

UNE GÉNODYSPHASIE NON ENCORE INDIVIDUALISÉE : LA GÉNODERMATOSE SCLÉRO-ATROPHIANTE ET KÉRATODERMIQUE DES EXTRÉMITÉS FRÉQUEMMENT DÉGÉNÉRATIVE

C. HURIEZ, M. DEMINATTI, P. AGACHE
et M. MENNECIER (*)

MALGRÉ le nombre déjà grand de génodermatoses dysplasiques identifiées, nous croyons devoir en décrire une nouvelle, dont nous avons observé 44 cas dans 3 familles de 156 membres et qui offre un triple intérêt :

— *clinique* : par l'association d'une scléro-atrophie des extrémités, d'une hypoplasie unguéale (fig. I) et d'une kératodermie palmo-plantaire (fig. II) ;

— *pronostique* : par la survenue assez fréquente de dégénérescences cancéreuses locales (fig. III) et une mortalité par cancers viscéraux élevée dans ces familles ;

— *génétique* : par sa transmission en dominance régulière et par le fait que le chromosome responsable a pu être identifié comme étant probablement le chromosome porteur du système sanguin MNSS.

En effet en l'espace de 10 ans, l'un de nous a observé personnellement 4 cas de dégénérescence maligne sur atrophie originelle, congénitale et familiale.

Les 4 cas princeps s'intégraient dans 3 familles où plusieurs membres étaient atteints :

— famille M... (fig. 1) : 58 membres (5 générations) dont 18 tarés (1 cas princeps) ;

— famille V... (fig. 2) : 74 membres dont 24 tarés (2 cas princeps) ;

— famille D... : 24 membres dont 2 tarés (1 cas princeps).

Nous dirons en terminant les quelques particularités de cette dernière famille où la génodermatose n'était pas en dominance comme dans les 2 premières mais en récessivité et s'accompagnait d'altérations tégumentaires diffuses, notamment de triangles d'alopécie sus-auriculaire.

OBSERVATIONS PRINCEPS ET ENQUETE

A) Georgette (famille M...), âgée de 30 ans, est hospitalisée le 4-VI-1955 à la clinique dermatologique universitaire lilloise, pour une dégénérescence néoplasique du pouce gauche sur génodermatose (fig. III).

L'affection, héritée de son père, a débuté à la naissance par une atrophie cutanée des extrémités. Celle-ci est restée stationnaire jusqu'à ces derniers temps où s'est développée progressivement une ulcération torpide sans tendance à la cicatrisation.

A l'examen, les manifestations prédominantes sont :
— une scléro-atrophie diffuse des extrémités caractérisée par :

- un aspect momifié des mains et des doigts ;
- un aplatissement des éminences thénar et hypothénar ;
- un amincissement de la peau de la face dorsale des mains, qui est fine, sèche, parcheminée. Au niveau des articulations métacarpo-phalangiennes de la face dorsale des deux index, existaient des plages érythrocyanotiques rondes, mal limitées, présentant un fin réticulum, enserrant dans ses mailles des macules atrophiques blanchâtres.

Parallèlement à cette atrophie, il existait :

— une hyperkératose des paumes et plantes, avec peau épaisse, sèche, rugueuse et accentuation des plis. Cette couche cornée exubérante est très limitée ;

— des altérations unguérales : les ongles apparaissent bombés en verre de montre, striés dans le sens longitudinal, parfois cassés.

L'examen général de la malade ne révélait aucun stigmate du syndrome de Jadassohn-Lewandowsky, aucun signe de polykératose.

A la face externe du pouce gauche, s'est développée une ulcération torpide, saignotante, qui se révèle être un épithélioma spinocellulaire.

Moins d'un an plus tard, malgré le traitement chirurgical (désarticulation du pouce) et la radiothérapie complémentaire, la malade présentait des métastases axillaires importantes entraînant la mort dans la cachexie.

Ces altérations cutanées furent retrouvées chez 18 des 58 membres de cette première famille.

B) Jean (famille V...), âgé de 46 ans, cultivateur, entre une première fois dans le service le 28-V-1963 pour des ulcérations

(*) Clinique dermatologique universitaire. Cité hospitalière de Lille. Directeur : Pr Cl. HURIEZ.

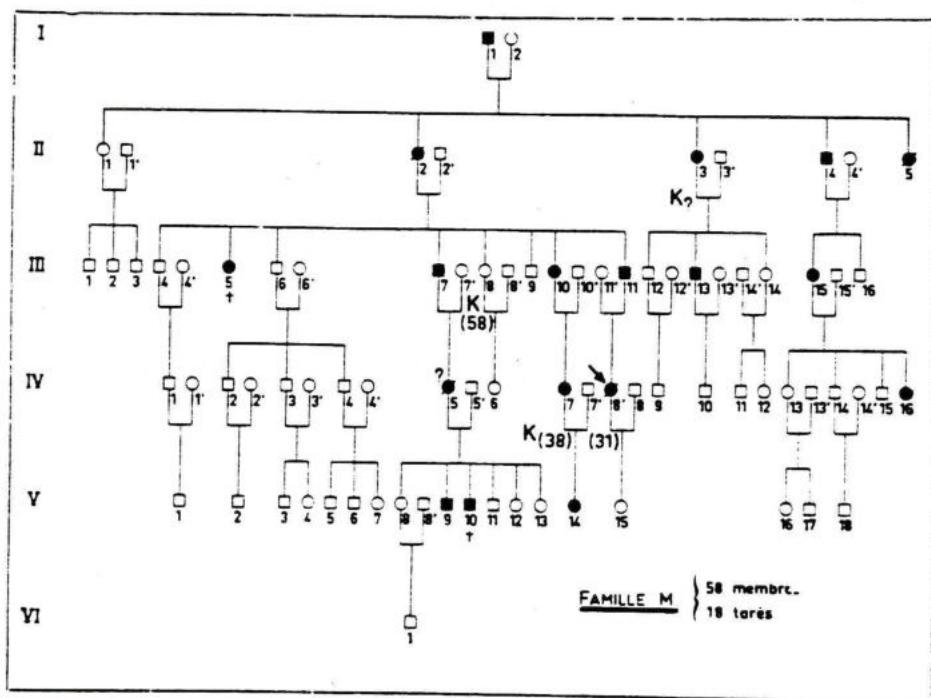


FIG. 1. -- Arbre généalogique.

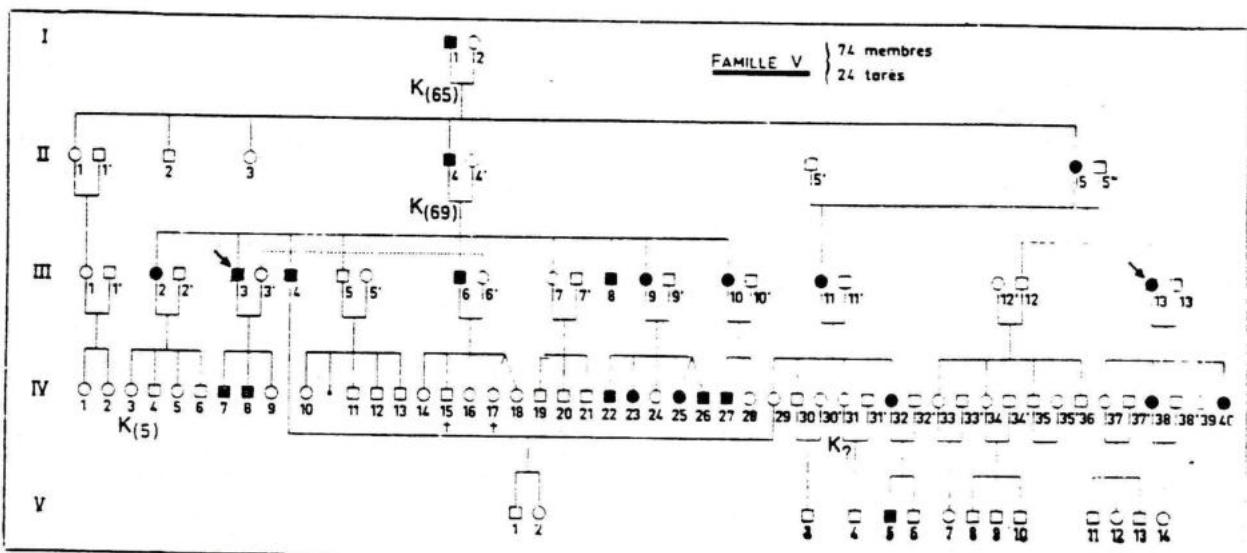


FIG. 2. — Arbres généalogiques.

de la face dorsale des articulations métacarpo-phalangiennes des deux index et du médium.

L'affection a débuté à la naissance par des lésions scléro-atrophiques et kératosiques des mains et des pieds qui sont restées stationnaires jusqu'à l'âge de 3 ans. Il s'en inquiète peu : « c'est de famille », dit-il.

Progressivement, et du fait des travaux agricoles et des intempéries, la scléro-atrophie s'est accentuée. La kératodermie palmaire s'est crevassée et sont apparues les ulcerations.

A l'examen, les lésions de ce malade apparaissent également strictement localisées aux extrémités, avec prédominance aux mains. Elles comportent (fig. IV) :

— une scléro-atrophie très importante avec doigts figés. pseudo-sclérodermiques. La peau, amincie, adhère aux plans

profonds. Il existe des plages d'atrophie, avec peau erythro-cyanotique, à la base des index :

— une atrophie unguéale : ongles mous, friables, souvent réduits à des lames cornées aplasiques. L'ongle de l'index droit a disparu par onycholysis ;

— une kératodermie palmaire diffuse, reposant sur une base erythémateuse, à larges lamelles adhérentes, bien limitée au niveau du poignet. Les plis mammaires sont accusés, parfois pachydermiques. Cette kératose s'accompagne d'une hypohidrose ;

— enfin une rétraction tendineuse des deux derniers doigts. Sur ces altérations cutanées se sont développées plusieurs ulcerations néoplasiques, de type spino-cellulaire :

— à l'annulaire droit, amputé en 1955 ;



I



II



III



IV

Fig. I. — Scléro-atrophie des extrémités et hypoplasie unguéale (Famille M...).

Fig. II. — Kérotodermie palmaire et lésion dégénérative de l'apex du pouce droit.

Fig. III. — Dégénérescence spino-cellulaire du pouce sur scléro-atrophie frappant la famille V..., en dominance.

Fig. IV. — Famille V... Jean, 46 ans, scléro-atrophie des doigts, atrophie unguéale, dégénérescence du médius droit, amputation de l'annulaire droit pour semblable dégénérescence quelques années plus tôt.

Fig. V. — Dégénérescence spino-cellulaire sur scléro-atrophie frappant la famille D... En récessivité.



V

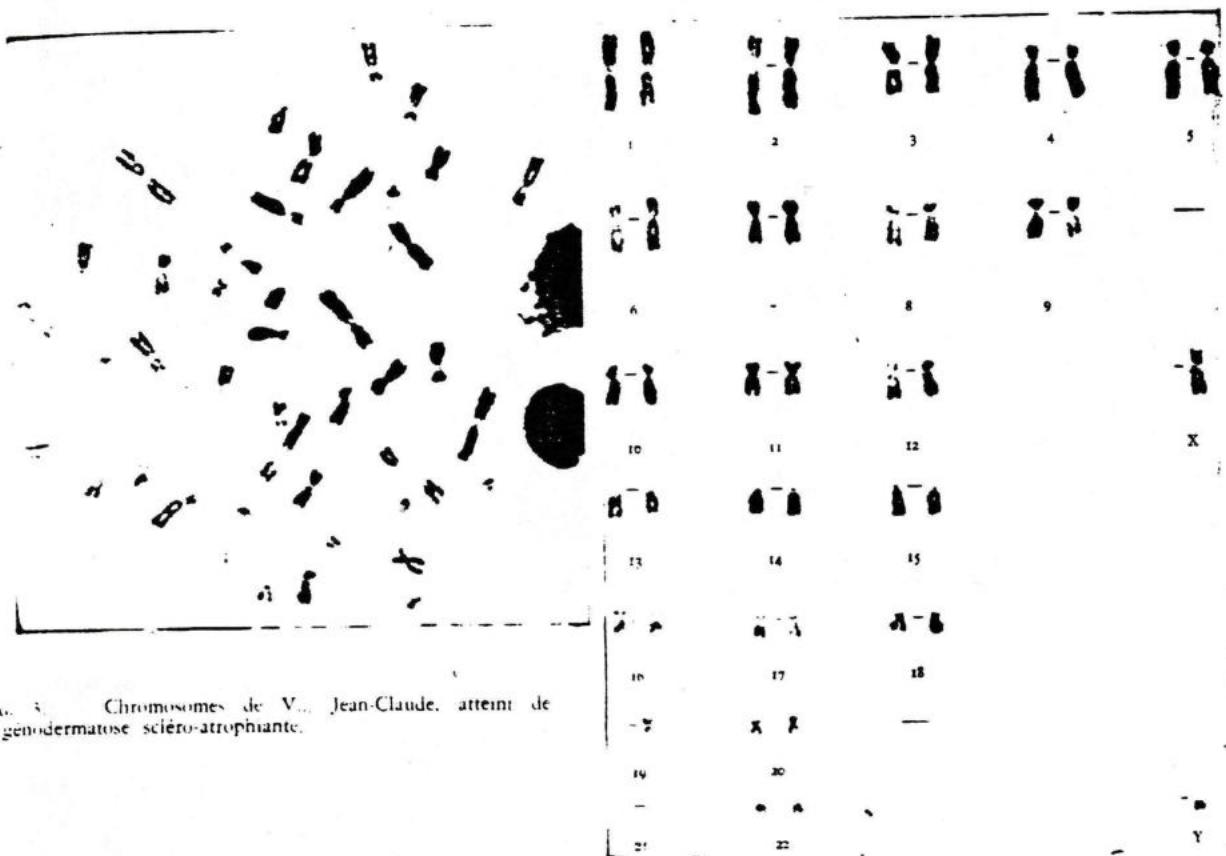


FIG. 3. Chromosomes de V... Jean-Claude, atteint de gèneodermatose sciéro-atrophante.

- à la phalangette du médius droit (1963) :
 - sur la face dorsale des articulations métacarpo-phalangiennes des deux index (1963) :
 - à l'extrémité de l'auriculaire droit (1964).
- Toutes ces lésions ont été traitées par exérèse-greffe et radiothérapie complémentaire.

C) Sa cousine germaine (Marguerite) présente une végétation papillomateuse hyperkeratosique du pouce droit. La kératose prend nettement le pas sur l'atrophie (fig. II).

Ces 3 malades sont à l'origine d'une étude très approfondie de leurs familles. étude essentiellement clinique et génétique.

Etude clinique :

- antécédents pathologiques :
- aspect de la dermatose chez chaque individu avec photographie des aspects évocateurs ;
- examen somatique succinct.

Etude histologique (3 cas).

Etude génétique (fig. 1 et 2).

Le but de cette étude fut d'analyser le mode de transmission de la maladie et de rechercher l'existence d'un linkage grâce aux méthodes statistiques.

L'étude du linkage a été effectuée uniquement dans la famille V... à partir de :

- 28 testages de la sensibilité gustative à la phénylthiocarbamide ;
- de 48 groupes sanguins, non compris 12 conjoints. Le testage concernait les systèmes ABO, Rhésus, MNSS, Kell et Duffy.

Enfin 4 caryotypes furent réalisés et s'avérèrent normaux (fig. 3) (Delmas-Marsalet).

SYNTHESE

A) DU POINT DE VUE CLINIQUE.

Cette affection familiale a une symptomatologie fort simple, de localisation exclusive aux mains et aux pieds. Elle est constituée d'une triade :

1) une *scléro-atrophie* diffuse des mains. Les aspects vont des simples plages atrophiques érythrocyanotiques jusqu'aux aspects de grande sclérodactylie. Elle est bien supportée, sans le moindre signe fonctionnel de syndrome de Raynaud ;

2) des *altérations unguérales de type hypoplasique* : les aspects vont des simples cannelures longitudinales avec fractures des bords libres, jusqu'à l'aplasie totale.

Il est parfois réalisé des aspects de koinonychie, de plationychie et de leuconychie :

3) une *kératodermie* généralement discrète, moins évocatrice dans les observations princeps, est un élément constant. Elle est paradoxalement plus importante aux paumes des mains qu'aux plantes des pieds. Le plus souvent lamelleuse, elle est toujours très bien circonscrite, respectant poignet et tendon d'Achille.

Toutes ces lésions ont une *symétrie très nette*.

Il n'existe aucun autre signe cutanéo-muqueux ni radiologique. Il n'y a pas de modifications capillaro-scopiques.

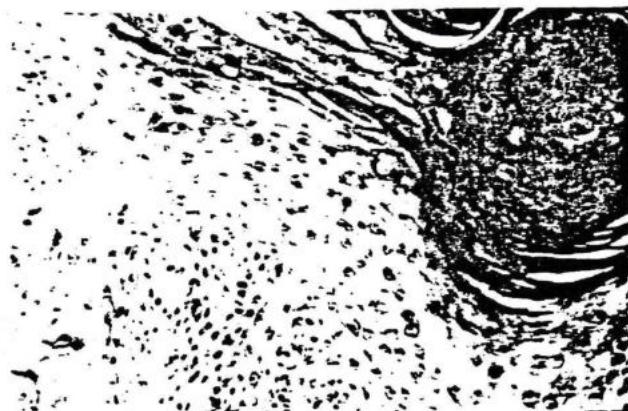
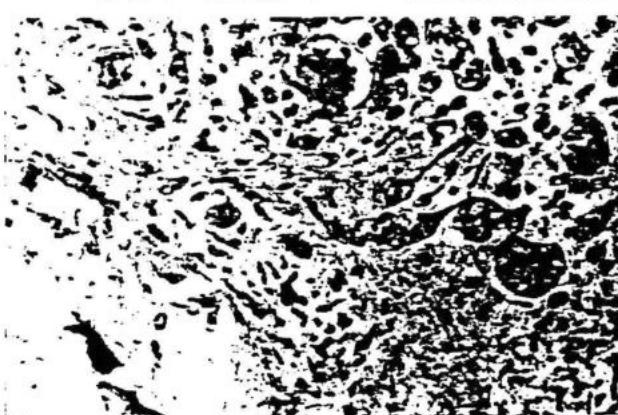


FIG. 4. — Peau non dégénérée (face dorsale de l'index). Hyperkératose orthokératosique modérée avec quelques lamelles parakératosiques. Abrasion des bourgeons épidermiques. Sclérose dermique avec infiltrats inflammatoires perivasculaires

FIG. 5. — Peau dégénérée (face palmaire du médius droit). Hyperkératose parakératosique. Hyperplasie de l'épiderme avec épithélioma spino-cellulaire à évolution cornée (en haut à droite) et dyskératosique segregans (au centre). Infiltrat papillaire lymphocytaire

FIG. 6. — Epithélioma infiltrant (pouce gauche). Amas épithélio-mateux de type spino-cellulaire très indifférencié dont l'enveloppe atteint les lamelles osseuses de la phalangette. Éléments de dyskératose.

Identifiable dès la naissance, la maladie acquiert vite ses caractères propres et reste stationnaire durant tout l'âge adulte

Beaucoup de sujets atteints de cette génodermatose n'ont jamais consulté un médecin. Mais chez les manœuvriers, les traumatismes professionnels conduisent fréquemment à des plaies qui s'infectent facilement et cicatrisent mal.

Toutefois l'évolution de cette génodermatose est parfois grevée d'une complication redoutable, *la dégénérescence maligne en épithélioma spino-cellulaire*.

Celle-ci est survenue chez 6 des 42 tarés des 2 familles (famille M... : 4 et famille V... : 2). Elle conduisait à des amputations digitales, parfois après circulation extra-corporelle d'antimitotiques. Cette tactique ne permit pas de dominer l'évolution rapidement métastasiante dans les cas princeps de la 1^e et de la 3^e famille, où il y eut en plus de métastases ganglionnaires une néoplasie amygdalo-pharyngée.

Cette fréquence paraît supérieure à celle rencontrée dans la plupart des atrophies cutanées, hormis le xeroderma pigmentosum.

En plus des dégénérescences localisées, il a été démontré 6 décès par cancer viscéral pour les 33 décès répartis dans les 2 familles (fig. 1 et 2).

B) DU POINT DE VUE HISTOLOGIQUE.

Les lésions sont apparues comme dépourvues de spécificité, objectivant une atrophie épidermique et der-

mique avec rectitude de la basale, une hyperkératose orthokératosique banale (fig. 4), de nombreux capillaires congestifs et très peu d'infiltrats lymphocytaires inflammatoires (fig. 5).

Les dégénérescences étaient toujours du type spino-cellulaire mais dotées d'un grand polymorphisme, comportant des formes les plus typiques avec hypertrophie épithéiomateuse de l'épiderme, infiltrat intradermique très dense et globes cornés démonstratifs. Dans d'autres cas, il s'agit de stades plus indifférenciés et très infiltrants. Dans cette dernière (fig. 6) il y a extension jusqu'à l'os.

C) DU POINT DE VUE DIAGNOSTIQUE.

C'est à la sclérodermie que cette génodermatose ressemblait le plus. Cependant, le caractère heredo-familial, l'absence habituelle d'évolutivité et de phénomènes vaso-moteurs, l'existence de lésions unguéales suffisent à séparer les deux affections.

En fait, le seul diagnostic délicat, si la kératose apparaît prédominante, est celui de la kératodermie palmo-plantaire de type Thost-Urna. Mais cette affection est en règle plus kératosique et surtout ne s'accompagne pas d'aspect sclérodermiforme ni de lésions unguéales [cf. O. Costa : acrokératoses (1 vol., 577 pages), Belo Horizonte, Brasil, Imprimade de Universidade de Minas Gerais].

Les rapports avec les atrophies, la dysplasie ectodermique congénitale et la polykératose de Touraine

Linkage between MNSs and the gene for "la genodermatose scléro-atrophante et kératodermique des extrémités."

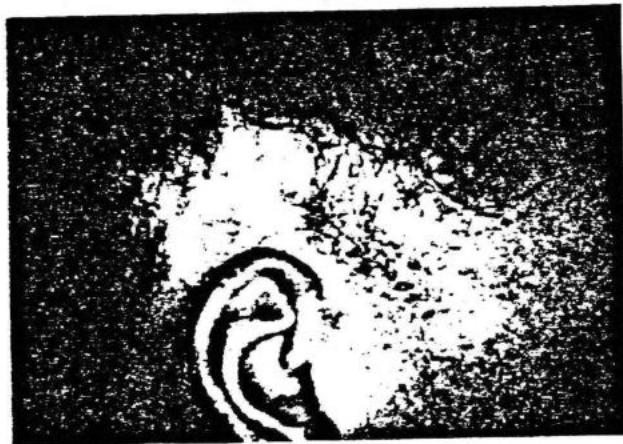
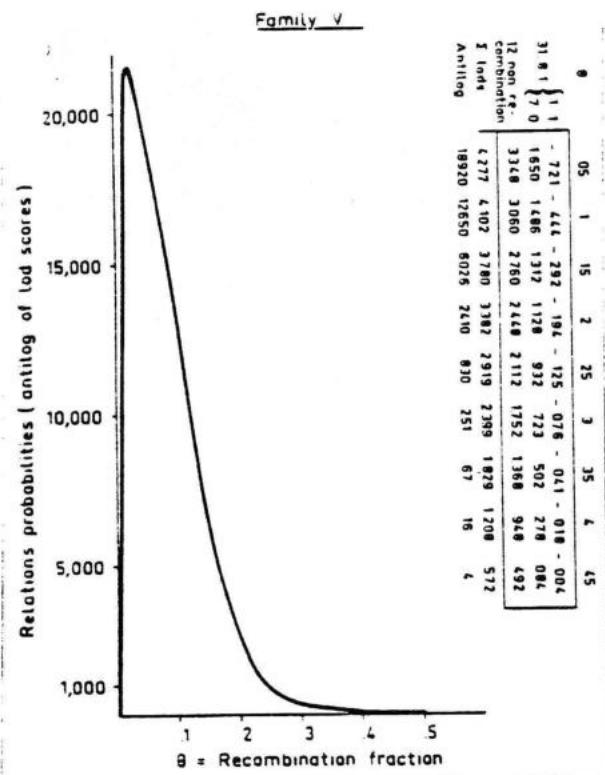


FIG. 8. — Alopécie rétro-auriculaire du malade de la figure V atteint d'une dégénérescence sur atrophie cutanée congénitale des extrémités, comme sa sœur. Forme en récessivité.



FIG. 7. — Document publié par le « Blood Group Research Unit of Medical Research Council » dans la 5^e édition, juillet 1967, de *Blood Groups in Man*, R. R. RACE and Ruth SANGER.

sont discutés et il apparaît finalement bien difficile de classer cette génodermatose dans les cadres nosologiques classiques.

D) DU POINT DE VUE GÉNÉTIQUE.

Cette maladie familiale et héréditaire est vraisemblablement due à un gène mutant :

— dont la transmission se fait en dominance régulière autosomale avec une pénétrance complète ;

— en linkage avec le système sanguin MNSs avec une probabilité de 0.994, le taux de recombinaison ayant été évalué à 10,66 %. Les calculs ont été effectués par « the British Committee of Blood Groups » qui a bien voulu dresser la courbe ci-contre qui ne laisse à son avis aucun doute, en raison de son élévation très haute (fig. 7).

Les caryotypes normaux sont en faveur de l'hypothèse d'une mutation monogénique ou plurigénique de gènes très voisins d'un même chromosome (fig. 3).

COMPARAISON AVEC UNE 3^e FAMILLE

Le 18.V.1962, le même d'entre nous reçoit à son cabinet un malade de 39 ans dont l'affection rappelle beaucoup celle des familles décrites.

Cet homme présente une dégénérescence spino-cellulaire sur atrophie cutanée congénitale prédominant aux

extrémités, avec agénésie des ongles et clous kératosiques plantaires (fig. V).

Cependant 2 éléments différentiels sont à retenir : l'existence d'altérations ectodermiques, diffuses : alopécie rétro-auriculaire bilatérale (fig. 8), légère hyperpigmentation, microdontie :

— l'absence de toute altération cutanée chez les parents et les enfants. Seule une sœur présentait la même tare et décédait à 59 ans d'un cancer de la langue.

Le malade lui-même devait mourir 3 ans plus tard d'un épithélioma amygdalien.

Ainsi, cette affection récessive peut-elle évoquer un syndrome de dysplasie ectodermique congénitale décrit par Touraine en 1959 mais on peut surtout se demander si la récessivité ne donnerait pas naissance à une forme majeure de cette dysplasie cutanée dont l'affection dominante des familles M... et V... serait la forme mineure.

CONCLUSIONS ET RESUME

A partir de 4 cas principes, les hasards de la clinique ont procuré au service lillois de dermatologie la chance de réunir 3 familles dont 44 des 156 membres étaient atteints d'une génodermatose non encore individualisée.

On ne trouve pas de description semblable dans le livre de Costa sur les acrokératoses ni dans celui de Touraine sur l'hérédité en Médecine. Albert Touraine

déclarait lorsque nous lui présentâmes en 1955 et 1959 les 2 premiers cas principes n'avoir jamais vu d'affection semblable.

La symptomatologie fort simple nous incite à proposer la dénomination de GÉNODERMATOSE SCLÉRO-ATRO-

PHIANTE ET KÉRATODERMIQUE DES EXTRÉMITÉS, affection familiale, héréditaire, dominante et autosomale, peut-être localisée sur le chromosome porteur du système sanguin MNSs et dont il faut souligner l'aptitude dégénérative particulière en épithélioma spino-cellulaire.

SUMMARY

The authors report four cases of a hitherto unknown hereditary dermatosis, and have studied during the last ten years three families, 44 out of 156 members of which showed signs of the disease.

Clinically, there is an atrophic fibrosis of the extremities, hypoplasia of the nails, and keratodermia of the palms and soles of the feet.

Prognosis : there is a fairly frequent onset of local malignant degeneration and a high mortality from cancer of the bowel in these families.

Genetically, the disease is transmitted as an autosomal dominant ; the chromosome concerned probably belongs to the MNSs blood group series.

The authors propose the name of scleroatrophic, keratodermic genodermatoses of the extremities commonly giving rise to malignant degeneration.

SUMARIO

A propósito de 4 casos principales, las contingencias de la clínica proporcionaron al servicio de Dermatología de la ciudad de Lila la suerte de poder reunir en un plazo de 10 años tres familias de las que 44 miembros de los 156 que las componían padecían una genodermatosis aun sin individualizar, ofreciendo triple interés :

Clinico : por la asociación de escleroatrofia de las extremidades, hipoplasia ungular y queratodermia palmo-plantar.

Pronóstico : por la aparición bastante frecuente de degeneraciones cancerosas locales y elevada mortalidad por cánceres viscerales en las familias mencionadas.

Genetico : por su transmisión en dominancia regular autosómica y por el hecho de que el cromosoma responsable pudo ser identificado como siendo probablemente el cromosoma portador del sistema sanguíneo MNSs.

Los autores proponen la denominación genodermatosis esclero-atrofante y queratodérmica de extremidades, frecuentemente degenerativa.

ZUSAMMENFASSUNG

In der Folge von vier Erstbeobachtungen hatten die Verfasser dank des klinischen Zufalls das Glück, an der Klinik für Hautkrankheiten zu Lille innerhalb von 10 Jahren 3 Familien zu beobachten, wovon 44 der 156 Mitglieder mit einer noch nicht individualisierten Genodermatose einhergingen, die in dreifacher Sicht interessant ist :

Klinisch : Aufgrund der Vergesellschaftung einer Sklero-Atrophie der Extremitäten, einer unguicularen Hypoplasie und einer palmo-plantaren Keratodermie.

Prognostisch : Aufgrund des ziemlich häufigen Vorkommens von örtlichen, karzinomatosen Entartungen und der erheblichen Sterblichkeit bei diesen Familien infolge viszeraler Karzinome.

Genetisch : Aufgrund der regelmässig dominanten, autosomalen Übertragung der Krankheit und aufgrund des Tatbestandes, dass das verantwortliche Chromosom der Wahrscheinlichkeit nach als das Trägerchromosom des MNSs-Blutsystems identifiziert werden konnte.

Die Verfasser schlagen die Bezeichnung skleroatropische und keratodermale, häufig degenerative Genodermatose vor.

BIBLIOGRAPHIE SOMMAIRE

1. COSTA (O.). — Acroceratoses. Belo Horizonte, Brasil, 1962 (en portugais). 1 vol., 577 pages.
2. DUPERRAT (B.), PRINGUET (R.), MASCARO (J.). — Kérotodermie palmo-plantaire circinée familiale tardive. *Bull. Soc. franç. Derm. Syph.*, 1962, 69, 276-277.
3. FILGUERIA (A. L.). — Case of hereditary palmo-plantar keratoderma (en espagnol). *Ann. Bras. Derm.*, 1965, 40, 86-87.
4. FRANCESCHETTI (A.), SCHNYDER (U. W.). — Versuch einer klinisch-genetischen Klassifikation der hereditären Palmo-plantarkeratosen unter Berücksichtigung assoziierter Symptome. *Dermatologica (Basel)*, 1960, 120, 154-176.
5. GRIMMER (H.). — Akrodermatitis chronica atrophicans (pseudo-sclerodermatische Umwandlung) (en allemand). *Z. Haut- u. Geschl.-Kr.*, 1964, 36, 17-22.
6. GRIN (E.), SALAMON (T.), MILICEVIC (M.). — Palmo-plantar progressive hereditary keratosis with dominant gene. *Acta Klin. Exp. Derm.*, 1962, 214, 378-393.
7. HURIEZ (Cl.), AGACHE (P.), BOMBART (M.), SOUILLART (F.). — Epithéliomas spino-cellulaires sur atrophie cutanée congénitale dans deux familles à morbidité cancéreuse élevée. *Bull. Soc. Franç. Derm. Syph.*, 1963, 70, 24-28.
8. HURIEZ (Cl.), AGACHE (P.), SOUILLART (F.), DUQUESNE (J.-P.). — Scléro-atrophie familiale des extrémités avec dégénérescences spino-cellulaires. *Bull. Soc. franç. Derm. Syph.*, 1963, 70, 743-744.
9. MENNECIER (M.). — La genodermatose scléro-atrophante et kératodermique des extrémités, fréquemment dégénérative. Syndrome d'Huriez, Deminatti, Agache et Mennecrier. *Thèse Lille* (1967).
10. RACE (R. R.), SANGER (R.). — Blood groups and linkage in « Blood groups in man », 1 vol., 290 pages. Blackwell éd., Oxford, pp. 411-432, 1962.
11. SANNICANDRO (F.). — Scleroderma-like, recurrent acrodermatitis with hyperalgesia and osteolysis. *Hautarzt*, 1964, 15, 508-511.
12. TOURAINE (A.). — Kérotodermies palmo-plantaires et acrokératoses. *L'Héritage en Médecine* (Masson éd.), Paris, 1955, pp. 441-453.
13. TOURAINT (A.). — Essai de classification des kératoses congénitales. *Ann. Derm. Syph.*, 1958, 85, 257-266.
14. Institut National de la Statistique (I.N.S.E.E.). Statistiques des causes de décès (année 1962-1963). Imprimerie Nationale, Paris, 1965.
15. HURIEZ (Cl.), DEMINATTI (M.), AGACHE (P.), MENNECIER (M.) — La genodermatose scléro-atrophante et kératodermique des extrémités, fréquemment dégénérative. V^e Congresso Ibero-Latino-Americano, 25 juillet 1967, Barcelone (en espagnol).