



HAL
open science

Manifestations cutanées de la neurofibromatose de type 2 dans une population pédiatrique : intérêt de l'examen dermatologique dans le diagnostic précoce

Sophie Legoupil

► **To cite this version:**

Sophie Legoupil. Manifestations cutanées de la neurofibromatose de type 2 dans une population pédiatrique : intérêt de l'examen dermatologique dans le diagnostic précoce. Human health and pathology. 2020. dumas-02962544

HAL Id: dumas-02962544

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02962544>

Submitted on 9 Oct 2020

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Université de Nice Sophia – Antipolis
Faculté de Médecine de Nice

THÈSE D'EXERCICE DE MÉDECINE

En vue de l'obtention du Diplôme d'État de Docteur en Médecine

**Manifestations cutanées de la neurofibromatose de type 2 dans
une population pédiatrique : intérêt de l'examen dermatologique
dans le diagnostic précoce.**

Présentée et soutenue publiquement à la faculté de Médecine de Nice le 25 septembre 2020

par

LEGOUPIL Sophie

Née le 25 décembre 1989 à Saint Germain en Laye (78)

DES de Pédiatrie

Membres du jury

Monsieur le Professeur Michel KALAMARIDES

Président du jury

Monsieur le Professeur Étienne BÉRARD

Assesseur

Monsieur le Professeur Jean-Philippe LACOUR

Assesseur

Madame le Docteur Christine SOLER

Assesseur

Madame le Docteur Christine CHIAVERINI

Directrice de thèse

Liste des enseignants au 1er septembre 2019 à la Faculté de Médecine de Nice

Doyen

Pr. BAQUÉ Patrick

Vice-doyens

**Pédagogie
Recherche
Etudiants**

**Pr. ALUNNI Véronique
Pr DELLAMONICA jean
M. JOUAN Robin**

Chargé de mission projet Campus

Pr. PAQUIS Philippe

Conservateur de la bibliothèque

Mme AMSELLE Danièle

Directrice administrative des services

Mme CALLEA Isabelle

Doyens Honoraires

M. RAMPAL Patrick
M. BENCHIMOL Daniel

Liste des enseignants au 1er septembre 2019 à la Faculté de Médecine de Nice

PROFESSEURS CLASSE EXCEPTIONNELLE

M.	BAQUÉ Patrick	Anatomie - Chirurgie Générale (42.01)
M.	BERNARDIN Gilles	Réanimation Médicale (48.02)
Mme	BLANC-PEDEUTOUR Florence	Cancérologie – Génétique (47.02)
M.	BOILEAU Pascal	Chirurgie Orthopédique et Traumatologique (50.02)
M.	DARCOURT Jacques	Biophysique et Médecine Nucléaire (43.01)
M.	DRICI Milou-Daniel	Pharmacologie Clinique (48.03)
M.	ESNAULT Vincent	Néphrologie (52-03)
M.	FUZIBET Jean-Gabriel	Médecine Interne (53.01)
M.	GILSON Éric	Biologie Cellulaire (44.03)
M.	GUGENHEIM Jean	Chirurgie Digestive (52.02)
M.	HASSEN KHODJA Reda	Chirurgie Vasculaire (51.04)
M.	HÉBUTERNE Xavier	Nutrition (44.04)
M.	HOFMAN Paul	Anatomie et Cytologie Pathologiques (42.03)
Mme	ICHAÏ Carole	Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale (48.01)
M.	LACOUR Jean-Philippe	Dermato-Vénéréologie (50.03)
M.	LEFTHERIOTIS Georges	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire (51.04)
M.	MARQUETTE Charles-Hugo	Pneumologie (51.01)
M.	MARTY Pierre	Parasitologie et Mycologie (45.02)
M.	MICHIELS Jean-François	Anatomie et Cytologie Pathologiques (42.03)
M.	MOUROUX Jérôme	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire (51.03)
Mme	PAQUIS Véronique	Génétique (47.04)
M.	PAQUIS Philippe	Neurochirurgie (49.02)
M.	PRADIER Christian	Épidémiologie, Économie de la Santé et Prévention (46.01)
M.	QUATREHOMME Gérald	Médecine Légale et Droit de la Santé (46.03)
M.	RAUCOULES-AIMÉ Marc	Anesthésie et Réanimation Chirurgicale (48.01)
M.	ROBERT Philippe	Psychiatrie d'Adultes (49.03)
M.	SCHNEIDER Stéphane	Nutrition (44.04)
M.	THYSS Antoine	Cancérologie, Radiothérapie (47.02)
M.	TRAN Albert	Hépatogastro-entérologie (52.01)

Liste des enseignants au 1er septembre 2019 à la Faculté de Médecine de Nice

PROFESSEURS PREMIERE CLASSE

Mme	ASKENAZY-GITTARD Florence	Pédopsychiatrie (49.04)
M.	BARRANGER Emmanuel	Gynécologie Obstétrique (54.03)
M.	BÉRARD Étienne	Pédiatrie (54.01)
M.	BONGAIN André	Gynécologie-Obstétrique (54.03)
Mme	BREUIL Véronique	Rhumatologie (50.01)
M.	CASTILLO Laurent	O.R.L. (55.01)
M.	CHEVALLIER Patrick	Radiologie et Imagerie Médicale (43.02)
M.	DE PERETTI Fernand	Anatomie-Chirurgie Orthopédique (42.01)
M.	FERRARI Émile	Cardiologie (51.02)
M.	FERRERO Jean-Marc	Cancérologie ; Radiothérapie (47.02)
M.	FONTAINE Denys	Neurochirurgie (49.02)
M.	GIBELIN Pierre	Cardiologie (51.02)
M.	HANNOUN-LEVI Jean-Michel	Cancérologie ; Radiothérapie (47.02)
M.	LEVRAUT Jacques	Médecine d'urgence (48.05)
M.	LONJON Michel	Neurochirurgie (49.02)
M.	MOUNIER Nicolas	Cancérologie, Radiothérapie (47.02)
M.	PADOVANI Bernard	Radiologie et Imagerie Médicale (43.02)
M.	PASSERON Thierry	Dermato-Vénéréologie (50-03)
M.	PICHE Thierry	Gastro-entérologie (52.01)
Mme	RAYNAUD Dominique	Hématologie (47.01)
M.	ROSENTHAL Éric	Médecine Interne (53.01)
M.	STACCINI Pascal	Biostatistiques et Informatique Médicale (46.04)
M.	THOMAS Pierre	Neurologie (49.01)
M.	TROJANI Christophe	Chirurgie Orthopédique et Traumatologique (50.02)

Liste des enseignants au 1er septembre 2019 à la Faculté de Médecine de Nice

PROFESSEURS DEUXIEME CLASSE

Mme	ALUNNI Véronique	Médecine Légale et Droit de la Santé (46.03)
M.	ANTY Rodolphe	Gastro-entérologie (52.01)
M.	BAHADORAN Philippe	Cytologie et Histologie (42.02)
Mme	BAILLIF Stéphanie	Ophthalmologie (55.02)
Mme	BANNWARTH Sylvie	Génétique (47.04)
M.	BENIZRI Emmanuel	Chirurgie Générale (53.02)
M.	BENOIT Michel	Psychiatrie (49.03)
M.	BERTHET Jean-Philippe	Chirurgie Thoracique (51-03)
M.	BOZEC Alexandre	ORL- Cancérologie (47.02)
M.	BREAUD Jean	Chirurgie Infantile (54-02)
Mme	BUREL-VANDENBOS Fanny	Anatomie et Cytologie pathologiques (42.03)
M.	CHEVALIER Nicolas	Endocrinologie, Diabète et Maladies Métaboliques (54.04)
Mme	CHINETTI Giulia	Biochimie-Biologie Moléculaire (44.01)
M.	CLUZEAU Thomas	Hématologie (47.01)
M.	DELLAMONICA Jean	réanimation médicale (48.02)
M.	DELOTTE Jérôme	Gynécologie-obstétrique (54.03)
M	FAVRE Guillaume	Néphrologie (44-02)
M.	FOURNIER Jean-Paul	Thérapeutique (48-04)
Mme	GIORDANENGO Valérie	Bactériologie-Virologie (45.01)
Mme	GIOVANNINI-CHAMI Lisa	Pédiatrie (54.01)
M.	GUÉRIN Olivier	Méd. In ; Gériatrie (53.01)
M.	IANNELLI Antonio	Chirurgie Digestive (52.02)
M.	ILIE Marius	Anatomie et Cytologie pathologiques (42.03)
M	JEAN BAPTISTE Elixène	Chirurgie vasculaire (51.04)
M.	ROHRLICH Pierre	Pédiatrie (54.01)
M.	ROUX Christian	rhumatologie (50.01)
M.	RUIMY Raymond	Bactériologie-virologie (45.01)
Mme	SACCONI Sabrina	Neurologie (49.01)
M.	SADOUL Jean-Louis	Endocrinologie, Diabète et Maladies Métaboliques (54.04)
M.	VANBIERVLIEET Geoffroy	Gastro-entérologie (52.01)

Liste des enseignants au 1er septembre 2019 à la Faculté de Médecine de Nice

MAITRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

M.	AMBROSETTI Damien	Cytologie et Histologie (42.02)
Mme	BERNARD-POMIER Ghislaine	Immunologie (47.03)
M.	BRONSARD Nicolas	Anatomie Chirurgie Orthopédique et Traumatologique (42.01)
M.	CAMUZARD Olivier	Chirurgie Plastique (50-04)
Mme	CONTENTI-LIPRANDI Julie	Médecine d'urgence (48-04)
M.	DOGLIO Alain	Bactériologie-Virologie (45.01)
M	DOYEN Jérôme	Radiothérapie (47.02)
M.	FOSSE Thierry	Bactériologie-Virologie-Hygiène (45.01)
M.	GARRAFFO Rodolphe	Pharmacologie Fondamentale (48.03)
Mme	HINAULT Charlotte	Biochimie et biologie moléculaire (44.01)
M.	HUMBERT Olivier	Biophysique et Médecine Nucléaire (43.01)
Mme	LAMY Brigitte	Bactériologie-virologie (45.01)
Mme	LONG-MIRA Elodie	Cytologie et Histologie (42.02)
Mme	MAGNIÉ Marie-Noëlle	Physiologie (44.02)
M.	MASSALOU Damien	Chirurgie Viscérale (52-02)
Mme	MOCERI Pamela	Cardiologie (51.02)
M.	MONTAUDIE Henri	Dermatologie (50.03)
Mme	MUSSO-LASSALLE Sandra	Anatomie et Cytologie pathologiques (42.03)
M.	NAÏMI Mourad	Biochimie et Biologie moléculaire (44.01)
Mme	POMARES Christelle	Parasitologie et mycologie (45.02)
M.	SAVOLDELLI Charles	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie (55.03)
Mme	SEITZ-POLSKI barbara	Immunologie (47.03)
M.	SQUARA Fabien	Cardiologie (51.02)
M.	TESTA Jean	Épidémiologie Économie de la Santé et Prévention (46.01)
Mme	THUMMLER Susanne	Pédopsychiatrie (49-04)
M.	TOULON Pierre	Hématologie et Transfusion (47.01)

Liste des enseignants au 1er septembre 2019 à la Faculté de Médecine de Nice

MAITRE DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS

M. DARMON David Médecine Générale (53.03)
Mme GROS Auriane Orthophonie (69)

PROFESSEURS AGRÉGÉS

Mme LANDI Rebecca Anglais

PRATICIEN HOSPITALIER UNIVERSITAIRE

M. DURAND Matthieu Urologie (52.04)
M. SICARD Antoine Néphrologie (52-03)

PROFESSEURS ASSOCIÉS

M. GARDON Gilles Médecine Générale (53.03)
Mme MONNIER Brigitte Médecine Générale (53.03)

MAITRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS

Mme CASTA Céline Médecine Générale (53.03)
M. GASPERINI Fabrice Médecine Générale (53.03)
M. HOGU Nicolas Médecine Générale (53.03)

Liste des enseignants au 1er septembre 2019 à la Faculté de Médecine de Nice

Constitution du jury en qualité de 4ème membre

Professeurs Honoraires

M. AMIEL Jean	M. GASTAUD Pierre
M ALBERTINI Marc	M. GÉRARD Jean-Pierre
M. BALAS Daniel	M. GILLET Jean-Yves
M. BATT Michel	M. GRELLIER Patrick
M. BLAIVE Bruno	M. GRIMAUD Dominique
M. BOQUET Patrice	M. HOFLIGER Philippe
M. BOURGEON André	M. JOURDAN Jacques
M. BOUTTÉ Patrick	M. LAMBERT Jean-Claude
M. BRUNETON Jean-Noël	M. LAZDUNSKI Michel
Mme BUSSIERE Françoise	M. LEFEBVRE Jean-Claude
M. CAMOUS Jean-Pierre	M. LE FICHOUX Yves
M. CANIVET Bertrand	Mme LEBRETON Elisabeth
M. CASSUTO Jill-patrice	M. MARIANI Roger
M. CHATEL Marcel	M. MASSEYEFF René
M. COUSSEMENT Alain	M. MATTEI Mathieu
Mme CRENESSE Dominique	M. MOUIEL Jean
M. DARCOURT Guy	Mme MYQUEL Martine
M. DELLAMONICA Pierre	M. ORTONNE Jean-Paul
M. DELMONT Jean	M. PRINGUEY Dominique
M. DEMARD François	M. SANTINI Joseph
M. DESNUELLE Claude	M. SAUTRON Jean Baptiste
M. DOLISI Claude	M. SCHNEIDER Maurice
Mme EULLER-ZIEGLER Liana	M. TOUBOL Jacques
M. FENICHEL Patrick	M. TRAN Dinh Khiem
M . FRANCO Alain	M VAN OBBERGHEN Emmanuel
M. FREYCHET Pierre	M. ZIEGLER Gérard

M.C.U. Honoraires

M. ARNOLD Jacques	M. GIUDICELLI Jean
M. BASTERIS Bernard	M. MAGNÉ Jacques
M. BENOLIEL José	Mme MEMRAN Nadine
Mlle CHICHMANIAN Rose-Marie	M. MENGUAL Raymond
Mme DONZEAU Michèle	M. PHILIP Patrick
M. EMILIOZZI Roméo	M. POIRÉE Jean-Claude
M. FRANKEN Philippe	Mme ROURE Marie-Claire
M. GASTAUD Marcel	

REMERCIEMENTS

Au président du Jury de Thèse

Monsieur le Professeur Kalamarides, je vous remercie de m'avoir fait ce grand honneur, de présider mon jury de thèse. Un immense merci pour votre intérêt et votre soutien lors de cette étude, ainsi qu'à votre accueil au Centre National de Référence de la neurofibromatose de type 2 à l'hôpital de la Pitié Salpêtrière.

Aux membres du jury

Monsieur le Professeur Lacour, merci de me faire l'honneur de participer à mon jury de thèse. Quelle chance d'avoir pu apprendre à vos côtés, lors du semestre passé dans votre service. Merci d'avoir partagé votre expertise avec une infinie bienveillance.

Monsieur le Professeur Bérard, je vous remercie d'avoir participé à l'évaluation de ce travail, ainsi que pour votre enseignement durant ces années d'internat.

Madame le Docteur Soler, un grand merci d'avoir accepté de siéger dans ce jury, et de me faire bénéficier de votre expertise. J'admire votre dévouement et la combativité avec laquelle vous accompagnez vos patients.

A ma directrice de thèse

Madame le Docteur Chiaverini, Christine, je ne saurais assez vous remercier de m'avoir tant aidée et guidée. Merci pour votre confiance, votre patience, et vos conseils tout au long de ce travail. Merci pour vos enseignements de dermatologie pédiatrique, votre humanité et votre dévouement auprès de vos petits patients. Vous êtes admirablement impressionnante, à jongler entre vie professionnelle plus que remplie et vie personnelle épanouie. Avec mon profond respect et mon immense gratitude.

Je souhaite tout d'abord exprimer ma profonde gratitude à l'ensemble des enfants et leurs parents pour leur participation à l'étude. Je remercie également l'association de patients *Neurofibromatoses* et le groupe de recherche de la Société Française de Dermatologie Pédiatrique pour l'aide apportée. Un immense merci à vous, Pr Didier Bessis, Dr Fanny Picard, Dr Stéphanie Mallet, Dr Juliette Mazereeuw, Dr Alice Phan, Dr Delphine Dupin Deguine et Dr Thomas Hubiche. Sans votre implication, ce travail n'aurait pu être réalisé.

Un grand merci à vous tous.

A toutes les équipes soignantes rencontrées au cours de mon internat

A l'équipe de dermatologie pédiatrique : **Christine**, un grand merci pour votre enseignement, vos conseils, et votre bienveillance ! **Céline**, la meilleure infirmière que je connaisse, avec un cœur en or, merci de ton soutien, ton aide et de m'avoir fait partager ton savoir-faire. Je te souhaite le meilleur pour ta nouvelle vie.

A notre responsable DES : **Lisa**, merci pour votre accompagnement et votre soutien tout au long de mon internat. Vous nous poussez à toujours nous dépasser. Votre réussite professionnelle et personnelle est un modèle pour nombre d'entre nous...

A l'équipe de pédiatrie libérale Mentonnaise : **Henri**, merci de m'avoir accueillie dans votre cabinet, et de m'avoir fait partager votre amour de la pédiatrie ! Mais surtout... merci pour cette magnifique ballade à moto, un moment inoubliable ! **Jean-Louis**, je vous remercie pour votre accueil et votre enseignement. Merci pour ces consultations ponctuées d'humour, que de bons souvenirs ! **Vanessa**, merci pour ton accueil. J'admire ta capacité à concilier parfaitement vie professionnelle et vie personnelle ! **Clélia** et **Fanny**, vous êtes des secrétaires incroyables, mais surtout des femmes en or, bienveillantes et tellement drôles ! Que de bons souvenirs de journées de travail, entrecoupées de déjeuner agréables, le tout entre deux fous rires !

A l'équipe d'hospitalisation programmée de Lenval : Fabienne, Marie-Amélie, et toutes les infirmières que j'apprécie tant, merci pour ce semestre à vos côtés ! Vous m'avez beaucoup appris, dans la joie et la bonne humeur, vous qui avez vu grossir mon ventre jour après jour...

A l'équipe de réanimation néonatale : Florence, Stéphanie, Julie, Anne-Marie, Gwenn, Charlotte, Bérengère, Sergio, et toute l'équipe paramédicale. J'ai passé un merveilleux semestre parmi vous. Pour tout votre enseignement, un grand merci !

A l'équipe de pédiatrie de Grasse : Joël, Catherine, Blandine, Olivier, Georges, Jonathan et toute l'équipe paramédicale. Merci à vous tous, j'ai passé un magnifique semestre à vos côtés. J'ai adoré travailler à vos côtés, avec votre soutien et votre bienveillance, le tout dans la joie et la bonne-humeur !

A l'équipe des urgences pédiatriques de l'hôpital Nord de Marseille : Philippe, Rémy, Sophie, merci de m'avoir accueillie dans votre magnifique Provence lors de mon premier semestre d'internat. Vous avez accompagné mes premiers pas d'interne... mais également mes premiers pas de future maman.

A l'équipe de réanimation néonatale de Strasbourg : Claire, Anne-Louise, Jennifer, Pierre, Benoît, merci pour votre accueil dans votre belle Alsace et votre enseignement.

A mes co-internes présents et passés

Sidonie, plus qu'une co-interne tu es une véritable amie ! L'amour de la pédiatrie nous a rapprochées, mais également nos maternités. Quelle joie de te voir t'accomplir tant sur le plan professionnel que personnel. Tu es une femme, une mère et une amie incroyable, au grand cœur ! Une véritable Wonder woman !

A mes co-internes de stage : Cloé, ce semestre en HDJ a été un réel plaisir. Merci pour ces bons moments, ces pauses café ensoleillées, et ces fous-rires. **Ivana, Jade,** merci pour ce

semestre en réanimation néonatale, à partager d'excellents moments, mais aussi à se soutenir lors des moments difficiles. A **Lorène** et **Asmao**, avec vous les mots entraides, soutien et solidarité ont pris tout leur sens. A **Faustine, Charlotte, Florence, Bruno, Julie, Carole, Nathalie**, avec qui j'ai partagé mes premiers pas d'interne. Un semestre inoubliable ! **Corisandre, Olivier, Chloé**, merci pour votre accueil chaleureux dans votre belle région strasbourgeoise ! Merci pour les bons moments passés ensemble, et ceux à venir !!

A tous mes co-internes de pédiatrie : Mathilde, Sarah, Anne-Lise, Aymene, Jade, Chloé, Robin, Ivana, Jean Marc, Emma, Pierre, Lorenzo, Julie, Jean-Baptiste, ...

A ma famille

Maman, Papa, si j'en suis là aujourd'hui, c'est grâce à votre soutien sans faille, et à votre confiance en moi qui m'ont permis d'accomplir mes rêves. Merci à vous !

A mes frères, Sébastien, Florent, Olivier, vous qui avez toujours été là pour m'encourager. J'ai de la chance de vous avoir à mes côtés, tout près dans mon cœur, malgré la distance. Vous êtes les meilleurs frères et tontons du monde ! Je vous aime !

A mes belles-sœurs, Aude et Susannah, comme j'ai de la chance d'avoir des belles sœurs si gentilles, bienveillantes et drôles ! Que de bons moments passés et à passer ensemble !

A mes neveux, Théo, Lukas, Kylian, et Jake, qui ont déjà bien grandi... vous êtes de vrais rayons de soleil, merci d'illuminer nos vies !

A Jonathan, mon amour, mon ami... merci de m'avoir toujours soutenue, rassurée, encouragée et accompagnée dans mes projets. Merci de partager ma vie, et de la rendre plus belle et plus douce. Merci pour nos magnifiques enfants... je t'aime...

A Roxane et Yann, mes amours, mes chéris... il n'existe pas de plus grand bonheur que de vous câliner et vous serrer dans mes bras jour après jour...je vous aime à la folie !

TABLE DES MATIÈRES

ABRÉVIATIONS	15
NEUROFIBROMATOSE DE TYPE 2	16
RÉSUMÉ	18
INTRODUCTION	22
MATÉRIEL ET MÉTHODE	22
RÉSULTATS	24
Description clinique de la population	24
Atteintes dermatologiques	24
Atteintes ophtalmologiques	26
Atteintes neurosensorielles	27
Données génétiques	28
DISCUSSION	33
CONCLUSION	36
BIBLIOGRAPHIE	37
ANNEXES	39
SERMENT D'HIPPOCRATE	43

ABRÉVIATIONS

NF2 : Neurofibromatose de type 2

SV : Schwannome Vestibulaire

SNC : Système Nerveux Central

TCL : Tache Café au Lait

MHP : Macules Hypopigmentées

NEUROFIBROMATOSE DE TYPE 2

La Neurofibromatose de type 2 (NF2) est une maladie génétique à transmission autosomique dominante, résultant de l'altération du gène *NF2* situé sur le chromosome 22. L'incidence est estimée à 1 / 33.000 et la prévalence à 1 / 60.000. Le gène *NF2* code pour une protéine appelée schwannomin (ou merlin), dont le rôle est d'inhiber la croissance de certaines tumeurs.

Génétique

La maladie est de transmission autosomique dominante avec une pénétrance complète. On distingue des formes familiales, et des cas sporadiques avec mutation de novo. On retrouve également des formes mosaïques d'expression clinique variables. Les anomalies génétiques conduisant à une altération du gène peuvent être diverses : mutations ponctuelles, délétion de grande taille, décalage du cadre de lecture, translocation impliquant le chromosome 22, chromosome 22 en anneau, ...

Présentation clinique

La NF2 est une phacomatose, caractérisée par le développement de tumeurs bénignes du système nerveux central, associée à une atteinte cutanée et oculaire. L'âge moyen de révélation de la maladie est de 17-22 ans. On distingue un phénotype modéré et un phénotype sévère.

Atteinte neurologique: Les tumeurs peuvent être localisées au niveau cérébral, médullaire ou des nerfs crâniens. Les différents types histologiques retrouvés sont les schwannomes, méningiomes, épéndymomes ou plus rarement astrocytomes. La présence de schwannomes

vestibulaires (également nommés neurinomes de l'acoustique), souvent bilatéraux, est caractéristique.

Atteinte ophtalmologique: On retrouve des lésions rétiniennes (hamartome, membranes épitréiniennes), mais également des cataractes juvéniles.

Atteinte dermatologique: Les patients peuvent présenter des tumeurs cutanées d'aspect variable. Les manifestations dermatologiques de la NF2 sont peu décrites dans la littérature.

Critères diagnostiques

Le diagnostic repose sur l'identification d'une mutation pathogène du gène *NF2* (seulement 3/4 des cas) et/ou remplissant les critères diagnostiques de Manchester (**Annexe 1**).

Evolution

Le pronostic est variable. L'évolution vers la surdité bilatérale, associée à un syndrome vestibulaire, est quasi-constante en l'absence de traitement. Les complications neurosensorielles (déficit auditif, visuel, paralysies faciales, troubles moteurs, ...) conditionnent le pronostic, avec une morbi-mortalité importante.

Prise en charge thérapeutique

Les patients présentant un diagnostic confirmé de NF2 bénéficient d'une surveillance rapprochée avec un suivi neurologique, ORL et ophtalmologique réguliers, associés à l'imagerie cérébro-médullaire. Les symptômes et la croissance tumorale guident la prise en charge. Il n'existe pas de traitement spécifique. Les traitements reposent sur l'ablation chirurgicale des tumeurs, la chimiothérapie et la radiothérapie, en association à des soins de support (kinésithérapie, orthophonie, ...). La mise en place d'implants du tronc cérébral permet le maintien d'une audition chez certains patients.

RÉSUMÉ

Introduction: La neurofibromatose de type 2 (NF2) résulte de la mutation du gène *NF2* situé sur le chromosome 22, à transmission dominante. L'âge moyen au diagnostic est de 17 à 22 ans, et repose sur les critères de Manchester et/ou l'identification d'une mutation pathogène du gène *NF2*. Le tableau clinique associe des schwannomes vestibulaires (SV), à d'autres tumeurs bénignes du système nerveux central (SNC), ainsi que des atteintes dermatologiques et ophtalmologiques. On distingue un phénotype modéré, avec des SV bilatéraux symptomatiques chez l'adulte jeune, et un phénotype sévère, avec de multiples tumeurs du SNC, ainsi que des symptômes cutanés et ophtalmologiques, débutant dans l'enfance. Le diagnostic précoce chez l'enfant est difficile, car ceux-ci présentent principalement des signes cutanés ou ophtalmologiques, pouvant précéder de plusieurs années les SV ou les tumeurs du SNC, mais peu décrites dans la littérature.

L'objectif de cette étude est de caractériser les manifestations dermatologiques de la NF2 dans une population pédiatrique.

Matériel et méthode: Cette étude observationnelle, prospective et multicentrique a été menée d'avril 2019 à avril 2020 dans huit hôpitaux universitaires français. Les patients ≤ 18 inclus remplissaient les critères de diagnostic de Manchester ou présentaient une mutation pathogène identifiée dans le gène *NF2*. Tous les patients bénéficiaient d'un examen dermatologique, guidé par un questionnaire standardisé.

Résultats et discussion: 21 enfants étaient inclus (âge médian de 13 ans [extrêmes 2-18]; sex-ratio 11 garçons / 10 filles), dont 18 formes sévères et 16 cas sporadiques. A l'exception d'un patient complètement asymptomatique, tous présentaient au moins une tumeur cutanée

(nombre moyen de tumeurs 5,9 [1-15]), qui a conduit au diagnostic dans 4 cas. Dans les 17 autres cas, le diagnostic de NF2 résultait de complications neurosensorielles (n=10), d'un dépistage familial (n=4) ou de signes oculaires (n=3). Douze enfants (70%) présentaient avant le diagnostic de NF2 au moins une tumeur cutanée non diagnostiquée, et non prise en charge spécifiquement. L'examen dermatologique des patients retrouvait également des taches café-au-lait (TCL) (n=15; 71%) précédemment décrites dans la littérature, mais aussi des macules hypopigmentées (MHP) (n=12; 57%) et des macules réticulées violines (n=4; 19%).

Dix-sept patients (81%) présentaient une atteinte ophtalmologique spécifique et dix-sept (81%) souffraient de tumeurs du système nerveux central. Les complications neurologiques, incluant les déficits auditifs, conduisaient au diagnostic chez 10 patients. Or, 7 d'entre eux présentaient auparavant des signes cutanés associés à des signes oculaires évocateurs de la maladie.

Conclusion: Les lésions dermatologiques (en particulier les schwannomes cutanés) et oculaires sont fréquentes et précoces chez les enfants atteints de NF2, qui présentent principalement des formes sévères et sporadiques, mais ne conduisent que rarement au diagnostic. Ces résultats suggèrent que l'adaptation des critères diagnostiques à la population pédiatrique mériterait d'être discutée. Les TCL et les MHP semblent également évocatrices, et la sensibilité des lésions à type de malformation capillaire reste à évaluer par d'autres études.

Cutaneous manifestations of neurofibromatosis type 2 in a paediatric population: a cohort study

Sophie Legoupil^{1,2,11}, Didier Bessis^{3,11}, Fanny Picard^{4,11}, Stéphanie Mallet^{5,11}, Juliette Mazereeuw^{6,11}, Alice Phan^{7,11}, Delphine Dupin Deguine⁸, Michel Kalamarides^{9, 10}, Christine Chiaverini^{1,11}

¹CRM RP-Sud, Department of dermatology, CHU de Nice, Nice, France

²Department of pediatrics, CHU de Nice, Fondation Lenval, Nice, France

³Department of dermatology, CHU de Montpellier, Montpellier, France

⁴Department of dermatology, CHU de Bordeaux, Bordeaux, France

⁵Department of dermatology, APHM, Timone Enfant de Marseille, Marseille, France

⁶Department of dermatology, CHU de Toulouse, Toulouse, France

⁷Department of dermatology, CHU de Lyon, Lyon, France

⁸Department of ENT, CHU de Toulouse, Toulouse, France

⁹Neurosurgery department, APHP, Pitié-Salpêtrière, Paris, France

¹⁰CNR-NF2, Pitié-Salpêtrière, Paris, France

¹¹Research Group of the French Society of Pediatric Dermatology

ABSTRACT

Objectives: To characterize cutaneous manifestations of neurofibromatosis type 2 (NF2) in a paediatric population, which are early manifestations of the disease, as ophthalmological features, which can precede neurosensory complications by several years.

Methods: This observational, prospective and multicentric study was conducted from April 2019 to April 2020 in eight academic French hospitals. Patients ≤ 18 included fulfilled the Manchester diagnostic criteria or had a pathogenic mutation identified in the *NF2* gene. All patients had a dermatological examination, guided by a standardized questionnaire, and a collection of anamnestic data.

Results: Twenty-one children were included (median age 13 years [range 2-18]; sex-ratio 11 boys/10 girls), including 18 severe forms and 16 sporadic cases. Except one patient completely asymptomatic, all of them presented at least one skin tumour (mean number of tumours 5.9 [range 1-15]), which led to diagnosis in 4 cases (median age at diagnosis 12 years [3-15]; median age at first signs 7 years [1-13]). In the other seventeen cases, diagnosis of NF2 resulted from neurosensory complications (n=10), family screening (n=4) or ocular signs (n=3). Before the NF2 diagnosis, 70% of children have at least one “undiagnosed” cutaneous tumour that did not lead to a specific management. Patients’ dermatological examination also found café au lait macules (CALMs) (n=15; 71%) previously described in literature, hypopigmented macules (HPMs) (n=12; 57%), and purple reticulated macule (n=4; 19%).

Conclusion: Dermatological and ophthalmic lesions are frequent and precocious in children with sporadic severe NF2, but rarely lead to the diagnosis because of lack of clear guidelines. CALMs and HPMs also seem suggestive, and the sensitivity of reticulated capillary malformation-like lesions remains to be assessed by further studies.

KEYWORDS Neurofibromatosis type 2 (NF2), skin tumours, schwannoma, hypopigmented macules (HPMs), café au lait macules (CALMs).

INTRODUCTION

Neurofibromatosis type 2 (NF2), a rare genodermatosis with an incidence of 1/25-33.000 births and a prevalence of 1/60.000 (1–3), is linked to an autosomal dominant mutation of the *NF2* gene, located on chromosome 22. The average age at diagnosis, based on Manchester criteria or the identification of a pathogenic mutation in *NF2*, is 17 to 22 years old (4). In up to 20% of cases, especially sporadic ones, no pathogenic mutation in *NF2* is identified (5). Clinically, NF2 is characterized by the occurrence of bilateral or unilateral vestibular schwannomas (VS), associated with benign central nervous system (CNS) tumours localized in brain, spinal or cranial nerves. The main other presenting features are ophthalmic and dermatological (2,6–9). Two major phenotypes have been described: mild (Gardner type) with bilateral VS becoming symptomatic in young adults, and severe (Wishart type), with multiple CNS tumours, cutaneous and ophthalmological involvement, starting from childhood (10–12).

In this paediatric population, a precocious diagnosis is important to prevent the onset of neurological complications but is difficult, particularly in absence of a familial history. Cutaneous or ophthalmological manifestations, that may precede VS or CNS tumours by several years, may contribute to an early diagnosis (11–13). However, apart from cutaneous schwannomas, the literature contains few descriptions of dermatological manifestations (8,11,13–17).

The aim of this study was to characterize the dermatological manifestations of NF2 in a paediatric population.

MATERIALS AND METHODS

This observational, prospective and multicentric study was conducted from April 2019 to April 2020 in eight academic French hospitals. Patients of both sexes, ≤ 18 years old, fulfilling the Manchester diagnostic criteria (**Table 1**) or with a pathogenic mutation identified in the *NF2*

gene, were included after oral consent. Recruitment was by dermatologists from the Research Group of the French Society of Paediatric Dermatology, the French reference centre for NF2 and the French association of patients with neurofibromatosis.

All patients had a dermatological examination, with Wood's lamp examination, guided by a standardized questionnaire with an atlas of the various types of schwannomas according to the Mautner et al. (8) (**Supplementary data 2**) and a collection of anamnestic data. According to the literature, the clinical phenotype was considered severe for children with non-VS neurological-related symptoms and mild for the others (10–12). In the same way, *NF2* mutations were stratified by using the previously published and validated UK genetic severity score (18). Briefly, group 1A/1B represents no *NF2* pathogenic variant detected in blood; groups 2A and 2B represent a mild or moderate, respectively, constitutional or mosaic *NF2* pathogenic variant detected in blood; and group 3 represents a constitutional truncating pathogenic variant within exons 2-13.

The study was considered as non-interventional by our ethics committee and was registered a ClinicalTrials.gov (NCT03893643). All patients and/or their caregivers gave their written consent to use their pictures in publications.

Table 1: Manchester diagnosis criteria for neurofibromatosis type 2
Evans et al, 1992.

<p>A Bilateral Vestibular Schwannoma</p> <p>B First degree family history + unilateral Vestibular Schwannoma or 2 among : Meningioma, schwannoma, glioma, neurofibroma, posterior subcapsular cataract.</p> <p>C Unilateral Vestibular Schwannoma + 2 among : Meningioma, schwannoma, glioma, neurofibroma, posterior subcapsular cataract.</p> <p>D At least 2 meningiomas + 2 among : Schwannoma, glioma, neurofibroma, posterior subcapsular cataract.</p>

RESULTS

Patients

We included 21 children (median age 13 years [range 2-18]; sex-ratio 11 boys/10 girls) diagnosed with NF2 between April 2019 and April 2020 (**Table 2**). NF2 was sporadic in 16 cases and familial in 5. The phenotype was severe in 18 children and moderate in 2; one child was asymptomatic.

NF2 was diagnosed with neurological complications due to tumour (n=10; median age 9 years [6-15]) in patients without a family history, with family screening (n=4; median age 8 years [4-11]), with early cutaneous signs (n=4; median age at diagnosis 12 years [3-15]; median age at first signs 7 years [1-13]) or with ocular signs (n=3; median age at diagnosis 4 years [2-14]; median age at first signs 1 year [0-4]).

Dermatological features

Twenty children had at least one skin tumour, which appeared before age 10 in 14 (66%) children and were congenital in 4 (19%). The mean number of tumours was 5.9 [range 1-15] per patient, and 5 (23%) children had more than 10 skin tumours. Children with the moderate form had 0 to 3 tumours. Type A or AH tumours were the predominant subtype and were found in 15 (71%) children (**Figure 1a**), type B tumours in 11 (52%) children, type C tumours in 10 (47%) children (**Figure 1b**), and type D in only two children. Histology concluded schwannomas (n=9) or neurofibromas (n=2).

Five children specifically consulted for a skin tumour, with a clinical diagnosis of lipomas for 2 children, neurofibromas in 1 child and suspicious lesion in the last 2 children. Four of these children underwent resection with cytopathological examination leading to the diagnosis of schwannoma (n=3) or neurofibroma (n=1) and subsequently an NF2 diagnosis.

Fifteen (71%) children had café-au-lait macules (CALMs). The mean number of CALMs was 2.4 [1-5] per patient. They were congenital in 3 cases. The size was >15mm in 50%, borders

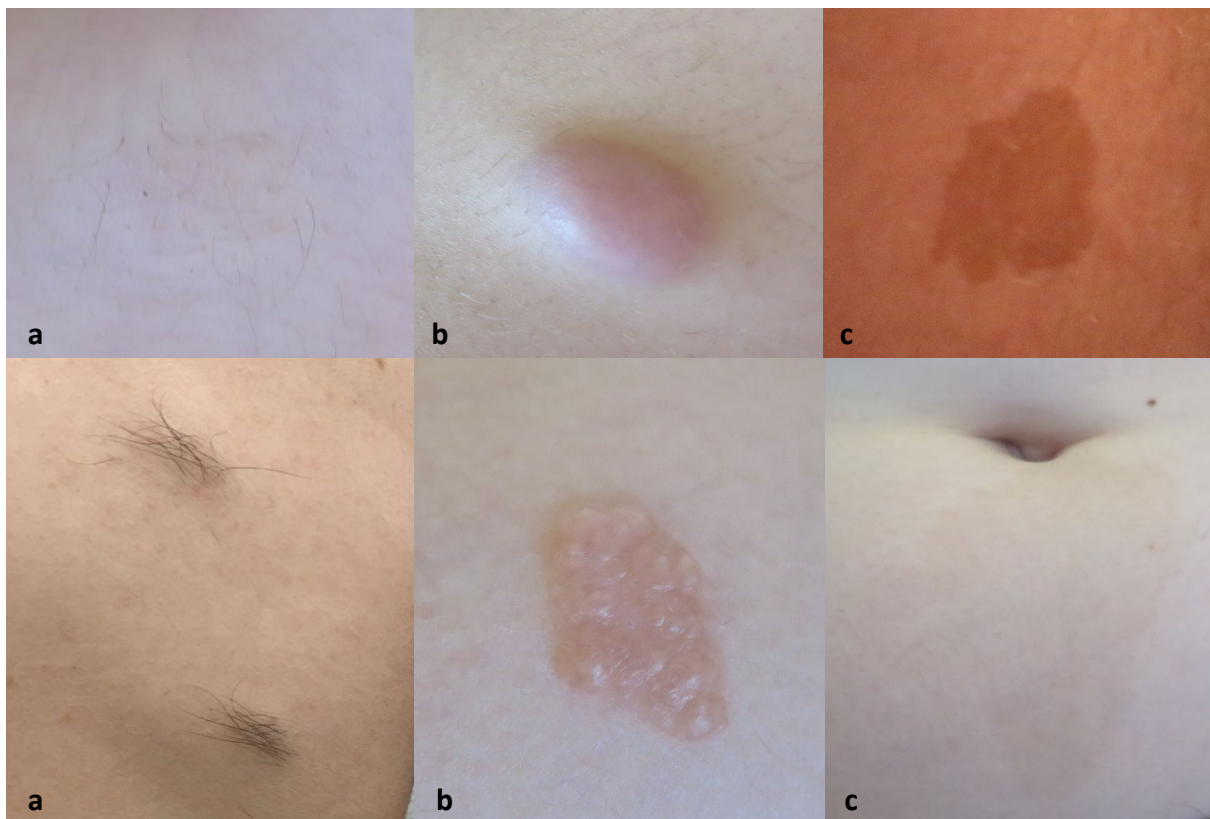
were mainly ragged, and the colour was homogeneous within the same spot but heterogeneous between the different lesions (**Figure 1c**). CALMs were mainly localized on the trunk (50%) and limbs (41%) and sometimes on the face (9%).

Figure 1: Classical dermatological manifestations in patients with NF2.

a) Type A/AH tumours: pigmented (often pinkish) plaques, rough to the touch, often > 2 cm, with or without hypertrichosis.

b) Type C tumours: pink or purplish nodular epicutaneous tumours.

c) Atypical café-au-lait macules with small size, irregular margins and ragged borders, and different colours in the same individual.



Twelve (57%) children showed hypopigmented macules (HPMs), which were congenital (n=1), appeared at the age of 5 years (n=1) or unknown age of onset (n=10), and were mainly large (88% > 15mm), with ragged borders. The mean number was 2.9 [1-7] per patient, with at least 4 spots in 4 children. The spots could be discrete, only highlighted with a Wood's lamp (**Figure 2a**).

Finally, 4 (19%) children had a heterogeneous, reticulated, purple macule localized on the trunk or lower limbs, which was congenital in one case (**Figure 2b**). These lesions were discrete and

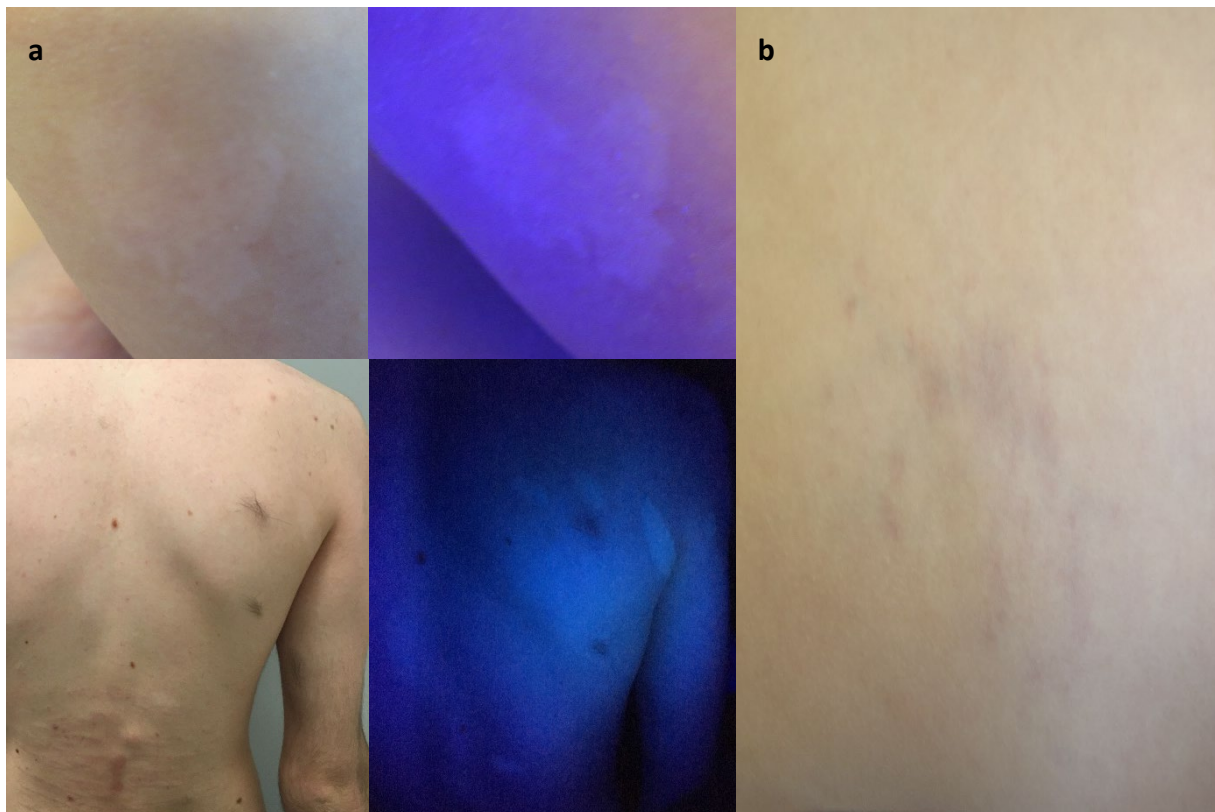
disappeared at the vitropression, suggesting a vascular origin, but no Doppler ultrasonography was performed.

No other skin or mucosal lesion was identified.

Figure 2: New dermatological manifestations in patients with NF2.

a) Multiple large hypopigmented macules, with ragged borders, highlighted with Woods' lamp.

b) Heterogeneous, reticulated, congenital purple macule on the trunk of a 9-year-old girl.



Ocular features

Seventeen (81%) children had a specific ophthalmological involvement. Nine (53%) had retinal lesions, including 7 with retinal hamartomas (6 congenital and one diagnosed at age 1 year), and 2 with congenital epiretinal membranes. Seven (41%) children had strabismus, which were congenital in 4 and appeared at age 11 months and 8 and 10 years for the 3 others. Four (23%) children had a posterior cataract diagnosed at a mean age of 7.7 years [4-17].

Eight (47%) children had a visual deficit because of isolated or associated: brain tumours (n=2), bilateral or unilateral optic nerve meningioma (n=4), large retinal hamartoma (n=1), VI nerve

palsy associated with myopia and ipsilateral divergent strabismus (n=1) or amblyopia (n=5) secondary to retinal lesions and/or posterior cataract in 3 cases.

Ophthalmologic anomalies led to the NF2 diagnosis for 3 children: one at age 2 years, with 2 retinal hamartomas diagnosed at age 1 year, one with retinal detachment at age 14 years resulting from congenital retinal hamartoma, and one because of posterior cataract at age 4 years.

Neurosensory features

Seventeen (81%) children had CNS tumours. Tumours were localized in the brain (82%, n=14), spine (82%, n=14) or cranial nerves (41%, n=7). Eight (47%) children had multiple cauda equine schwannomas. Seven (41%) had 1 to 8 tumours and the other 10 (59%) had more than 10 tumours. The different histological types were schwannomas (82%, n=14), meningiomas (70%, n=12) and ependymomas (29%, n=5). Complications related to these tumours led to an NF2 diagnosis in 7 patients, with headache (n=2; mean age 6.5 years [6-7]), cervicalgia (n=2; mean age 11.5 years [9-14]), brutal motor deficit (n=1; age 9 years), intracranial hypertension (n=1) or genito-sphincter disorders (n=1; age 14 years). Epilepsy (n=3; mean age 11 years [10-14]) and attention deficit disorder with hyperactivity (n=1; age 8 years) also noticed. Brain tumours also caused proptosis (n = 2; mean age 8.5 years [6-11]), oculomotor palsy (n = 1; age 8 years), XII nerve deficit (n = 1; age 10 years), reduced visual field and retinal detachment (n = 1; age 14 years).

Four (19%) children had optic meningioma (mean age 9.5 years [6-15]) leading to binocular blindness and proptosis (n = 1), reduced visual field (n = 1) or amblyopia (n = 1).

Finally, most children (19/21) had bilateral (84%) or unilateral (16%) VS (mean age at diagnosis 9.9 years [3-15]); 12 were symptomatic at diagnosis (mean age 11.7 years [10-18]), with hearing loss (n=7; mean age 11 years [6-15]), which led to an NF2 diagnosis in 3 cases,

peripheral facial paralysis (n=5; mean age 10.4 years [6-15]) or vestibular damage (n=3; mean age 10.6 years [6-15]). Only a 14-year-old patient with no symptoms of NF2 and a 2-year-old did not have VS.

Genetic data

Mutation analysis of the *NF2* gene could be performed for 16 children. The other 5 children or their parents did not want or agree to a genetic test. A pathogenic mutation in the *NF2* gene was found in 11 children (no mutation found in 2 patients; ongoing analysis in 3). For the 3 children with a mild phenotype, the first presented a complete deletion of the *NF2* gene; the second, a truncating pathogenic variant in exon 11 at mosaic state (15%); and the last, a mutation of intron 11 leading to a splicing anomaly. This last child also had a multiple endocrine neoplasia type 2. Children with a severe phenotype had various constitutional mutations (in-frame large deletion, n=1; nonsense mutation, n=3; missense mutation, n= 1; splice site mutation, n=1) and one mosaic (25%) in-frame deletion of a nucleotide. Among the 2 mosaic cases, one with a diagnosis at age 2 years, presented a moderate form, with only early cutaneous and ocular signs at age 4 years, and the second, with a diagnosis at age 14 years, presented a severe form revealed by serious neurosensory complications revealing multiple cerebral-medullary tumours. The genetic severity score varied from 1A to 3.

Table 2: Characteristics of the population, genetic data, and dermatological, ophthalmological, neurological and ENT features.

yo: years-old; d: deceased; ND: not done; M: male; F: female

Patient	1	2	3	4	5 ^d
Sex	F	M	M	F	F
Age (yo) at diagnosis / at time of study	2 / 4	3 / 3	4 / 8	6 / 14	7 / 10
Phenotype	Mild	severe	severe	severe	severe
Family history	No	No	No	No	No
Manchester Criteria fulfilled	No	Yes	Yes	Yes	Yes
Mutation Nucleotide change / protein change	c.1183delG / p.(Ala395Glnfs*31) Mosaicism 15%	Deletion of exon 10-13 c.886-?81446+?del / undefined	c.1- ?_114 ?del / undefined	Mutation in Exon 2 c.113delG / p.Asp45fs*	ND
Genetic severity score	2B	2B	2A	2B	ND

Patient	6	7	8	9	10
Sex	M	F	M	F	M
Age (yo) at diagnosis / at time of study	7 / 10	8 / 9	9 / 9	ND / 10	9 / 11
Phenotype	severe	severe	severe	severe	severe
Family history	No	Yes	No	Yes	No
Manchester Criteria fulfilled	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
Mutation					
Nucleotide change / protein change	ongoing	No mutation Found	ongoing	ND	No mutation Found
Genetic severity score Halliday et al. (18)	ongoing	1A	ongoing	ND	1A
symptoms leading to diagnosis / Age of onset	Neurosensory complications (headache) / 7 yo	Family screening / 8 yo	Neurosensory complications (torticollis + cervicalgy) / 9 yo	Neurosensory complications (intracranial hypertension) / ND	Neurosensory complications (brutal motor deficit) / 9 yo
Dermatological features	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
Skin tumours / Number	Yes / 10	Yes / 2	Yes / 4	Yes / 12	Yes / 3
Type A / AH	1 (after 2 yo)	0	3	10	3

Patient	11	12	13	14	15
Sex	M	M	F	M	F
Age (yo) at diagnosis / at time of study	10 / 13	11 / 13	11 / 13	ND / 14	11 / 14
Phenotype	severe	mild	severe	severe	mild
Family history	No	Yes	No	Yes	Yes
Manchester Criteria fulfilled	Yes	Yes	Yes	Yes	No
Mutation Nucleotide change / protein change	Mutation in Intron 4 c.447+2T>C / undefined	complete deletion of the NF2 gene	c.114G>C / p.(Glu38Asp)	ND	c.1123-3C>G / p.(Met375fs) + MEN2
Genetic severity score Halliday et al. (18)	2A/B	2A	2A	ND	3
symptoms leading to diagnosis / Age of onset	Cutaneous sign (excision of a skin lesion for aesthetic purposes) / < 6 yo	Family screening / 11 yo	Neurosensory complications (strabismus + proptosis) / 11 yo	Family screening / ND	Family screening / 11 yo
Dermatological features	Yes	Yes	Yes	Yes	No
Skin tumours / Number	Yes / 1	Yes / 1	Yes / 7	Yes / 15	No
Type A / AH	0	0	7	15	0

DISCUSSION

This study is the first to systematically and prospectively search for skin anomalies by clinical examination performed by a dermatologist in a paediatric cohort with NF2. Six other studies

analysed skin lesions in NF2 patients (2,7,8,11–13): 3 were retrospective, 3 included adults and children, and none included examination by a dermatologist. Comparisons of results are summarized in **Table 3**.

Table 3: Summary of studies published on skin features in children with NF2.

ND: not diagnosed; A: adult; C: child; CALMs: Café au lait macules; HPMs: Hypopigmented macules

	Our study	Gugel et al, 2020	Anand et al, 2018	Ruggieri et al, 2005	Mautner et al, 1997	Parry et al, 1994	Evans et al, 1992
cohorte	21 (C)	70 (C)	32 (C)	22 (C)	88 (A+C)	63 (A+C)	100 (A+C)
Dermatologist examination	Yes	No	No	No	No	No	No
Data collection	prospective	retrospective	retrospective	prospective	prospective	prospective	retrospective
Average age (years old)	13 [2-18]	11 [1-17]	3.5 [0-15]	12.5 [4-18]	ND	34.6 [7-71]	ND
sporadic cases	16 (76%)	55 (78%)	32 (100%)	19 (86%)	ND	17 (27%)	ND
Severe phenotype	18 (85%)	ND	15 (47%)	22 (100%)	62 (71%)	38 (60%)	46 (46%)
skins tumours	20 (95%)	31 (44%)	20 (62,5%)	21 (95%)	52 (59%)	9 (14%)	68 (68%)
Type A/AH	15 (71%)	ND	12 (38%)	19 (86%)	36 (40%)	ND	ND
Type B	11 (52%)	ND	8 (25%)	9 (41%)	42 (47%)	ND	ND
Type C	10 (47%)	ND	ND	4 (18%)	7 (8%)	ND	ND
Type D	2 (9%)	ND	ND	ND	6 (7%)	ND	ND
CALMs	15 (71%)	1 (1.4%)	12 (38%)	8 (36%)	29 (33%)	29 (46%)	43 (43%)
HPMs	12 (57%)	ND	3 (9%)	ND	ND	ND	ND
purple tasks	4 (19%)	ND	ND	ND	ND	ND	ND

The prevalence of skin tumours in our cohort was high (95%) and comparable to that found by Ruggieri et al. (95%) (12), in the only prospective study of children with severe NF2, but higher than the 5 other studies (14-68%). These differences could be explained by these studies also including adults and/or their retrospective design and/or including patients with milder phenotype. We found, as others did, that type A or AH tumours were the most represented, before types B, C and D.

Multiple CALMs, a major clinical diagnostic criterion of neurofibromatosis type 1, have also been reported in NF2, with which it was initially confused. We found CALMs in 71% of our children, a higher prevalence than in other studies (1.4-46%), probably because of the skin

examination with a Wood's lamp by a dermatologist. However, none of our children had ≥ 6 CALMs, and only 4 had > 3 CALMs, with a median of 2.4. Furthermore, analysis of semiological characteristics of CALMs showed that they were atypical (19), with small size, irregular margins and ragged borders, and different colours in the same individual. Because of the high prevalence of CALMs in the general population, 18.9% to 36% (19), the specificity and sensitivity of this clinical sign in NF2 patients seems low, with CALMs not a cardinal feature of NF2.

We showed a high prevalence (57%) of HPMs in children with NF2. They were mainly > 15 mm, with irregular margins and ragged borders, and could be unnoticed without careful examination with a Wood's lamp. Although the age of onset was difficult to assess, because they could easily go unnoticed, HPMs were congenital in one case and noticed at age 5 years in second case. Four children had > 3 HPMs (range 4 to 7), and 8 had no lesion. We found only 2 articles in literature concerning these lesions. Anand et al. (11) reported a prevalence of 9% of "hypopigmented lesions" in a retrospective study including 32 children with NF2, but no clinical description of lesions was available. Casado-Verrier (14) reported multiple HPMs in a case report of a 7-year-old child. The 5 other studies that analysed skin lesions in NF2 patients did not report such lesions, which suggests that analysis with a Wood's lamp by a dermatologist is more sensitive. Isolated HPMs are a common feature in a paediatric population, but multiple (> 3) HPMs could be an inconstant but specific and precocious sign of NF2.

Finally, we found 4 (19%) children with flat purple lesions of a singular aspect, not previously described, whose sensitivity in NF2 remains to be determined. These lesions were large (> 5 cm), asymptomatic and discrete. Unfortunately, no Doppler ultrasonography was performed to confirm the vascular origin of these lesions. There is no other case reported in the literature.

Despite their precocity and high prevalence, dermatological lesions, that is, cutaneous tumours, led to the NF2 diagnosis in only 5 (24%) cases after excision and discovery of a schwannoma

(n=4) or neurofibroma (n=1). These data indicate that before the NF2 diagnosis, 70% of children have at least one “undiagnosed” cutaneous tumour (but sometimes > 5) that did not lead to a specific management. We found similar results with ophthalmologic symptoms. In accordance with the largest study on this topic (20), we found an ophthalmological involvement in 81% of our children (72% of patients in the MacCollin and Mautner study), mainly retinal hamartomas, epiretinal membranes, strabismus or amblyopia, and posterior cataracts. These lesions were often congenital or diagnosed early in childhood, but they allowed for the diagnosis of NF2 in only 3 (14%) cases.

Indeed, in our series, NF2 was diagnosed in 10 (47%) children because of neurological complications (including hearing loss). Before this diagnosis, 7 of these children had a combination of evocative skin and ophthalmic lesions. These results are similar to those found by Anand et al. (56%) (11) and Gugel et al. (53%) (13). However, in the absence of a familial history of NF2, none met the Manchester diagnostic criteria. Furthermore, most children had congenital retinal lesions, which is not part of Manchester criteria.

These data led to several considerations: 1) childhood onset of NF2 is a severity factor, and early diagnosis is mandatory to improve the outcome of patients; 2) the Manchester diagnostic criteria are not adapted to paediatric populations; 3) paediatricians and dermatologists must be aware to not leave skin lesions undiagnosed in children, especially if they are multiple, if their number increases over time and/or if they are associated with congenital ophthalmic lesions; and 4) clear guidelines for NF2 screening in case of suggestive neurological or non-neurological symptoms are mandatory for this population. This would require compiling a list of ophthalmological and dermatological signs suggestive of the diagnosis of NF2 in childhood as proposed by Anand et al. (11). In this way, further studies to assess the sensibility and specificity of HPMs and purples macules in larger cohorts of NF2 patients would be of interest.

Finally, regarding the molecular analysis of patients, an NF2 pathogenic variant was found in 11/13 (85%) children, which is consistent with the literature. Recently a genetic severity score was proposed by Halliday et al.(18),with 3 groups: 1A/1B, no NF2 pathogenic variant in blood; 2A/2B, mild/moderate NF2 constitutional or mosaic pathogenic variant in blood; and 3, constitutional truncating exon 2-13 pathogenic variant. Patients in group 3 may show disease earlier with greater tumour load and have poorer visual outcomes and more interventions (18,21). In our series, a severe phenotype was detected in 2 children with no pathogenic variant detected in blood and without molecular analysis of tumours, 1 patient with an in-frame deletion of a nucleotide in mosaic state, and 1 patient with a missense mutation (score 1A to 2A), which suggests that the phenotype–genotype correlation is difficult to clearly establish in the paediatric population.

CONCLUSIONS

Dermatological and ophthalmic lesions are frequent and precocious in children with sporadic severe NF2 but rarely lead to the diagnosis because of lack of clear guidelines. Cutaneous tumours, and in particular schwannomas, are the most frequent dermatological lesions but are often underdiagnosed, and CALMs are frequent but are atypical and mostly in small numbers. Multiple HPM lesions seem suggestive although inconsistent. The sensitivity of reticulated capillary malformation-like lesions remains to be assessed by further studies.

REFERENCES

1. Evans DG, Bowers NL, Tobi S, Hartley C, Wallace AJ, King AT, et al. Schwannomatosis: a genetic and epidemiological study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. nov 2018;89(11):1215-9.
2. Evans DG, Huson SM, Donnai D, Neary W, Blair V, Newton V, et al. A genetic study of type 2 neurofibromatosis in the United Kingdom. II. Guidelines for genetic counselling. *J Med Genet*. 1 déc 1992;29(12):847-52.
3. Evans DGR. Neurofibromatosis type 2 (NF2): A clinical and molecular review. *Orphanet J Rare Dis*. 2009;4(1):16.
4. Evans GR, Lloyd SKW, Ramsden RT. Neurofibromatosis Type 2. In: Alford RL, Sutton VR, éditeurs. *Advances in Oto-Rhino-Laryngology* [Internet]. Basel: KARGER; 2011 [cité 10 oct 2019]. p. 91-8. Disponible sur: <https://www.karger.com/Article/FullText/322482>
5. Ardern-Holmes S, Fisher G, North K. Neurofibromatosis Type 2: Presentation, Major Complications, and Management, With a Focus on the Pediatric Age Group. *J Child Neurol*. janv 2017;32(1):9-22.
6. Kanter WR, Eldridge R, Fabricant R, Allen JC, Koerber T. Central neurofibromatosis with bilateral acoustic neuroma: Genetic, clinical and biochemical distinctions from peripheral neurofibromatosis. *Neurology*. 1 août 1980;30(8):851-851.
7. Parry DM, Eldridge R, Kaiser-Kupfer MI, Bouzas EA, Pikus A, Patronas N. Neurofibromatosis 2 (NF2): Clinical characteristics of 63 affected individuals and clinical evidence for heterogeneity. *Am J Med Genet*. 1 oct 1994;52(4):450-61.
8. Mautner VF, Lindenau M, Baser ME, Kluwe L, Gottschalk J. Skin abnormalities in neurofibromatosis 2. *Arch Dermatol*. déc 1997;133(12):1539-43.
9. Mautner V-F, Lindenau M, Baser ME, Hazim W, Tatagiba M, Hasse W, et al. The Neuroimaging and Clinical Spectrum of Neurofibromatosis 2. *Neurosurgery*. 1 mai 1996;38(5):880-6.
10. Goutagny S, Bouccara D, Bozorg-Grayeli A, Sterkers O, Kalamarides M. [Neurofibromatosis type 2]. *Rev Neurol (Paris)*. sept 2007;163(8-9):765-77.
11. Anand G, Vasallo G, Spanou M, Thomas S, Pike M, Kariyawasam DS, et al. Diagnosis of sporadic neurofibromatosis type 2 in the paediatric population. *Arch Dis Child*. mai 2018;103(5):463-9.
12. Ruggieri M, Iannetti P, Polizzi A, La Mantia I, Spalice A, Giliberto O, et al. Earliest Clinical Manifestations and Natural History of Neurofibromatosis Type 2 (NF2) in Childhood: A Study of 24 Patients. *Neuropediatrics*. févr 2005;36(1):21-34.
13. Gugel I, Grimm F, Teuber C, Zipfel J, Tatagiba M, Mautner V-F, et al. Presenting symptoms in children with neurofibromatosis type 2. *Childs Nerv Syst* [Internet]. 15 juin 2020 [cité 25 août 2020]; Disponible sur: <http://link.springer.com/10.1007/s00381-020-04729-w>

14. Casado-Verrier B, Feito-Rodriguez M, Noval S, Martínez-Glez V, Lapunzina P, De Lucas-Laguna R. Cutaneous and ophthalmic signs as a clue to early diagnosis of severe neurofibromatosis type 2: report of a novel mutation that predicts this poor prognosis. *Clin Exp Dermatol.* juin 2014;39(4):557-9.
15. Plana-Pla A, Bielsa-Marsol I, Carrato-Moñino C. Diagnostic and Prognostic Relevance of the Cutaneous Manifestations of Neurofibromatosis Type 2. *Actas Dermo-Sifiliográficas Engl Ed.* sept 2017;108(7):630-6.
16. Ruggieri M, Gabriele AL, Polizzi A, Salpietro V, Nicita F, Pavone P, et al. Natural history of neurofibromatosis type 2 with onset before the age of 1 year. *neurogenetics.* mai 2013;14(2):89-98.
17. Rustad CF, Dahl HM, Bowers NL, Sitek JC, Heiberg A, Huson S, et al. Neurofibromatosis type 2: Multiple intra-dermal tumors in a toddler. *Am J Med Genet A.* mai 2017;173(5):1447-9.
18. Halliday D, Emmanouil B, Vassallo G, Lascelles K, Nicholson J, Chandratre S, et al. Trends in phenotype in the English paediatric neurofibromatosis type 2 cohort stratified by genetic severity. *Clin Genet.* août 2019;96(2):151-62.
19. Shah KN. The Diagnostic and Clinical Significance of Café-au-lait Macules. *Pediatr Clin North Am.* oct 2010;57(5):1131-53.
20. MacCollin M, Mautner VF. The diagnosis and management of neurofibromatosis 2 in childhood. *Semin Pediatr Neurol.* déc 1998;5(4):243-52.
21. Hexter A, Jones A, Joe H, Heap L, Smith MJ, Wallace AJ, et al. Clinical and molecular predictors of mortality in neurofibromatosis 2: a UK national analysis of 1192 patients. *J Med Genet.* oct 2015;52(10):699-705.

ANNEXES

Annexe 1 : Critères diagnostiques de Manchester de la NF2

Evans et al, 1992.

A : Schwannome vestibulaire bilatéral

B : Antécédent familial au premier degré + schwannome vestibulaire unilatéral ou 2 parmi :

Méningiome, schwannome, gliome, neurofibrome, cataracte sous-capsulaire postérieure.

C : Schwannome vestibulaire unilatéral + 2 parmi :

Méningiome, schwannome, gliome, neurofibrome, cataracte sous-capsulaire postérieure.

D : Au moins 2 méningiomes + 2 parmi :

Schwannome, gliome, neurofibrome, cataracte sous-capsulaire postérieure.

Annexe 2 : Classification clinique des tumeurs cutanées dans la NF2

Mautner et al, 1997.

Type A : plaques tumorales rugueuses au toucher, légèrement pigmentées

Type AH : Idem A + Hypertrichose

Type B : tumeurs sous-cutanées nodulaires, situées sur les trajets des nerfs périphériques, souvent sensibles à la palpation

Type C : tumeurs épicutanées souvent rosées ou violacées

Type D : tumeurs plexiformes

Annexe 3 : Fiche de recueil des données anamnestiques et de l'examen clinique dermatologique de cette étude, accompagnée d'un atlas dermatologique d'aide à la classification sémiologique des tumeurs cutanées.

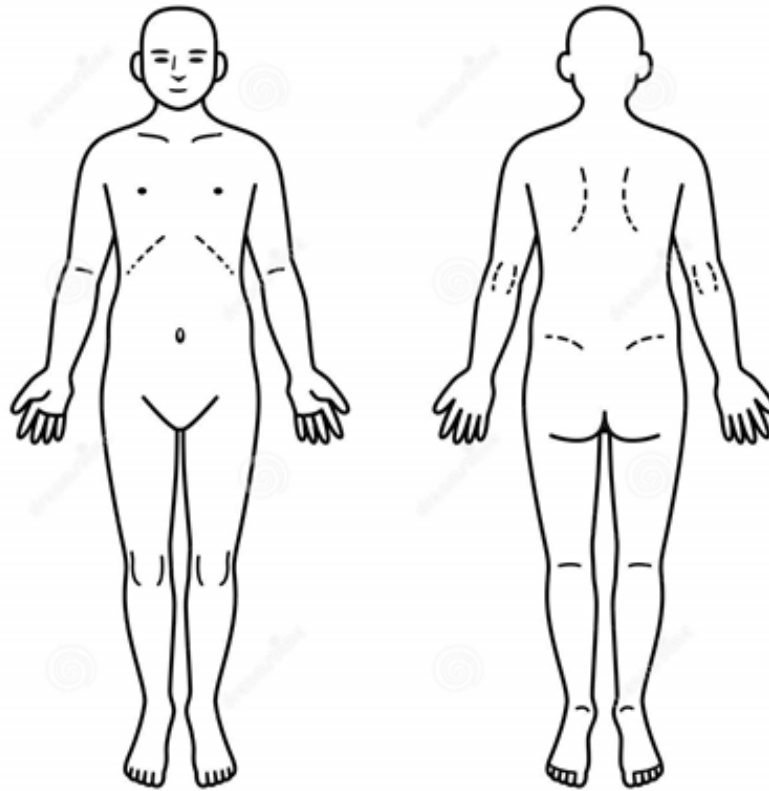
Neurofibromatose de type 2

Fiche de renseignements cliniques population pédiatrique 0-18 ans

+ Centre hospitalier participant :	Médecin :																																																																																																																				
1 ^{er} lettre du Nom : <input type="text"/> 1 ^{ère} lettre du Prénom : <input type="text"/> Sexe : F <input type="checkbox"/> M <input type="checkbox"/>																																																																																																																					
Date de naissance :(mois)/.....(année) Date de l'examen clinique : <input type="text"/>																																																																																																																					
Etude génétique : oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> si oui, résultat :																																																																																																																					
Age au diagnostic : <input type="text"/> Circonstances du diagnostic : <input type="text"/>																																																																																																																					
ANTECEDENTS																																																																																																																					
DDN : mère :(mois)/.....(année) symptomatique : oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/>																																																																																																																					
Père :(mois)/.....(année) symptomatique : oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/>																																																																																																																					
ATCD familiaux de NF2 : <input type="text"/> Forme : sévère <input type="checkbox"/> modérée <input type="checkbox"/>																																																																																																																					
CROISSANCE / DEVELOPPEMENT																																																																																																																					
Taille : <input type="text"/> (<input type="text"/> DS) Poids : <input type="text"/> (<input type="text"/> DS) IMC : <input type="text"/> (<input type="text"/> DS) PC : <input type="text"/> (<input type="text"/> DS)																																																																																																																					
Puberté débutée ? oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> Si oui : normale <input type="checkbox"/> précoce <input type="checkbox"/> retardée <input type="checkbox"/> âge de début :																																																																																																																					
OPHTALMOLOGIE																																																																																																																					
<table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 30%;"></td> <td style="text-align: center;">oui</td> <td style="text-align: center;">non</td> <td style="text-align: center;">ND</td> </tr> <tr> <td>Amblyopie</td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td>Si oui, date diagnostique : <input type="text"/></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Strabisme</td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td>Si oui, date diagnostique : <input type="text"/></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Myopie</td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td>Si oui, date diagnostique : <input type="text"/></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Cataracte sous capsulaire Postérieure ou corticale <i>(rayer la mention inutile)</i></td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td>Si oui, date diagnostique : <input type="text"/></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Etude du champ visuel</td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td>Résultats : <input type="text"/></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Date : <input type="text"/></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Autre : <input type="text"/></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </table>		oui	non	ND	Amblyopie	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Si oui, date diagnostique : <input type="text"/>				Strabisme	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Si oui, date diagnostique : <input type="text"/>				Myopie	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Si oui, date diagnostique : <input type="text"/>				Cataracte sous capsulaire Postérieure ou corticale <i>(rayer la mention inutile)</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Si oui, date diagnostique : <input type="text"/>				Etude du champ visuel	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Résultats : <input type="text"/>				Date : <input type="text"/>				Autre : <input type="text"/>				<table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 30%;"></td> <td style="text-align: center;">Oui</td> <td style="text-align: center;">non</td> <td style="text-align: center;">ND</td> </tr> <tr> <td>Hamartomes rétiniens</td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td>Si oui, nombre : <input type="text"/></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Date diagnostique : <input type="text"/></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Membranes épitréiniennes</td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td>Si oui, nombre : <input type="text"/></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Date diagnostique : <input type="text"/></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Glomes du disque optique</td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td>Si oui, nombre : <input type="text"/></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Date diagnostique : <input type="text"/></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Méningiomes des NO</td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td>Si oui, nombre : <input type="text"/></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Date diagnostique : <input type="text"/></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Schwannomes intra-scléreaux</td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td>Si oui, nombre : <input type="text"/></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Date diagnostique : <input type="text"/></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </table>		Oui	non	ND	Hamartomes rétiniens	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Si oui, nombre : <input type="text"/>				Date diagnostique : <input type="text"/>				Membranes épitréiniennes	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Si oui, nombre : <input type="text"/>				Date diagnostique : <input type="text"/>				Glomes du disque optique	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Si oui, nombre : <input type="text"/>				Date diagnostique : <input type="text"/>				Méningiomes des NO	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Si oui, nombre : <input type="text"/>				Date diagnostique : <input type="text"/>				Schwannomes intra-scléreaux	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Si oui, nombre : <input type="text"/>				Date diagnostique : <input type="text"/>			
	oui	non	ND																																																																																																																		
Amblyopie	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																																																																																																																		
Si oui, date diagnostique : <input type="text"/>																																																																																																																					
Strabisme	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																																																																																																																		
Si oui, date diagnostique : <input type="text"/>																																																																																																																					
Myopie	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																																																																																																																		
Si oui, date diagnostique : <input type="text"/>																																																																																																																					
Cataracte sous capsulaire Postérieure ou corticale <i>(rayer la mention inutile)</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																																																																																																																		
Si oui, date diagnostique : <input type="text"/>																																																																																																																					
Etude du champ visuel	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																																																																																																																		
Résultats : <input type="text"/>																																																																																																																					
Date : <input type="text"/>																																																																																																																					
Autre : <input type="text"/>																																																																																																																					
	Oui	non	ND																																																																																																																		
Hamartomes rétiniens	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																																																																																																																		
Si oui, nombre : <input type="text"/>																																																																																																																					
Date diagnostique : <input type="text"/>																																																																																																																					
Membranes épitréiniennes	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																																																																																																																		
Si oui, nombre : <input type="text"/>																																																																																																																					
Date diagnostique : <input type="text"/>																																																																																																																					
Glomes du disque optique	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																																																																																																																		
Si oui, nombre : <input type="text"/>																																																																																																																					
Date diagnostique : <input type="text"/>																																																																																																																					
Méningiomes des NO	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																																																																																																																		
Si oui, nombre : <input type="text"/>																																																																																																																					
Date diagnostique : <input type="text"/>																																																																																																																					
Schwannomes intra-scléreaux	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																																																																																																																		
Si oui, nombre : <input type="text"/>																																																																																																																					
Date diagnostique : <input type="text"/>																																																																																																																					
NEUROLOGIE																																																																																																																					
<table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 30%;"></td> <td style="text-align: center;">oui</td> <td style="text-align: center;">non</td> <td style="text-align: center;">ND</td> </tr> <tr> <td>Méningiome</td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td>Si oui, nombre : <input type="text"/></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Localisation : <input type="text"/></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>date diagnostique : <input type="text"/></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Ependymome</td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td>Si oui, nombre : <input type="text"/></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Localisation : <input type="text"/></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>date diagnostique : <input type="text"/></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Schwannome</td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td>Si oui, nombre : <input type="text"/></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Localisation : <input type="text"/></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>date diagnostique : <input type="text"/></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Examen neurologique normal <input type="checkbox"/> anormal <input type="checkbox"/> ND <input type="checkbox"/></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Préciser : <input type="text"/></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </table>		oui	non	ND	Méningiome	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Si oui, nombre : <input type="text"/>				Localisation : <input type="text"/>				date diagnostique : <input type="text"/>				Ependymome	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Si oui, nombre : <input type="text"/>				Localisation : <input type="text"/>				date diagnostique : <input type="text"/>				Schwannome	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Si oui, nombre : <input type="text"/>				Localisation : <input type="text"/>				date diagnostique : <input type="text"/>				Examen neurologique normal <input type="checkbox"/> anormal <input type="checkbox"/> ND <input type="checkbox"/>				Préciser : <input type="text"/>				<table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 30%;"></td> <td style="text-align: center;">Oui</td> <td style="text-align: center;">non</td> <td style="text-align: center;">ND</td> </tr> <tr> <td>Epilepsie</td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td>Si oui, type : <input type="text"/></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Céphalées</td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td>Autre : <input type="text"/></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Imagerie cérébrale :</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>.....</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Date de la dernière imagerie : <input type="text"/></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Imagerie médullaire :</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>.....</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Date dernière imagerie : <input type="text"/></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </table>		Oui	non	ND	Epilepsie	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Si oui, type : <input type="text"/>				Céphalées	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Autre : <input type="text"/>				Imagerie cérébrale :				Date de la dernière imagerie : <input type="text"/>				Imagerie médullaire :				Date dernière imagerie : <input type="text"/>															
	oui	non	ND																																																																																																																		
Méningiome	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																																																																																																																		
Si oui, nombre : <input type="text"/>																																																																																																																					
Localisation : <input type="text"/>																																																																																																																					
date diagnostique : <input type="text"/>																																																																																																																					
Ependymome	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																																																																																																																		
Si oui, nombre : <input type="text"/>																																																																																																																					
Localisation : <input type="text"/>																																																																																																																					
date diagnostique : <input type="text"/>																																																																																																																					
Schwannome	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																																																																																																																		
Si oui, nombre : <input type="text"/>																																																																																																																					
Localisation : <input type="text"/>																																																																																																																					
date diagnostique : <input type="text"/>																																																																																																																					
Examen neurologique normal <input type="checkbox"/> anormal <input type="checkbox"/> ND <input type="checkbox"/>																																																																																																																					
Préciser : <input type="text"/>																																																																																																																					
	Oui	non	ND																																																																																																																		
Epilepsie	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																																																																																																																		
Si oui, type : <input type="text"/>																																																																																																																					
Céphalées	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																																																																																																																		
Autre : <input type="text"/>																																																																																																																					
Imagerie cérébrale :																																																																																																																					
.....																																																																																																																					
Date de la dernière imagerie : <input type="text"/>																																																																																																																					
Imagerie médullaire :																																																																																																																					
.....																																																																																																																					
Date dernière imagerie : <input type="text"/>																																																																																																																					

ORL			
<p>Déficit auditif oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> ND <input type="checkbox"/></p> <p>Si oui, type : <input type="text"/></p> <p>Date dernier audiogramme : <input type="text"/></p> <p>Si appareillage, type : <input type="text"/></p> <p>Troubles de l'équilibre <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/></p> <p>Acouphènes <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/></p> <p>Nystagmus <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/></p> <p>Autre : <input type="text"/></p>	<p>Paralysie faciale périphérique Oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> ND <input type="checkbox"/></p> <p>Si oui, grade/sévérité : <input type="text"/></p> <p>Schwannome vestibulaire <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/></p> <p>Si oui : unilatéral <input type="checkbox"/> bilatéral <input type="checkbox"/></p> <p>Date diagnostique : <input type="text"/></p> <p>PEA oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> ND <input type="checkbox"/> Date : <input type="text"/></p> <p>Résultats : <input type="text"/></p>		
DERMATOLOGIE <i>Merci de reporter les localisations des lésions cutanées sur le schéma en dernière page</i>			
<p>Tâches café au lait oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/></p> <p>Nb < 5 mm : <input type="text"/> Nb > 5 mm : <input type="text"/></p> <p>Nb > 15 mm : <input type="text"/></p> <p>Bords : réguliers <input type="checkbox"/> irréguliers <input type="checkbox"/> émiétés <input type="checkbox"/></p> <p>Forme : ovale/ronde <input type="checkbox"/> autre..... <input type="text"/></p> <p>Couleur au sein : Homogène <input type="checkbox"/> hétérogène <input type="checkbox"/></p> <p>d'une même tâche</p> <p>Couleurs entre : Homogènes <input type="checkbox"/> hétérogènes <input type="checkbox"/></p> <p>les différentes tâches</p> <p>Tâches hypopigmentées oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/></p> <p>Nb < 5 mm : <input type="text"/> Nb > 5 mm : <input type="text"/></p> <p>Nb > 15 mm : <input type="text"/></p> <p>Bords réguliers <input type="checkbox"/> irréguliers <input type="checkbox"/> émiétés <input type="checkbox"/></p> <p>Forme : ovale/ronde <input type="checkbox"/> autre.... <input type="text"/></p> <p>Tumeurs cutanées Oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/></p> <p>A : tumeur légèrement surélevée souvent > 2 cm de diamètre, rugueuse Oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/></p> <p>Nb : <input type="text"/> Age d'apparition : <input type="text"/></p> <p>AH : idem A + hypertrichose Oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/></p> <p>Nb : <input type="text"/> Age d'apparition : <input type="text"/></p> <p>B : tumeur sous-cutanée nodulaire Oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/></p> <p>douloureuse à la palpation (similaire à ceux vu dans la NF1)</p> <p>Nb : <input type="text"/> Age d'apparition : <input type="text"/></p> <p>C : tumeur épicutanée +/- violacée Oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/></p> <p>ou rose</p> <p>Nb : <input type="text"/> Age d'apparition : <input type="text"/></p> <p>D : tumeur plexiforme Oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/></p> <p>Nb : <input type="text"/> Age d'apparition : <input type="text"/></p> <p>Histologie : Oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/></p> <p>Type clinique/résultats :</p> <p>.....</p> <p>.....</p> <p>Autre tumeur cutanée oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/></p> <p>Si oui : préciser.....</p>	<p>Malformations vasculaires oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/></p> <p>Si oui, type (HG, angiome, ...): <input type="text"/></p> <p>Localisation : <input type="text"/></p> <p>Age d'apparition : <input type="text"/></p> <p>Naevi multiples Oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/></p> <p>Si oui : nb..... 10-50 <input type="checkbox"/> >50 <input type="checkbox"/></p> <p>Naevi d'allure dysplasique <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/></p> <p>Lentigin multiples <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/></p> <p>Si oui, nb > 100 <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/></p> <p>Brunes <input type="checkbox"/> noires <input type="checkbox"/></p> <p>Localisation : <input type="text"/></p> <p>Anomalie des phanères oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/></p> <p>Si oui, préciser : <input type="text"/></p> <p>Anomalie des muqueuses oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/></p> <p>Si oui, préciser :</p> <p>Exérèse de lésions cutanées</p> <p>Nb : <input type="text"/> Age : <input type="text"/></p> <p>A visée : esthétique/fonctionnelle <input type="checkbox"/> diagnostic <input type="checkbox"/></p> <p>Type clinique (si connu) :</p> <p>Histologie : Oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/></p> <p>Type clinique/résultats :</p> <p>.....</p> <p>.....</p> <p>Autres anomalies dermatologiques:</p> <p>.....</p> <p>.....</p> <p>Diagnostic évoqué des lésions cutanées sur des consultations antérieures : oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/></p> <p>Préciser :</p> <p>.....</p> <p>.....</p>		

Autre anomalie congénitale (tout type) Oui Non Si Oui, précisez :



*Merci de compléter le schéma afin de localiser les lésions cutanées.
Merci de joindre des photos des lésions et d'un arbre généalogique.*

Tumeurs cutanées : exemples cliniques

Type AH



Photo du Dr Didier Bessis

Type B



Photo du Dr Didier Bessis

Type C



Photo du Dr Didier Bessis

Merci de renvoyer le questionnaire rempli, le consentement signé des 2 parents pour les photos, ainsi que les photos, CR génétiques / IRM, par mail : legoupil.sophie@hotmail.fr et chiaverini.c@chu-nice.fr

SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver et de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque.