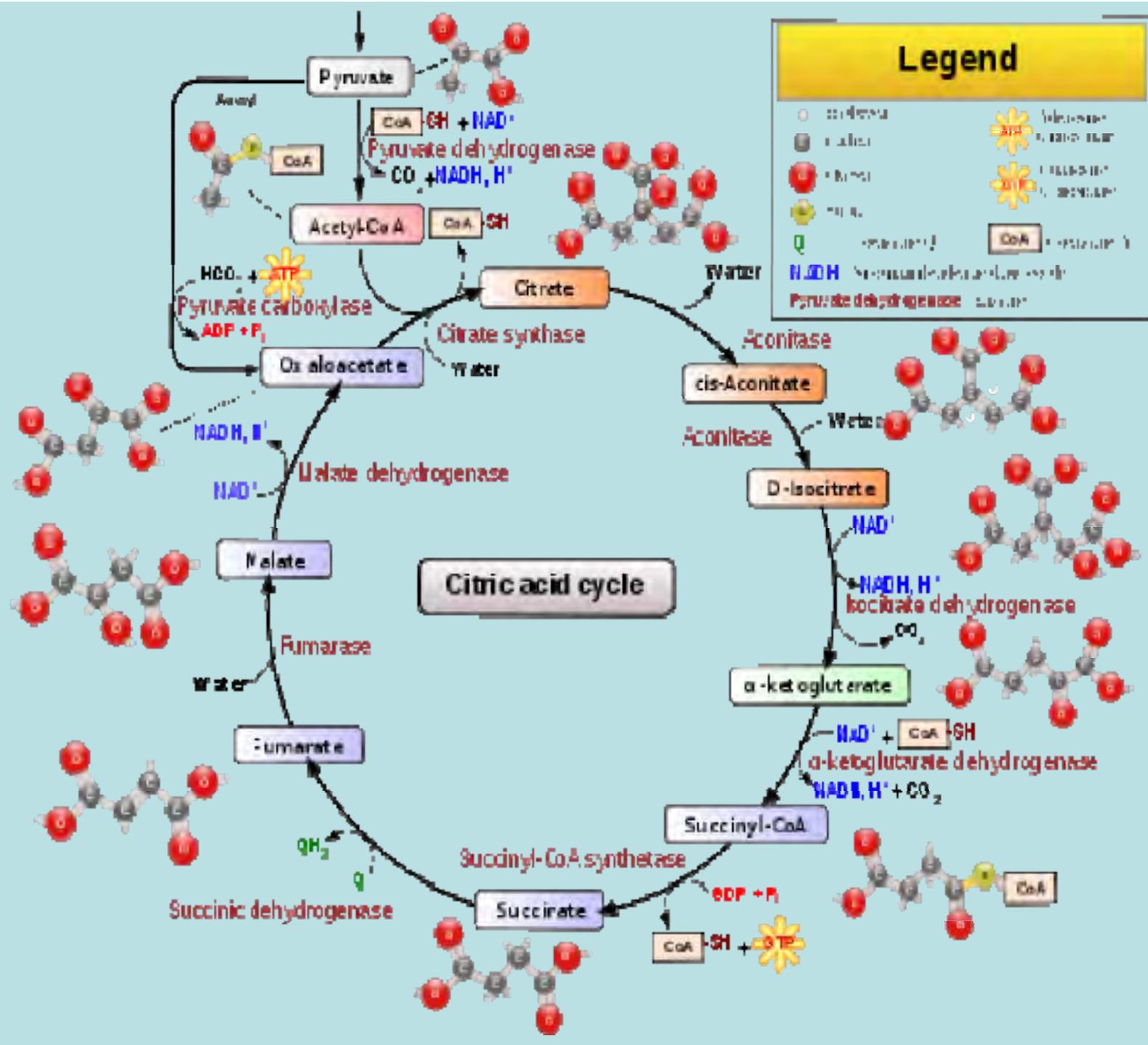
Les léiomyomes sont des tumeurs musculaires lisses bénignes rares développées au dépend du muscle arrecteur du poil.

Les léiomyomes familiaux sont associés à diverses manifestations:

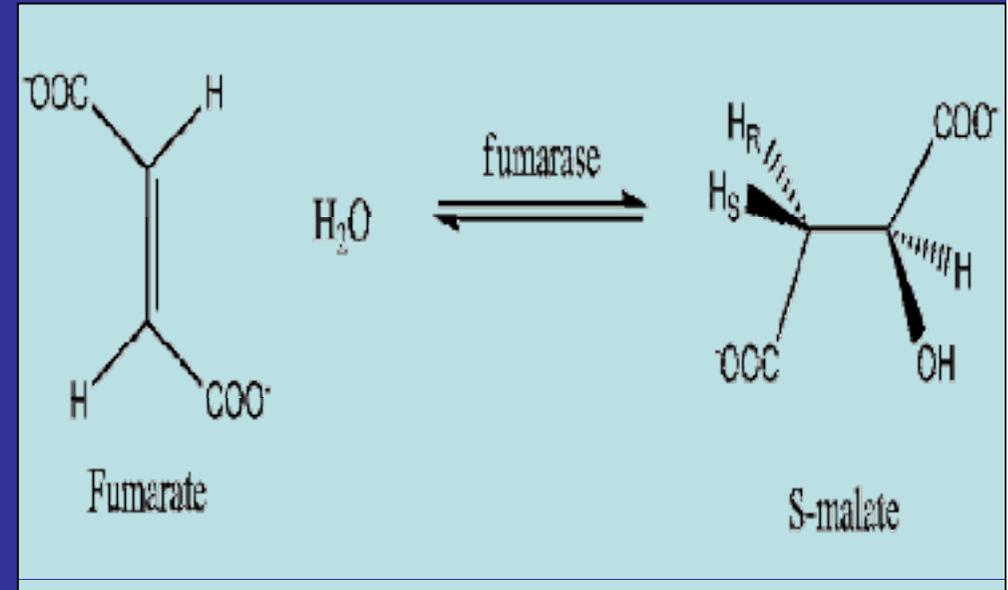
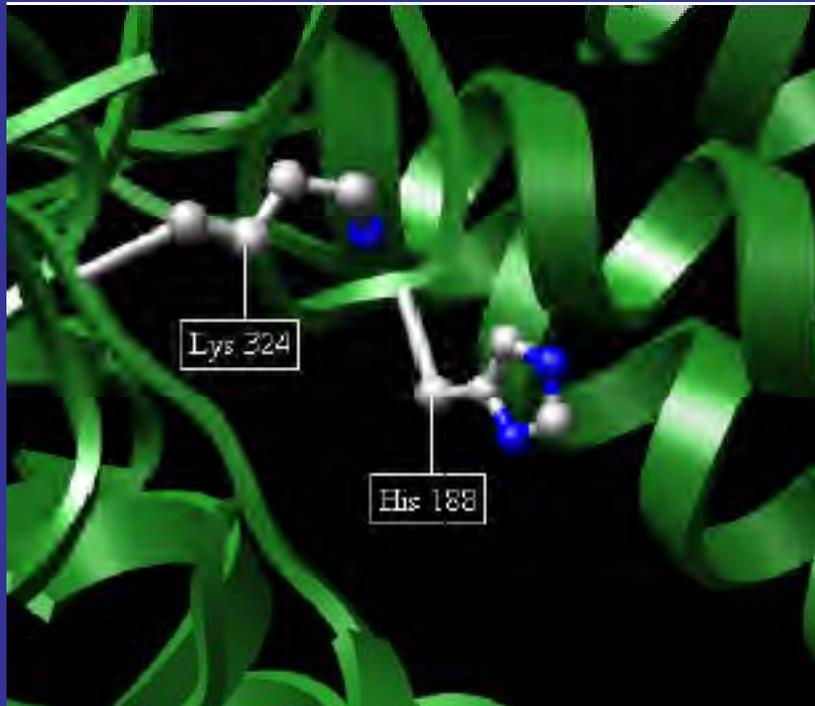
- Polycythémie (activité érythropoétine like des léiomyomes cutanés et utérins)

- Un cas d'association à un astrocytome cérébral déjà décrit (hors il existe des antigènes musculaires lisses dans les astrocytomes???) mais peut-être fortuit?

- Un syndrome a été décrit récemment: **léiomyomatose héréditaire avec cancer rénal (HLRCC) associant: léiomyomes cutanés, utérins et cancer papillaire rénal.** Le même gène (1q42.3-q43) est impliqué dans les deux maladies: **la fumarate hydratase.....**



Fumarate hydratase famille des lyases



- Le gène de la FH agit comme un gène suppresseur de tumeur
 - Mutations missenses > frameshift ou non senses > et également délétions, insertions, duplications
- 107 variants dont 93 sont pathogéniques
- Mutation germinale homozygote: troubles neurologiques et encéphalopathie

Léiomyomatose cutanée et utérine

- Les léiomyomes cutanés peuvent être solitaires mais dans 80% ils sont multiples, diffus ou segmentarisés. Ils sont dans ces cas héréditaires.
- La léiomyomatose héréditaire est une maladie autosomique dominante touchant un enzyme du cycle de Krebs: **la FH**

MUCL/HLRCC

- Les mutations de la FH prédisposent à la léiomyomatose cutanée et utérine (Reed ou MUCL) mais également à la léiomyomatose cutanée et utérine **associée au cancer papillaire du rein (HLRCC): Même gène: donc autres facteurs génétiques ou facteurs environnementaux pour expliquer les tableaux différents?**
- L'association déficit FH et kystes rénaux déjà rapportée (Lethonen et al, J Med Genet, 2006)
- Chez notre patiente: mutation dans l'exon 3 codon 74 (pAla74Pro) diminution de l'activité de l'enzyme de 50% et déjà décrit dans un MUCL

Léiomyomatose cutanée et utérine

- Plusieurs pbs liés à ce syndrome:
 - Esthétique et douloureux
 - Fertilité 44 % des femmes atteintes ont une hystérectomie avant l'âge de 30 ans!!!
 - Surveillance rénale: surveillance échographique régulière
 - Pas de corrélation génotype/phénotype

Quel traitement(s) pour les léiomyomes? (assez décevants)

symptomatique ou esthétique

* Chirurgie (mais récurrence+++)

* Cryothérapie et électrothérapie

* Laser (Dioxyde de carbone)

* traitements médicaux qui jouent sur l'arrection du muscle pilaire:

nifédipine (inhibiteur calcique)

nitroglycérine, phénoxybenzamine seul ou en association (bloquent les récepteurs adrénergiques)

Ethavérine amitriptyline

Plus récemment Gabapentine

Toxine botulique

**Madame B, est adressée
Pour suspicion de
Carcinomes
basocellulaires multiples**



8 tumeurs +/- érythémateuses sont enlevées et analysées

1: peau saine

2

3

4

5

6

7

8

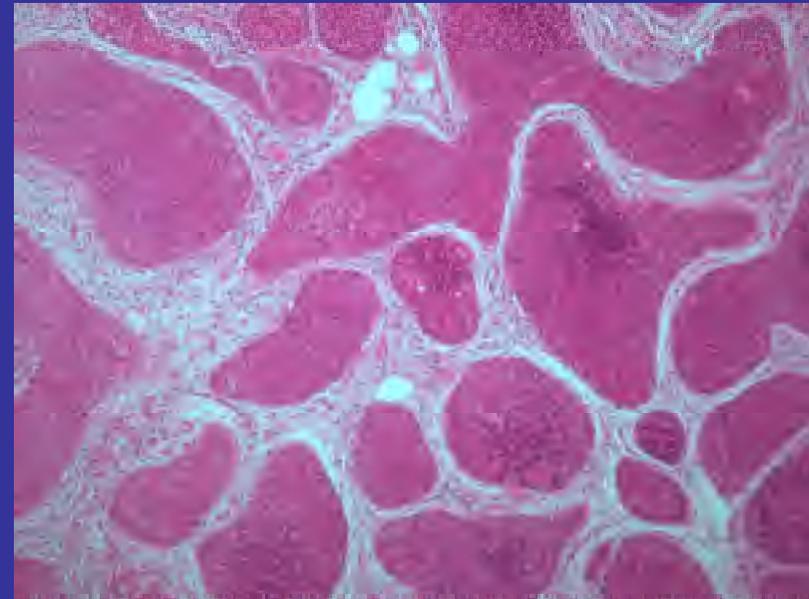
9



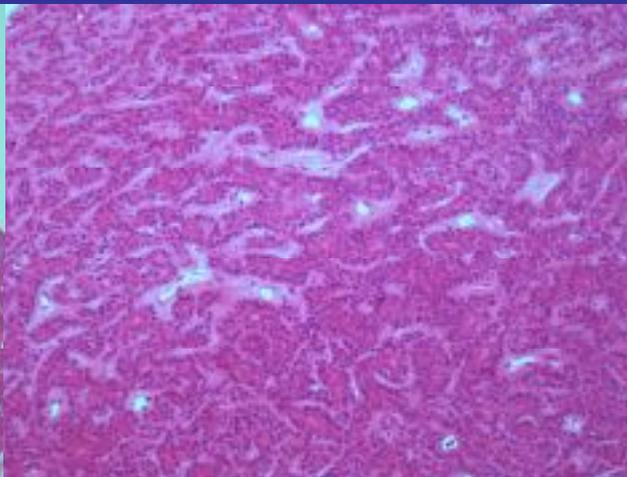
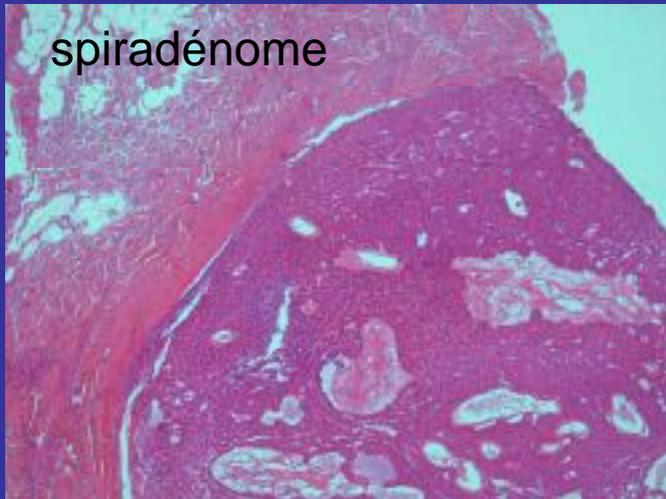
Histologie de deux lésions

Plage de cellules noyaux ovales avec boules hyalines au sein des lobules

cylindrome



spiradénome



Prof de cellules
Petites basophiles
Intriquées avec des
cellules de plus
grande taille à
cytoplasme clair

8 tumeurs enlevées et analysées

1: peau saine

Cylindrome modifié

cylindrocarcinome

cylindrome

cylindrome

spiradénome

cylindrome

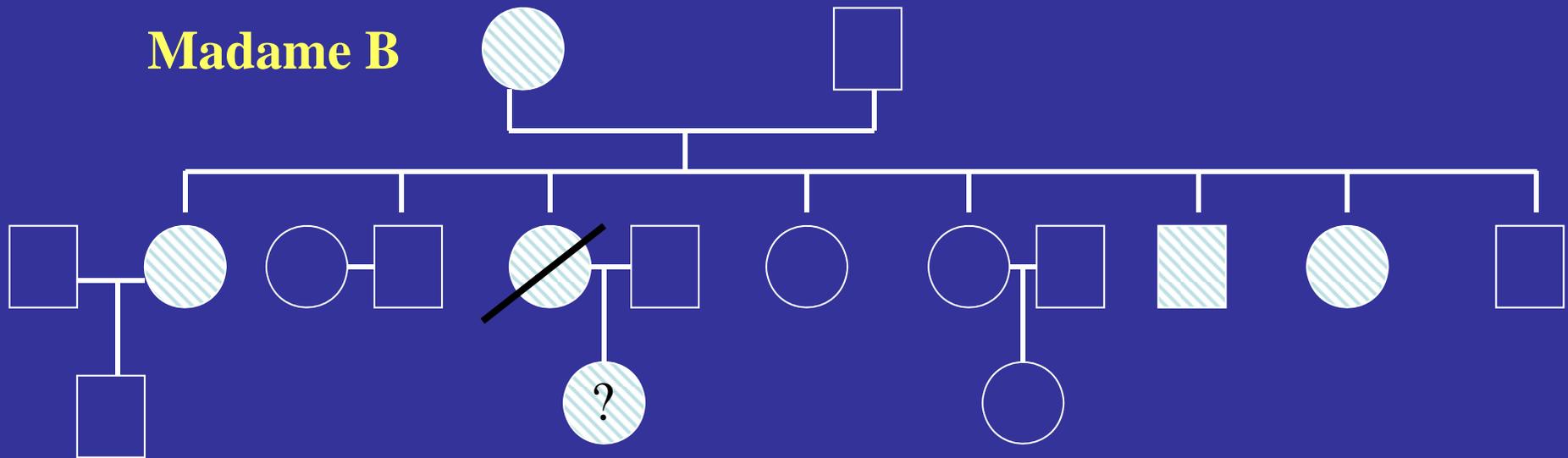
spiradénome

trichoépithéliome



Quel(s) diagnostic(s) évoquez vous?

Madame B



La cylindromatose familiale ou syndrome de Brooke Spielger

Génodermatose autosomique dominante associant:

-des tumeurs annexielles bénignes:

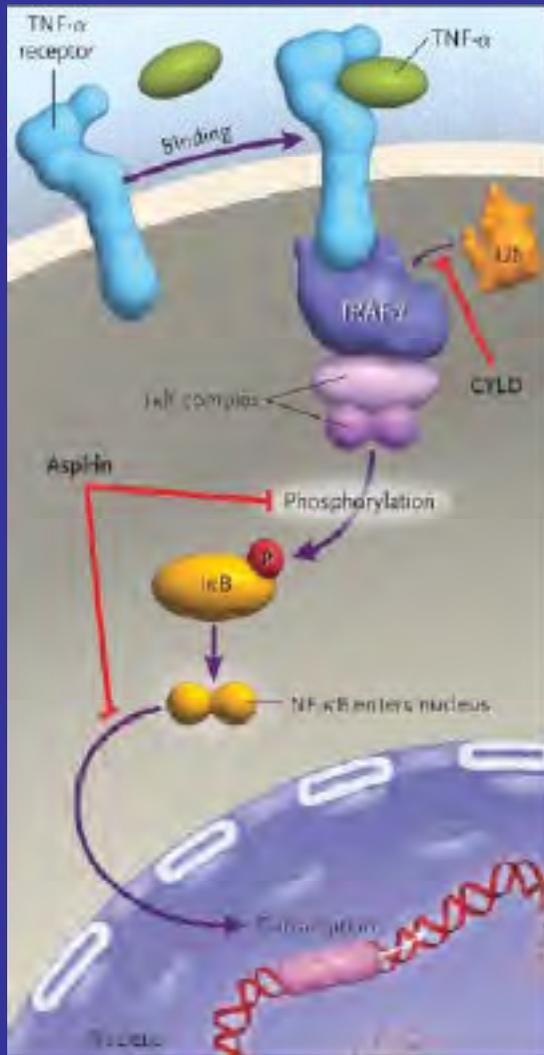
**Cylindromes, spiradénomes, trichoépithéliomes
parfois accompagnées d'autres tumeurs bénignes: adénomes
parotidiens, kystes pulmonaires ou rénaux**

**- Des tumeurs malignes, plus rares: carcinomes basocellulaires,
cylindrocarcinomes, carcinomes lobulaires mammaires**

**-Le gène responsable est situé sur le chromosome 16 (16q12-13) :
gène CYLD qui code pour une de-ubiquitinase. Il s'agit d'une
maladie à priori monogénique et les mutations touchent toujours
les exons et aboutissent à une protéine tronquée non fonctionnelle.**



CYLD mode d'action



Enzyme « dé-ubiquinante »
Inhibition de la voie du TNF α

Mutation de CYLD



Activation de la voie TNF α
Par de NF-*K*B

Cylindromatose et trichoépithéliomatose familiale

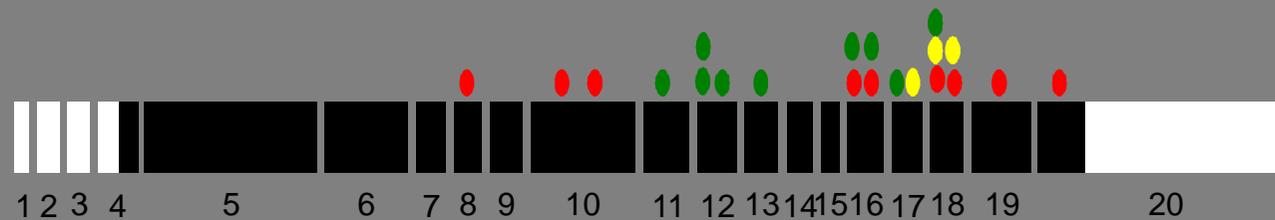


-Mutations frameshift ou non sens de CYLD

- Mutations exons 9-20 ++

-51 mutations germinales dont 86% protéines tronquées

- Pas de corrélation phénotype/génotype



Les exons codants sont représentés en noir et les exons non codants en blanc.

- : mutation non-sens
- : mutation de type insertion ou délétion d'une base
- : mutation d'un site d'épissage

Plus récemment des délétions ont été retrouvées

Nouvelle mutation de CYLD chez notre patiente...?

Fille de Mme B



Essentiellement des trichoépithéliomes

Multiple familial trichoepithelioma and familial cylindroma: one cause!

AP Oranje*†, D Halley‡, JC den Hollander§, RGC Teepe¶, R van de Graaf‡,
A van den Ouweland‡, A Wagner‡

†Department of Dermatology and Venereology, Pediatric Dermatology Unit,
Erasmus MC-Sophia Children's Hospital, Rotterdam, The Netherlands,

‡Department of Clinical Genetics, Erasmus MC, Rotterdam, The
Netherlands, §Department of Pathology, Erasmus MC, Rotterdam, The
Netherlands, ¶Department of Dermatology, Leyenburg Hospital, Den Haag,
The Netherlands,

Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology
Volume 22 Issue 11, Pages 1395 - 1396

Les mutations dans la TE familiale affecterait plus le domaine
protease ubiquitine spécifique (Hum Mt, 2009)

Cylindromatose

- Quels examens complémentaires a demander?
 - Conseiller une mammo, echo parotidienne
 - Sinon examen clinique régulier
 - Et proposer le diagnostic moléculaire.

Cylindromatose

- Origine:
 - Affecte plus particulièrement les régions pilaires
 - Les cellules souches folliculaires seraient à l'origine des tumeurs
 - Les lésions augmentent pendant la grossesse et les traitements post ménopausiques
- Affecte lourdement la qualité de vie :
 - Douleur
 - Esthétique (défiguration)
 - Problème sexuel (lésions dans la sphère génitale)
 - Ulcération sur les zones de pression
 - Surdité lié a la présence de lésion du CAE
 - Importance de nouvelles approches non chirurgicales
 - essai avec aspirine topique : non concluant 2/cylindromes ont regress  s en 24 sem
 - Inhibiteurs de la voie NFkB : un espoir

(Rajan et al, Archives Dermatol, 2010)