

Cas Clinique

Angiomyolipome Rénal et Sclérose Tubéreuse de Bourneville: Revue de la Littérature à Propos de Deux Cas.

O. Ghoundale¹, N. Hjira², Y. Erregragui², D. Touiti¹

¹Service d'urologie, ²Service de dermatologie, Hôpital Militaire Avicenne, Marrakech. Maroc

RÉSUMÉ

Objectif: La sclérose tubéreuse de Bourneville est une affection héréditaire caractérisée par le développement de tumeurs bénignes à type d'hamartomes au niveau de la peau, du rein, du cou, du cerveau et de l'œil. Le but de rapporter nos deux observations est de rappeler les différentes caractéristiques de cette pathologie.

Observations: Nous rapportons deux cas de sclérose tubéreuse de Bourneville avec manifestation rénale. Il s'agit de deux jeunes patients suivis pour sclérose tubéreuse de Bourneville et chez qui l'atteinte rénale sous forme d'angiomyolipome est venue corroborer le diagnostic.

Discussion: L'atteinte rénale doit être dépistée systématiquement chez les patients ayant une sclérose tubéreuse de Bourneville. A côté des kystes corticaux et de l'angiomyolipome bénins, la malignité n'est pas exclue soulignant l'intérêt de la biopsie rénale devant le doute.

Mots clés: Angiomyolipome, Rénal, Sclérose, Tubéreuse, Bourneville

Correspondance: Dr. Omar Ghoundale, Service d'urologie, Service de dermatologie, Hôpital Militaire Avicenne, Marrakech. 40 000 Maroc, E-mail: omar.g@gmx.fr

Détails d'acceptation: article reçu: 1 April 2010 article accepté (après corrections): 1 May 2011

INTRODUCTION

La Sclérose Tubéreuse de Bourneville (STB) est une affection héréditaire caractérisée par le développement de tumeurs bénignes à type d'hamartomes astrocytaires au niveau de la peau, du rein, du cœur, du cerveau et de l'œil.

Après l'atteinte neurologique, qui est la première cause de décès, c'est l'atteinte rénale qui conditionne le pronostic de la maladie.

A travers deux observations de STB à localisation rénale, nous discutons les différents aspects cliniques et évolutifs de cette maladie.

OBSERVATION CLINIQUE 1

Une jeune femme, âgée de 22 ans, était suivie en dermatologie pour une Sclérose Tubéreuse de Bourneville révélée trois ans auparavant par l'apparition de taches achromiques au niveau du tronc et des jambes, des angiofibromes diffus au visage ainsi que des hamartomes péri-unguéaux de Koenen (Fig. 1 à 3). Elle avait présenté depuis deux jours des douleurs lombaires gauches profondes et fugaces sans signes urinaires associés. L'examen avait mis en évidence une masse du flanc gauche, donnant le contact lombaire. L'uroscanner avait objectivé un processus tumoral rénal gauche à composante tissulaire multiple

ANGIOMYOLIPOME RÉNAL ET SCLÉROSE TUBÉREUSE



Fig. 1: Tâches achromiques de la jambe.



Fig. 2: Angiofibromes diffus au visage.

avec de discrets îlots graisseux en son sein, faisant évoquer un angiomyolipome rénal. Le rein droit était le siège de lésions similaires avec toutefois une augmentation de volume moins importante (Fig. 4). Le reste du bilan radiologique avait comporté en outre une échocardiographie et une tomodensitométrie cérébrale qui étaient normales. La protéinurie des 24 heures, la créatininémie et la clearance de la créatinine de même que la calcémie étaient sans anomalies.

Le diagnostic d'angiomyolipome dans le cadre d'une STB avait été retenu. Aucune sanction chirurgicale n'avait eu lieu et la patiente, devenue asymptomatique, bénéficie depuis deux ans d'une simple surveillance régulière, clinique, biologique et radiologique.

OBSERVATION CLINIQUE 2

Un homme âgé de 32 ans, connu porteur d'une sclérose tubéreuse de Bourneville, avait consulté pour des lombalgies à bascule sans signe accompagnateur. L'examen clinique avait retrouvé une fosse lombaire droite légèrement sensible sans masse palpable. L'examen cutanéomuqueux était en faveur d'angiofibromes diffus au visage et au cou (Fig. 5) avec des hamartomes péri-unguéaux aux orteils.

La tomodensitométrie abdominale avait objectivé des reins de taille normale et de contours réguliers. Le rein gauche était le siège de multiples images infracentimétriques de densité négative, évoquant un angiomyolipome (Fig. 6).

L'étage cérébral était le siège de calcifications sous épendymaires probablement en rapport avec des hamartomes calcifiés. Il existait par ailleurs une image hypodense de siège temporal gauche, d'aspect linéaire en rapport avec un tuber cortical (Fig. 7). L'échocardiographie était normale. Le bilan biologique comportant une protéinurie des 24 heures, la créatininémie, la clearance de la créatinine et la calcémie était sans anomalies.

Le diagnostic d'angiomyolipome rénal dans le cadre de la sclérose tubéreuse de Bourneville était posé et l'abstention thérapeutique préconisée. Nous surveillons ce patient depuis 18 mois avec un examen clinique, biologique et radiologique réguliers.

DISCUSSION

La Sclérose Tubéreuse de Bourneville est une phacomatose rare caractérisée par la survenue de tumeurs bénignes appelées hamartomes. La STB est une maladie héréditaire dont l'incidence est de 1/5800 à 1/10 000 naissances¹.

ANGIOMYOLIPOME RÉNAL ET SCLÉROSE TUBÉREUSE



Fig. 3: Hamartomes péri-unguéaux de Koenen.

C'est une affection autosomique dominante, cependant la majorité des cas sont sporadiques². La mutation de 2 gènes différents a été incriminée, le TSC1 (16p13.3) et le TSC2 (9q34). Dans la forme familiale, 50% des cas sont liés au locus TSC1 et 50% au locus TSC2. Par contre plus de 70% des cas sporadiques sont liés aux anomalies du locus TSC2³.

Les protéines codées par ces gènes—Hamartine pour le TSC1 et Tubérine pour le TSC2—interagissent entre elles pour former le complexe tubérine-hamartine. Ce complexe inhibe l'activité du mTOR (mammalian target of rapamycin), une protéine clef dans le contrôle du cycle cellulaire⁴. Le mTOR permet la phosphorylation de 2 protéines cibles: La ribosomal protein S6 kinase (S6K1) et l'eukaryotic translation initiation factor 4E-binding protein one (4E-BP1), assurant l'activation des protéines de synthèse et par là, la stimulation de la croissance et de la prolifération cellulaire³.

La mutation des gènes TSC interfère avec la fonction suppressive du complexe tubérine-hamartine, entraînant une activation du mTOR. Cette activation favorise la migration, la prolifération et la différenciation de cellules anormales à l'origine de malformations diverses. Plusieurs tissus peuvent être



Fig. 4: Uroscanner: Processus tumoral rénal gauche à composante tissulaire avec de discrets îlots graisseux, faisant évoquer un angiomyolipome rénal.

concernés avec une atteinte préférentielle de la peau, du cerveau, des reins, des yeux et du cœur.

Bien que des tests de génétique moléculaire soient disponibles depuis quelques années, le diagnostic de STB repose encore sur des critères cliniques établis par la conférence du consensus en 1998 (Tableau 1).

L'atteinte rénale est détectée chez 94% des patients atteints de Sclérose Tubéreuse de Bourneville⁵. Elle représente la deuxième cause de mortalité après l'atteinte neurologique⁶. Elle conditionne le pronostic de la maladie⁷.

Cette atteinte rénale peut se manifester sous trois formes

l'angiomyolipome, les kystes rénaux et le cancer du rein.

L'angiomyolipome représente 75 à 80% des atteintes rénales au cours de la Sclérose Tubéreuse de Bourneville⁸⁻¹⁰. Il s'agit d'une tumeur bénigne hamartomateuse non encapsulée, composée de cellules musculaires lisses, de tissu adipeux et de vaisseaux sanguins anormaux. Cette tumeur est généralement multiple, bilatérale et augmentant de taille avec l'âge¹¹⁻¹⁴. Son

ANGIOMYOLIPOME RÉNAL ET SCLÉROSE TUBÉREUSE



Fig. 5: Angiofibromes diffus du cou.

diamètre dépasse 5 centimètres dans 50% des cas. Les angiomyolipomes ne sont pas pathognomoniques de la STB et peuvent se voir en dehors de cette maladie¹⁵⁻¹⁷. Dans la plupart des cas, cette tumeur est asymptomatique et découverte de façon fortuite. Cette lésion est néanmoins caractérisée par son risque hémorragique (5-25% des cas), responsable d'hématurie et de rupture spontanée dans le rétropéritoine¹⁸⁻²⁰. Une hypertension artérielle se voit dans 37% des cas. L'importance de la symptomatologie clinique est corrélée au volume tumoral et peut se résumer à une masse lombaire palpable dans 60% des cas²¹⁻²³.

Le diagnostic d'angiomyolipome est le plus souvent fait sur l'échotomographie abdominale. La combinaison de l'échotomographie et du scanner permet d'affirmer le diagnostic. La composante grasseuse intratumorale peut être quasi-exclusive ou ne constituer que quelques îlots millimétriques au sein d'une masse solide vascularisée²⁴. Le seuil maximal des densités de la graisse au sein de l'angiomyolipome varie de 10 à 30 unités Hounsfield²⁵.

L'IRM reste l'examen le plus sensible qui permet d'apporter des arguments diagnostiques supplémentaires en faveur de l'angiomyolipome par la détection de la composante grasseuse, mais elle est réservée aux cas les plus douteux.

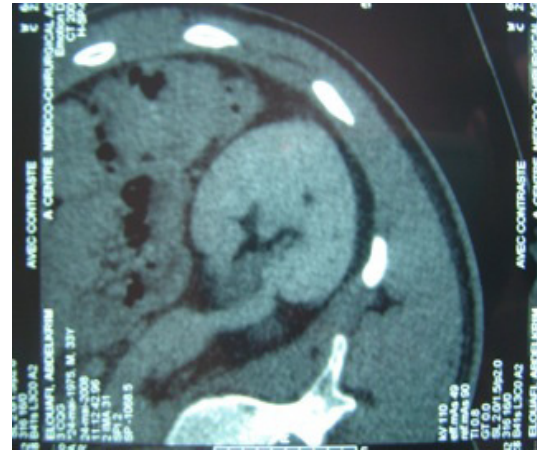


Fig. 6: Uroscanner: Images infracentimétriques de densité négative, évoquant un angiomyolipome.

Les indications de la biopsie rénale percutanée restent limitées aux patients à haut risque chirurgical ou lorsqu'on évoque le diagnostic de métastases intrarénales, de lymphome ou de pyélonéphrite pseudotumorale¹³.

Les angiomyolipomes sont des lésions bénignes. Lorsque l'exérèse est complète, il n'y a pas de risque de récurrence, ni de métastases, ni de dégénérescence. Le diagnostic de bénignité peut être affirmé avec certitude si la tumeur ne contient pas de calcifications et si l'on a éliminé l'éventualité exceptionnelle d'une grosse tumeur rénale maligne contenant de la graisse²⁴. La présence de calcifications devant toutefois attirer l'attention et imposer une surveillance rapprochée²⁶.

Dans le cas des tumeurs de petite taille, la surveillance radiologique est préconisée. Pour les tumeurs de grande taille (supérieure à 3, 5 cm), on peut proposer une embolisation artérielle préventive par angiographie. Une néphrectomie est indiquée en cas d'hémorragie massive ou de lésion de plus de 4 cm^{21, 27}.

Les kystes rénaux

Ils sont retrouvés dans 30% des cas de STB^{8, 15, 28}. Il s'agit généralement de kystes

ANGIOMYOLIPOME RÉNAL ET SCLÉROSE TUBÉREUSE

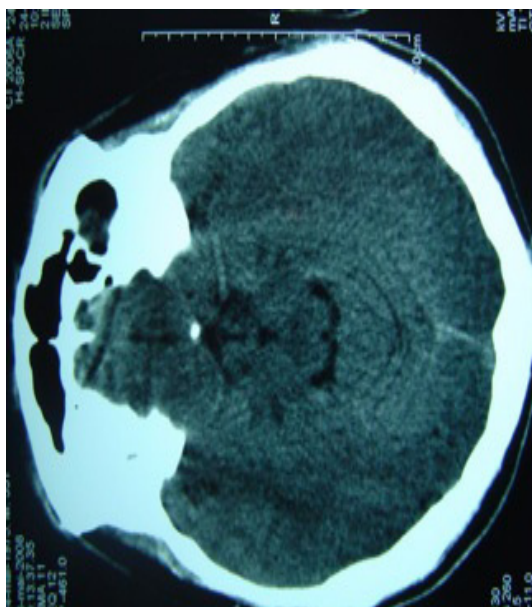


Fig. 7: Scanner cérébral: Aspect linéaire en rapport avec un tuber cortical.

simples des reins et seule une minorité de patients (2%) présente une polykystose vraie. Ces Kystes peuvent être isolés ou associés à un angiomyolipome. L'hypertension artérielle et l'insuffisance rénale constituent les manifestations les plus fréquentes et les plus graves surtout dans les formes bilatérales et diffuses^{29,30}.

Le cancer du rein

Lors de la STB, le risque de développer un cancer du rein est plus élevé que chez la population générale. Ainsi devant une lésion hypoéchogène atypique, une ponction-biopsie rénale doit être réalisée pour éliminer un cancer³¹.

Ces tumeurs peuvent être uniques, multiples ou bilatérales, survenant chez des patients le plus souvent d'âge jeune^{15, 32, 33}. Le pronostic est généralement bon quand le diagnostic est fait à un stade précoce. L'association à des angiomyolipomes et/ou des kystes rénaux est fréquente. Parfois il est difficile de distinguer un angiomyolipome d'un carcinome rénal et la présence de graisse sur le scanner abdominal n'exclut pas formellement un carcinome

Tableau 1: Critères diagnostiques révisés de la STB.

Critères majeurs	Critères mineurs
Angiofibromes de la face ou plaques du front	Fosses multiples diffuses de l'émail dentaire
Fibromes périunguéraux	Polypes hamartomateux du rectum
Macules hypomélaniques (>3)	Kystes osseux
Plaque chevelue	Hamartomes extrarénaux
Hamartomes nodulaires multiples de la rétine	Plaque achromique de la rétine
Tubers corticaux	Lésions cutanées confetti
Astrocytome à cellules géantes sous épendymaires	Fibromes gingivaux
Rhabdomyome cardiaque unique ou multiple	Kystes rénaux multiples
Lymphangioliomyomatose	
Angiomyolipome rénal	

Diagnostic certain: 2 ou 1 critère majeur (s)+2 critères mineurs.

Diagnostic probable: 1 critère majeur+1 critère mineur.

Diagnostic possible: 1 critère majeur ou ≥ 2 critères mineurs.

rénal³⁴. En Immunohistochimie, le marquage HMB-45 capté uniquement par les cellules des angiomyolipomes permet de redresser le diagnostic³⁵.

Autres atteintes

Il a été décrit des cas de glomérulosclérose ségmentaire, de fibrose interstitielle, de microlésions hamartomateuses et de microlésions intraglomérulaires²⁷.

L'insuffisance Rénale Terminale (IRT) nécessitant la dialyse ou la transplantation rénale est une complication rare de la STB, affectant 1 à 3% des patients³⁵⁻³⁷. Le diagnostic de STB avec IRT est souvent tardif, vers l'âge de 21-29 ans. Elle résulte de la compression ou du remplacement du parenchyme rénal normal par les angiomyolipomes, les kystes ou les lésions carcinomateuses. L'hyperfiltration au niveau des glomérules restants conduit à la glomérulosclérose³⁵⁻³⁶.

Du fait de leur jeune âge et de l'absence fréquente d'atteinte viscérale majeure, les porteurs de STB sont de

ANGIOMYOLIPOME RÉNAL ET SCLÉROSE TUBÉREUSE

bons candidats à la transplantation rénale⁷. Celle-ci est rapportée dans seulement 41 cas³⁶. La nephrectomie doit être un préalable indispensable à la transplantation en raison du risque hémorragique accru et du risque de transformation maligne des reins natif³⁸.

CONCLUSION

L'atteinte rénale doit être dépistée systématiquement et régulièrement chez les patients ayant une sclérose tubéreuse de Bourneville par la recherche de l'hématurie et de la protéinurie, le dosage de la créatininémie, la mesure du débit de filtration glomérulaire et la réalisation d'une échographie rénale. De même, une recherche de STB doit être effectuée de principe chez tout patient présentant des kystes rénaux multiples ou un angiomyolipome rénal.

BIBLIOGRAPHIE

1. Schwartz RA, Fernandez G, Kotulska K, Jozwiak S. Tuberous sclerosis complex: Advances in diagnosis, genetics and management. *J.Am.Acad.Dermatol.* 2007; Aug;57 (2): 189-202.
2. Sparagana SP, Roach ES. Tuberous sclerosis complex. *Curr.Opin.Neurol.* 2000; Apr; 13 (2): 115-9.
3. Narayanan V. Tuberous sclerosis complex: Genetics to pathogenesis. *Pediatr.Neurol.* 2003; Nov;29(5):404-9.
4. Tee AR, Fingar DC, Manning BD, Kwiatkowski DJ, Cantley LC, Blenis J. Tuberous sclerosis complex-1 and-2 gene products function together to inhibit mammalian Target Of Rapamycin (mTOR)-mediated downstream signaling. *Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A.* 2002; Oct 15;99(21):13571-6.
5. Zimmerhackl LB, Rehm M, Kaufmehl K, Kurlemann G, Brandis M. Renal involvement in tuberous sclerosis complex: A retrospective survey. *Pediatr.Nephrol.* 1994; Aug; 8 (4): 451-7.
6. Webb DW, Kabala J, Osborne JP. A population study of renal disease in patients with tuberous sclerosis. *Br.J.Urol.* 1994; Aug;74(2):151-4.
7. Ben Hamida F, Gorsane I, Gharbi C, Kaaroud H, Barbouch S, Smaoui W, et al. Atteinte rénale au cours de la sclérose tubéreuse de Bourneville. [Renal manifestations in tuberous sclerosis]. *Rev.Med.Interne.* 2006; Nov; 27 (11): 836-42.
8. Glazier DB, Fleisher MH, Cummings KB, Barone JG. Cystic renal disease and tuberous sclerosis in infants. *Urology.* 1996; Oct; 48 (4): 613-5.
9. Steiner MS, Goldman SM, Fishman EK, Marshall FF. The natural history of renal angiomyolipoma. *J.Urol.* 1993; Dec; 150 (6): 1782-6.
10. Ewalt DH, Sheffield E, Sparagana SP, Delgado MR, Roach ES. Renal lesion growth in children with tuberous sclerosis complex. *J.Urol.* 1998; Jul; 160 (1): 141-5.
11. Arbiser JL, Brat D, Hunter S, D'Armiento J, Henske EP, Arbiser ZK, et al. Tuberous sclerosis-associated lesions of the kidney, brain and skin are angiogenic neoplasms. *J.Am.Acad.Dermatol.* 2002; Mar;46 (3): 376-80.
12. Bennani S, Dahami Z, Dakir M, el Mrini M, Benjelloun S. Angiomyolipome renal bilatéral et sclérose tubéreuse de Bourneville: A propos d'un cas. [Bilateral renal angiomyolipoma associated with tuberous sclerosis: Report of a case]. *Ann.Urol.(Paris).* 2000; Aug;34 (4): 278-82.
13. Ciancio SJ, Vira M, Simon MA, Lerner SP, Schulam PG. Giant bilateral renal angiomyolipomas associated with tuberous sclerosis. *Urology.* 2001; Mar;57(3):554.
14. De Luca S, Terrone C, Rossetti SR. Management of renal angiomyolipoma: A report of 53 cases. *BJU Int.* 1999; Feb; 83 (3): 215-8.
15. Felfel M. Apport de l'imagerie dans la sclérose tubéreuse de Bourneville. Thèse Med.Tunis. 328/01.
16. Stillwell TJ, Gomez MR, Kelalis PP. Renal lesions in tuberous sclerosis. *J.Urol.* 1987; Sep; 138 (3): 477-81.
17. Stapleton FB, Johnson D, Kaplan GW, Griswold W. The cystic renal lesion in tuberous sclerosis. *J.Pediatr.* 1980; Oct; 97 (4): 574-9.
18. Bissler JJ, Racadio J, Donnelly LF, Johnson ND. Reduction of postembolization syndrome after ablation of renal angiomyolipoma. *Am.J.Kidney Dis.* 2002; May; 39 (5): 966-71.
19. Rabii R, Fekak H, Moufid K, Joul A, Benjelloun S, Khaleq K, et al. Angiolipome renal compliqué d'un hématome rétroperitoneal. [Renal angiomyolipoma complicated by retroperitoneal hematoma]. *Ann.Urol.(Paris).* 2002; Jul; 36 (4): 250-3.
20. Zagoria RJ, Dyer RB, Assimos DG, Scharling ES, Quinn SF. Spontaneous perinephric hemorrhage: Imaging and management. *J.Urol.* 1991; Mar;145 (3): 468-71.
21. Dickinson M, Ruckle H, Beagler M, Hadley HR. Renal angiomyolipoma: Optimal treatment based on size and symptoms. *Clin.Nephrol.* 1998; May;49 (5): 281-6.
22. Montete P. L'angiomyolipome du rein. Essai de codification thérapeutique. [Angiomyolipoma of the kidney. Attempt at a therapeutic codification]. *J. Chir.(Paris).* 1986; Oct;123 (10): 523-34.

ANGIOMYOLIPOME RÉNAL ET SCLÉROSE TUBÉREUSE

23. Oesterling JE, Fishman EK, Goldman SM, Marshall FF. The management of renal angiomyolipoma. *J.Urol.* 1986; Jun;135 (6): 1121-4.
24. Helenon O, Andre M, Correas JM, Khairoune A, Merran S, Balleyguier C. Caractérisation des masses rénales [Characterization of renal masses]. *J.Radiol.* 2002; Jun;83(6 Pt 2):787-804.
25. Casper KA, Donnelly LF, Chen B, Bissler JJ. Tuberous sclerosis complex: Renal imaging findings. *Radiology.* 2002; Nov; 225 (2): 451-6.
26. Taylor RS, Joseph DB, Kohaut EC, Wilson ER, Bueschen AJ. Renal angiomyolipoma associated with lymph node involvement and renal cell carcinoma in patients with tuberous sclerosis. *J.Urol.* 1989; Apr; 141 (4): 930-2.
27. Fatihi eM, Khanfri N, Niang A, Ghafel C, Hachim K, Zahiri K, et al. Renal manifestations of tuberous sclerosis complex. *Ann. Med. Interne (Paris).* 2003; Sep;154(4):255-8.
28. Sampson JR. The kidney in tuberous sclerosis: Manifestations and molecular genetic mechanisms. *Nephrol. Dial.Transplant.* 1996;11 Suppl 6:34-7.
29. Diskin CJ, Stokes TJ, Dansby LM, Carter TB, Radcliff L, Monteil D. Diagnosis of tuberous sclerosis in a patient who presented with polycystic kidney disease. *Nephrol.Dial.Transplant.* 2000; Apr; 15 (4): 547-8.
30. Heudes AM, Laroche L. Atteinte musculaire au cours du traitement par isotrétinoïne [Muscular damage during isotretinoin treatment]. *Ann.Dermatol.Venereol.* 1998; Feb; 125 (2): 94-7.
31. Ballanger F, Quéreux G, Stalder JF, Schmitt S, Jacquemont S. Tuberous sclerosis [Sclérose tubéreuse de Bourneville]. *EMC-Dermatol.Cosmetol.* 2005; 2 (2):92-102.
32. Truong LD, Choi YJ, Shen SS, Ayala G, Amato R, Krishnan B. Renal cystic neoplasms and renal neoplasms associated with cystic renal diseases: Pathogenetic and molecular links. *Adv.Anat.Pathol.* 2003; May; 10 (3): 135-59.
33. Washecka R, Hanna M. Malignant renal tumors in tuberous sclerosis. *Urology.* 1991; Apr;37(4):340-3.
34. Patel U, Simpson E, Kingswood JC, Saggat Malik AK. Tuberose sclerosis complex: Analysis of growth rates aids differentiation of renal cell carcinoma from atypical or minimal-fat-containing angiomyolipoma. *Clin.Radiol.* 2005; Jun;60(6):665,73; discussion 663-4.
35. Clarke A, Hancock E, Kingswood C, Osborne JP. End-stage renal failure in adults with the tuberous sclerosis complex. *Nephrol.Dial.Transplant.* 1999; Apr; 14(4):988-91.
36. Schillinger F, Montagnac R. Chronic renal failure and its treatment in tuberous sclerosis. *Nephrol.Dial. Transplant.* 1996; Mar;11 (3): 481-5.
37. Kalra OP, Verma PP, Kochhar S, Jha V, Sakhuja V. Bilateral renal angiomyolipomatosis in tuberous sclerosis presenting with chronic renal failure: Case report and review of the literature. *Nephron.* 1994; 68(2):256-8.
38. Tarasiewicz A, Dębska-Ślizień A, Konopa J, Zdrojewski Z, Rutkowski B. Rapamycin as a therapy of choice after renal transplantation in a patient With tuberous sclerosis complex. *Transplant.Proc.* 2009; 41 (9): 3677-82.

ABSTRACT

Introduction and Objective: Tuberous sclerosis of Bourneville is a hereditary disease characterized by the development of benign tumors like hamartoma of the skin, kidney, neck, brain and eye. The aim of these two observations is to remind the different characteristics of this pathology.

Observations: We report two cases of tuberous sclerosis of Bourneville with renal localization. It's about two young patients attended for tuberous sclerosis of Bourneville and whereas the discovery of a renal angiomyolipoma had helped to corroborate the diagnosis.

Discussion: Renal localization must be systematically screened in patients with STB. A part from cortical cysts and benign angiomyolipoma, the malignancy is not excluded, enhancing the interest of renal biopsy in the face of doubt.

Keywords: Angiomyolipoma, Kidney, Tuberous Sclerosis, Bourneville.