

FAITS CLINIQUES

Imagerie multimodale des atteintes choroïdiennes et microvasculaires rétinienues dans la neurofibromatose de type 1: A propos d'un cas et revue de la littérature

Multimodal imaging of choroidal abnormalities and retinal microvascular changes in neurofibromatosis type 1: A case Report and a review of the literature.

Mohamed Ghachem¹, Mehdi Oueslati¹, Meriem Laadhari¹, Nesrine Zaafrane^{1,2}, Leila Knani^{1,2}, Mohamed Ghorbel^{1,2}

¹Service d'Ophtalmologie, CHU Farhat Hached de Sousse, Tunisie

²Université de Sousse, Faculté de médecine de Sousse, 4000 Sousse, Tunisie

Faculty of Medicine of Tunis, University of Tunis El Manar, Tunis, Tunisia.

Résumé

Introduction Les manifestations oculaires de la neurofibromatose de type 1 (NF1) sont nombreuses et variables. Les plus connues sont les nodules de Lisch iriens et les névromes plexiformes. Des anomalies choroïdiennes et microvasculaires rétinienues ont par ailleurs été décrites plus récemment. Nous en rapportons les différents aspects en imagerie multi modale et leurs implications dans le diagnostic de la neurofibromatose de type 1

Méthodes Analyser les caractéristiques de la macula bombée, les complications associées et l'évolution clinique chez trois patients myopes.

Résultats Une patiente âgée de 46 ans nous a été adressée pour un examen ophtalmologique systématique dans le cadre du suivi d'une NF1. L'examen retrouvait une acuité visuelle corrigée à 10/10 et des nodules de Lisch iriens bilatéraux. A l'examen du fond d'oeil droit, nous avons noté de multiples lésions blanchâtres et profondes, en centro maculaire et au niveau des arcades temporales. On retrouvait par ailleurs une veinule en spirale en interpapillomaculaire. En OCT- angiographie, le vaisseau tortueux de l'oeil droit était présent dans les couches superficielles. Une hypoperfusion de la choriocapillaire était notée dans les deux yeux.

Conclusion Les anomalies choroïdiennes et les modifications micro vasculaires rétinienues chez les patients présentant une NF1 sont récemment décrites grâce à l'imagerie multimodale. Elles constituent depuis peu un critère diagnostique de la maladie et permettent un diagnostic précoce chez les sujets jeunes. Selon les toutes dernières recommandations, les anomalies choroïdiennes sont désormais incluses dans les critères diagnostiques de la maladie de NF1.

Abstract

Introduction The ocular manifestations of neurofibromatosis type 1 (NF1) are numerous. The best known are Lisch iris nodules. Choroidal and retinal microvascular abnormalities have also been described recently. We report the different aspects in multimodal imaging

Methods The present study was designed to describe a clinical observation with report of retinochoroidal multimodal imaging in a patient with NF1 and review of literature.

Observation A 46-year-old patient was referred to us for an ophthalmological examination as part of the follow-up of NF1. Examination revealed visual acuity corrected to 10/10 and bilateral Lisch iris nodules. We had noted a spiral venule interpapillomacularly in the right eye. On the infrared images, bright lesions located at the posterior pole were found in both eyes. In OCT-angiography, the tortuous vessel was present at the level of the superficial capillary plexus. Hypoperfusion of the choriocapillaris was noted in both eyes.

Conclusion Choroidal abnormalities and retinal microvascular changes in patients with NF1 are recently described using multimodal imaging. They have recently become a diagnostic criterion for the disease and allow early diagnosis in young subjects. According to the latest recommendations, choroidal abnormalities are now included in the diagnostic criteria for NF1 disease.

Introduction

La maladie de Von Reckling Hausen (VRH) ou la neurofibromatose type 1 (NF1) est une génodermatose, elle affecte environ 1 personne sur 2500 à 3000 individus dans le monde (1). C'est la phacomatose la plus fréquente. C'est une maladie héréditaire dont le gène responsable de la transmission, le NF1, est situé sur le chromosome 17. Il s'agit d'un gène suppresseur de tumeur qui commande la neurofibromine, protéine dont la suppression induit la formation de plusieurs tumeurs le plus souvent bénignes. Elle est transmise sur le mode autosomique dominant. Cependant, une mutation de novo est notée dans 50% des cas. Le diagnostic est avant tout clinique et repose sur les critères NIH (National Institutes of Health) révisés en 2021(2). Les manifestations oculaires sont nombreuses.

Le but de ce travail est de rapporter les anomalies choroïdiennes et les modifications micro vasculaires rétinienues chez une patiente suivie pour une NF1 et de montrer leurs intérêts récents dans le diagnostic de la maladie.

Observation

Il s'agit d'une patiente âgée de 46 ans qui nous a été adressée pour un examen ophtalmologique dans le cadre du suivi d'une NF1. L'examen ophtalmologique a montré la présence d'un neurofibrome plexiforme de la paupière supérieure droite. L'acuité visuelle était de 10/10ème dans les deux yeux avec des nodules de Lisch iriens bilatéraux (**Figure 1**). L'examen du fond d'oeil a montré la présence d'une tortuosité vasculaire en spirale au

*Auteur Correspondant

Leila Knani

Email : leilaknani1@gmail.com

Service d'Ophtalmologie, CHU Farhat Hached de Sousse, Tunisie

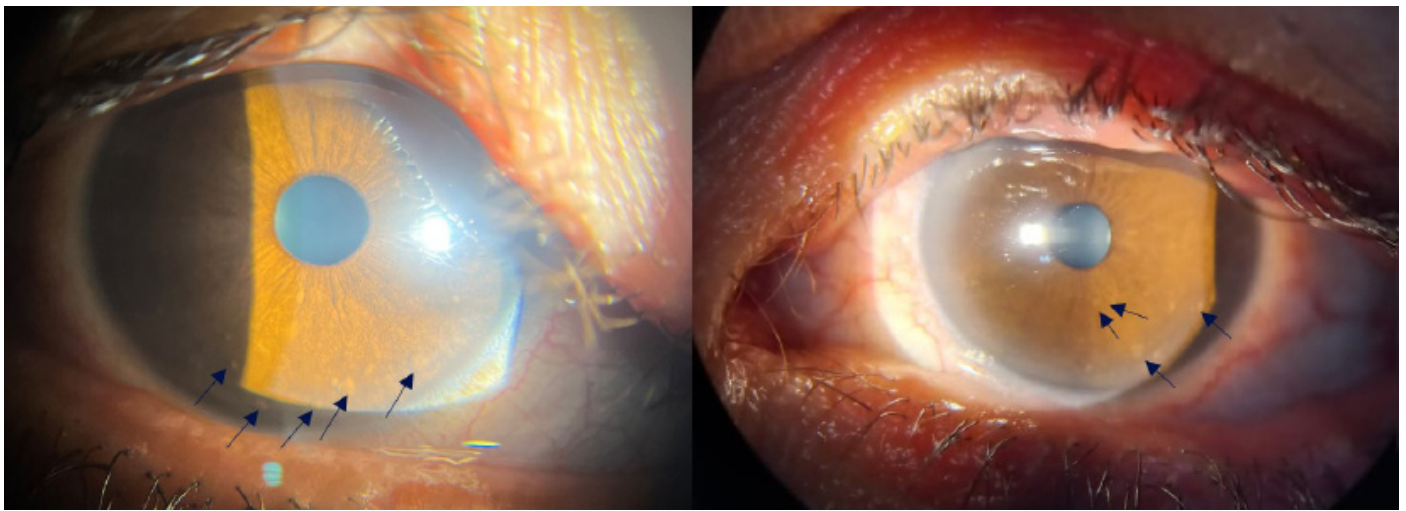


Figure 1. Photos du segment antérieur montrant la présence de multiples nodules de Lisch (flèches noires) au niveau des deux yeux.

niveau de l'œil droit en interpapillomaculaire touchant une veinule de 3^{ème} ordre (**Figure 2**). A l'angiographie à la fluorescéine, cette tortuosité vasculaire au niveau de l'œil droit était mieux visualisée, mais sans diffusion du colorant. Les images en infra-rouge réalisées par Swept Source-OCT ont montré la présence de multiples lésions ovoïdes brillantes bilatérales et localisées au niveau du pôle postérieur (**Figure 3**).

En OCT-angiographie, le vaisseau tortueux est bien visible seulement au niveau du plexus capillaire superficiel. On a noté aussi des altérations de la perfusion au niveau de la choriocapillaire dans les deux yeux (**Figure 4**).

Discussion

Le diagnostic clinique de la maladie de VRH nécessite la présence de deux des critères suivants selon The USA National Institutes of Health (NIH) (2): **1.** ≥ 6 CALS (café au lait spots) de taille >5 mm chez l'enfant, >15 mm chez l'adulte, **2.** ≥ 2 neurofibromes ou ≥ 1 neurofibrome plexiforme, **3.** taches de rousseur au niveau

axillaire ou du pli de l'aîne, **4.** gliome optique, **5.** Au moins deux nodules de Lisch identifiés à l'examen à la lampe à fente, ou au moins deux anomalies choroïdiennes, définies comme des taches hyper-réfléctives mises en évidence en tomographie par cohérence optique (OCT) ou sur les clichés en proche infra-rouge (NIR), **6.** dysplasie sphénoïdale ou amincissement cortical des os long, **7.** Un variant pathogène hétérozygote du gène NF1, avec une fraction allélique de 50% dans un tissu apparemment normal tels que les globules blancs(3). Les manifestations oculaires de la maladie de VRH sont nombreuses et variables. Chez notre patiente, les nodules iriens de Lisch, un neurofibrome plexiforme au niveau de la paupière supérieure droite et des anomalies choroïdiennes, critères de la NIH révisé en 2021, étaient présents. Dès les années 2000, les études montraient la présence d'anomalies choroïdiennes chez les patients atteints de VRH. Ces anomalies étaient plus fréquentes que les nodules de Lisch (67%) et les névromes plexiformes (30%). En effet, une évaluation sur 140 enfants retrouvait que la sensibilité, la spécificité, la valeur prédictive positive (VPP) et la valeur prédictive négative (VPN) étaient respectivement de 0,6 ; 0,97 ; 0,98 et 0,46.

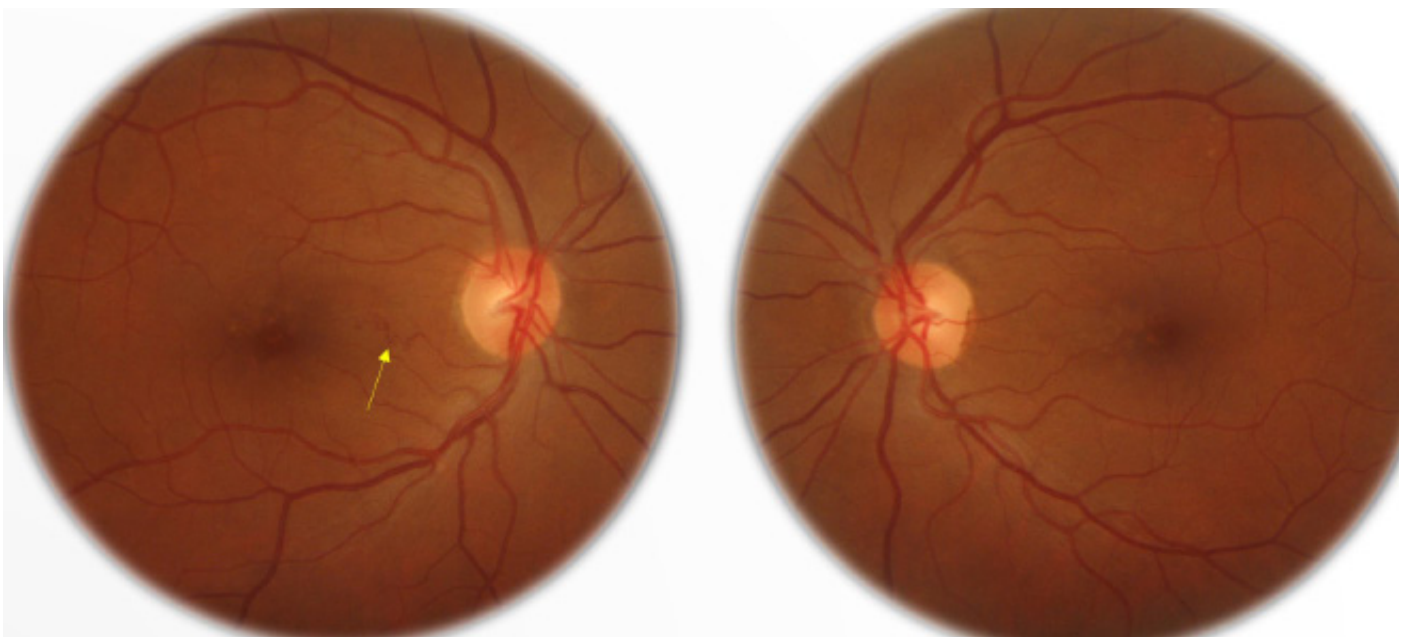


Figure 2. Photos couleurs du Fond d'œil montrant la présence d'une tortuosité vasculaire en interpapillomaculaire touchant une veinule de 3^{ème} ordre au niveau de l'œil droit (flèche jaune).

Comparativement au critère NIH de 1988, les anomalies choroïdiennes représenteraient le troisième paramètre pour la VPP et le quatrième pour la sensibilité, spécificité et VPN. Comparativement aux nodules de Lisch, les anomalies choroïdiennes ont une meilleure spécificité et VPP. La concordance clinique pour les nodules de Lisch et de anomalies choroïdiennes était respectivement de 0,67 et 0,97.(4) Ces résultats ont été confrontés à ceux de plusieurs autres études pédiatriques (Viola et al en 2012, Vagee et al en 2015), mais aussi chez l'adulte (Nakura et al en 2005, Viola et al en 2012 et Goktas et al en 2014). Les anomalies choroïdiennes représentent donc un nouveau signe qui

permet de faire un diagnostic précoce. (4-6). Ces nodules choroïdiens ont été inclus dans les critères diagnostique de la NF type 1 de la NIH révisés en 2021 permettant ainsi un dépistage de la maladie.(2,7) Pour les clichés monochromatiques, les clichés en infra rouge représentent le meilleur moyen d'explorer ces atteintes. Ils mettent en évidence des lésions brillantes profondes choroïdiennes.(1,5,7) En auto fluorescence, on retrouve des taches patchy nodulaires en rapport avec les anomalies choroïdiennes. L'angiographie au vert d'indocyanine a plus d'apport diagnostique que celle à la fluorescéine. Les lésions apparaissent hypofluorescentes aux temps précoces. Les images infra rouge

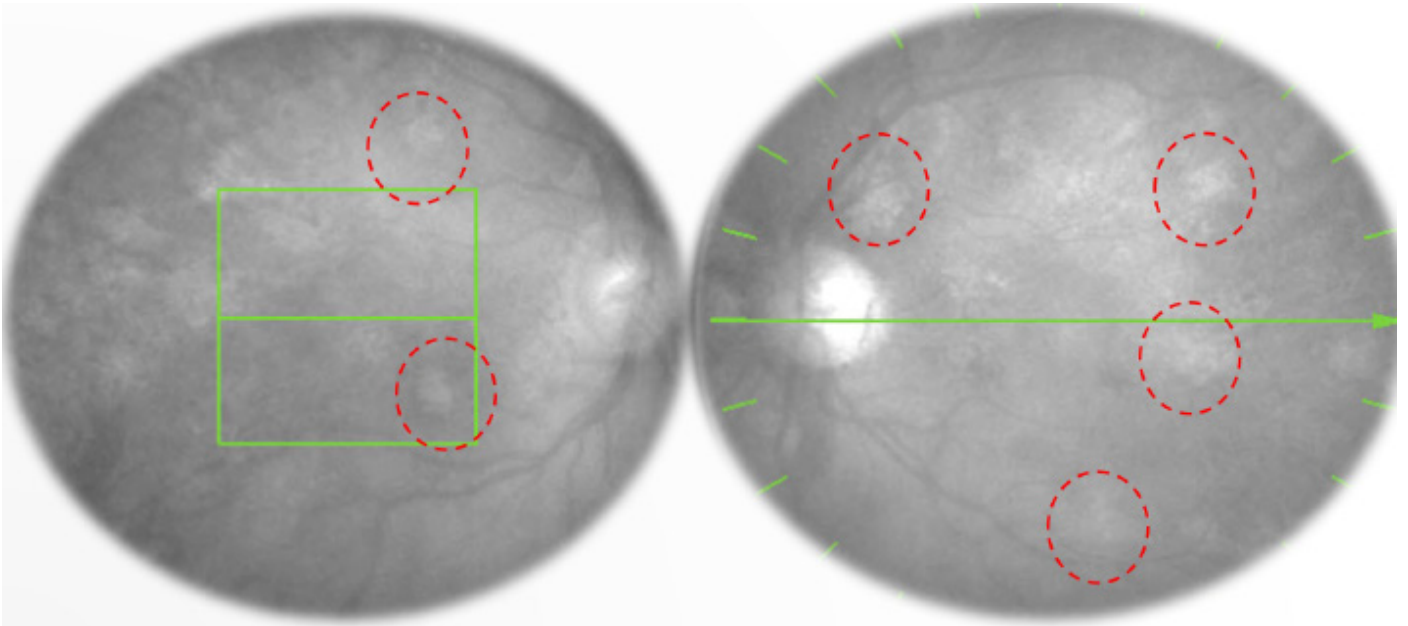


Figure 3. Images infra-rouge montrant la présence de multiples lésions brillantes au niveau du pôle postérieure (cercle rouge).

et l'angiographie à l'ICG présentent donc une haute précision diagnostique pour les cas adultes et pédiatriques. (5) (8) Cependant, la disponibilité de l'angiographie au vert d'indocyanine serait le plus grand obstacle. En plus des images infra-rouge, l'image Multicolor a montré une sensibilité similaire pour la détection de ces nodules choroïdiens.(9) Une étude italienne, portée sur 53 enfants, a étudié l'évolution des nodules choroïdiens au cours de 3 ans de suivis. Ils ont remarqué que ces lésions augmentent en nombre surtout pour les enfants les plus jeunes et en surface pour les enfants plus âgés(10). Des coupes tomographiques passant par les NC mettent en évidence la présence d'une hyper-réflexivité intra-choroïdienne profonde avec un amincissement de la choriocapillaire, expliqués par une altération de la vascularisation choroïdienne par un effet mécanique. (1) Grâce à l'EDI-OCT-A, on a montré la présence d'une hypoperfusion au niveau de la choriocapillaire et une hyperperfusion de la choroïde profonde en regard de ces nodules choroïdiens.(9) Une nouvelle manifestation clinique a été récemment rapporté dans la littérature, ce sont les spots hyperpigmentés (SH).(11) Ces spots sont visibles à l'examen du fond d'œil à la lampe à fente et au niveau de l'imagerie classique du fond d'œil. Ces lésions hyperpigmentées partagent les mêmes caractéristiques que les NC. L'explication la plus retenue est le fait que ces SH sont à la base des NC qui sont devenus très étendus au niveau de la choroïde et plus pigmentés. Ce qui fait qu'elles sont visibles cliniquement.(1,11) Une étude récente (12), a montré la présence d'une corrélation statistiquement significative avec le nombre des lésions choroïdiennes et le développement de gliome des voies optiques. Les anomalies micro vasculaires rétiniennes (AVR), retrouvées chez les patients porteurs de VRH, touchent

les veinules de deuxième et troisième ordre à partir des veines temporales supérieure ou inférieure. Elles prennent un aspect tortueux en tirebouchon, surplombant les lésions nodulaires patchy choroïdiennes(13)(14) retrouvées chez 26 -35% des patients selon les séries.(14) Ces anomalies sont expliquées par la levée de l'inhibition exercé normalement par la neurofibromine provoquant ainsi une prolifération des cellules endothéliales et un remodelage de la paroi vasculaire. Ces anomalies vasculaires sont visibles cliniquement. A l'angiographie à la fluorescéine, il n'y a pas de diffusion de colorant. Elles sont le plus souvent unilatérales, unifocales et stables durant la maladie.(15) Certains auteurs classent les AVR en une angiomatose macrovasculaire (diamètre > 15 μ) et une angiomatose microvasculaire (<15 μ).(16,17) Raffaele et al(15) ont proposé une classification plus détaillée basée sur les résultats de l'OCT-Angiography, le type de l'AVR et sa localisation. Le type 1 (26%) est caractérisé par une angiomatose macrovasculaire au niveau du plexus capillaire superficiel (PCS). Le type 2 (69%) est caractérisé par une angiomatose macrovasculaire au niveau du PCS et une angiomatose microvasculaire au niveau du plexus capillaire profond (PCP). Le type 3, qui est le plus rare (5%), une angiomatose macrovasculaire, est retrouvé au niveau du PCS et PCP. Les modifications de la vascularisation choroïdienne sont dues à la présence de nodules choroïdiens, mais les coupes transversales ne retrouvent pas d'autres anomalies morphologiques. (14) Le rapport entre les anomalies micro vasculaires et les nodules choroïdiens reste flou (18). Certains suggèrent que la sécrétion de substances à partir des cellules de Schwann, cellules ganglionnaires ou mélanocytes dans les nodules choroïdiens serait responsable d'une altération de la vascularisation choroïdienne (13).

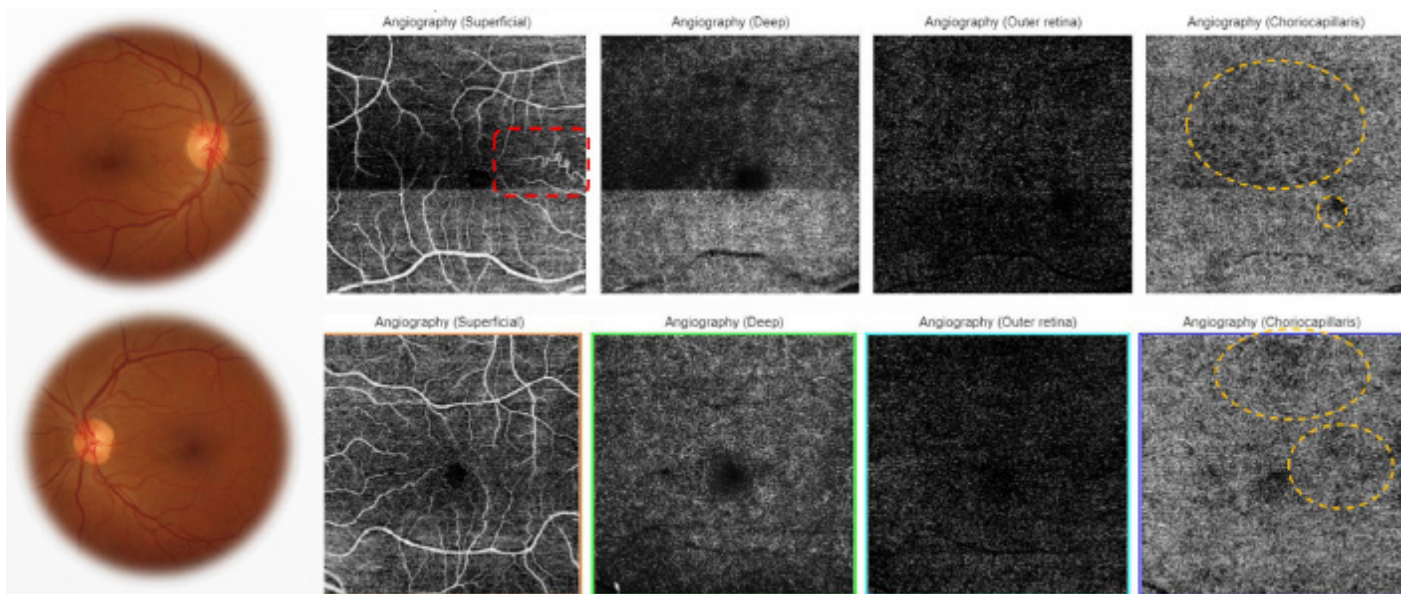


Figure 4. OCT angiographie montrant la présence d'une tortuosité vasculaire (cadre rouge) au niveau du plexus capillaire superficiel au niveau de l'œil droit avec une altération de la perfusion choriocapillaire au niveau des deux yeux (cercles jaunes).

Conclusion

La NF1 est une maladie multisystémique avec des complications potentiellement mortelles. L'imagerie multimodale a un intérêt diagnostique pour la détection de lésions infra-cliniques dont l'imagerie infra-rouge et multicolor. Les nodules choroïdiens ont été récemment ajoutés aux critères diagnostiques de la NF1. Les spots hyperpigmentés et les anomalies vasculaires rétiniennes sont des nouvelles manifestations de la maladie. D'autres études sont nécessaires afin de mieux caractériser ces manifestations. Une surveillance régulière est indispensable afin de détecter et traiter précocement les complications.

Références

1. Neurofibromatosis Type 1: Review and Update on Emerging Therapies. *Asia-Pac J Ophthalmol* https://journals.lww.com/apjoo/Fulltext/2019/01000/Neurofibromatosis_Type_1_Review_and_Update_on.10.aspx
2. Legius E, Messiaen L, Wolkenstein P, Pancza P, Avery RA, Berman Y, et al. Revised diagnostic criteria for neurofibromatosis type 1 and Legius syndrome: an international consensus recommendation. *Genet Med*. août 2021;23(8):1506-13.
3. Neurofibromatosis. Conference statement. National Institutes of Health Consensus Development Conference. *Arch Neurol*. mai 1988;45(5):575-8.
4. Flores Pimentel M, Heath A, Wan MJ, Hussein R, Leahy KE, MacDonald H, et al. Prevalence of Choroidal Abnormalities and Lisch Nodules in Children Meeting Clinical and Molecular Diagnosis of Neurofibromatosis Type 1. *Transl Vis Sci Technol*. 4 févr 2022;11(2):10.
5. Viola F, Villani E, Natacci F, Selicorni A, Melloni G, Vezzola D, et al. Choroidal abnormalities detected by near-infrared reflectance imaging as a new diagnostic criterion for neurofibromatosis 1. *Ophthalmology*. févr 2012;119(2):369-75.
6. Parrozzani R, Clementi M, Frizziero L, Miglionico G, Perrini P, Cavarzeran F, et al. In Vivo Detection of Choroidal Abnormalities Related to NF1: Feasibility and Comparison With Standard NIH Diagnostic Criteria in Pediatric Patients. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. sept 2015;56(10):6036-42.
7. Choroidal abnormalities in neurofibromatosis type 1. *pdf*.
8. Nakakura S, Shiraki K, Yasunari T, Hayashi Y, Ataka S, Kohno T. Quantification and anatomic distribution of choroidal abnormalities in patients with type 1 neurofibromatosis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 1 oct 2005;43(10):980-4.
9. Kumar V, Singh S. Multimodal imaging of choroidal nodules in neurofibromatosis type-1. *Indian J Ophthalmol*. 2018;66(4):586.
10. Cosmo E, Frizziero L, Miglionico G, De Biasi CS, Bruno M, Trevisson E, et al. Choroidal Abnormalities in Pediatric NF1: A Cohort Natural History Study. *Cancers*. 10 mars 2022;14(6):1423.
11. Moramarco A, Mallone F, Sacchetti M, Lucchino L, Miraglia E, Roberti V, et al. Hyperpigmented spots at fundus examination: a new ocular sign in Neurofibromatosis Type I. *Orphanet J Rare Dis*. déc 2021;16(1):147.
12. Godinho G, Esteves-Leandro J, Alves G, Madeira C, Faria O, Brandão E, et al. Correlation Between Ophthalmologic and Neuroradiologic Findings in Type 1 Neurofibromatosis. *J Neuroophthalmol*. mars 2022;42(1):101-7.
13. Cassiman C, Casteels I, Stalmans P, Legius E, Jacob J. Optical Coherence Tomography Angiography of Retinal Microvascular Changes Overlying Choroidal Nodules in Neurofibromatosis Type 1. *Case Rep Ophthalmol*. 10 avr 2017;8(1):214-20.
14. Abdolrahimzadeh S, Felli L, Piraino DC, Mollo R, Calvieri S, Recupero SM. Retinal microvascular abnormalities overlying choroidal nodules in neurofibromatosis type 1. *BMC Ophthalmol*.
15. Parrozzani R, Frizziero L, Trainiti S, Calciati A, Londei D, Miglionico G, et al. RETINAL VASCULAR ABNORMALITIES RELATED TO NEUROFIBROMATOSIS TYPE 1: Natural History and Classification by Optical Coherence Tomography Angiography in 473 Patients. *Retina*. mai 2021;41(5):979-86.
16. Moramarco A, Miraglia E, Mallone F, Roberti V, Iacovino C, Bruscolini A, et al. Retinal microvascular abnormalities in neurofibromatosis type 1. *Br J Ophthalmol*. nov 2019;103(11):1590-4.
17. Moramarco A, Lambiase A, Mallone F, e4 F, Mallone et al. A characteristic type of retinal microvascular abnormalities in a patient with Neurofibromatosis type 1. *Clin Ter*. 28 févr 2019;(1):4-9.
18. Richetta A, Giustini S, Recupero SM, Pezza M, Carlomagno V, Amoroso G, et al. Lisch nodules of the iris in neurofibromatosis type 1. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV*. mai 2004;18(3):342-4.