

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

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

**M**ALGRÉ 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 régressive 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'alopecie 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 unguéales : 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 spino-cellulaire.

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.

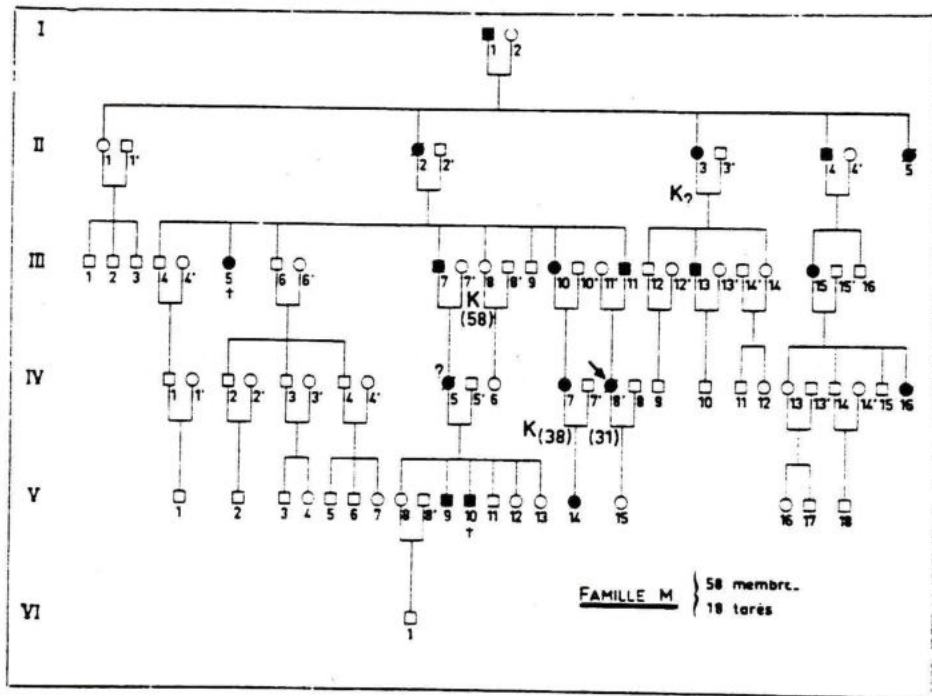


FIG. 1. -- Arbre généalogique.

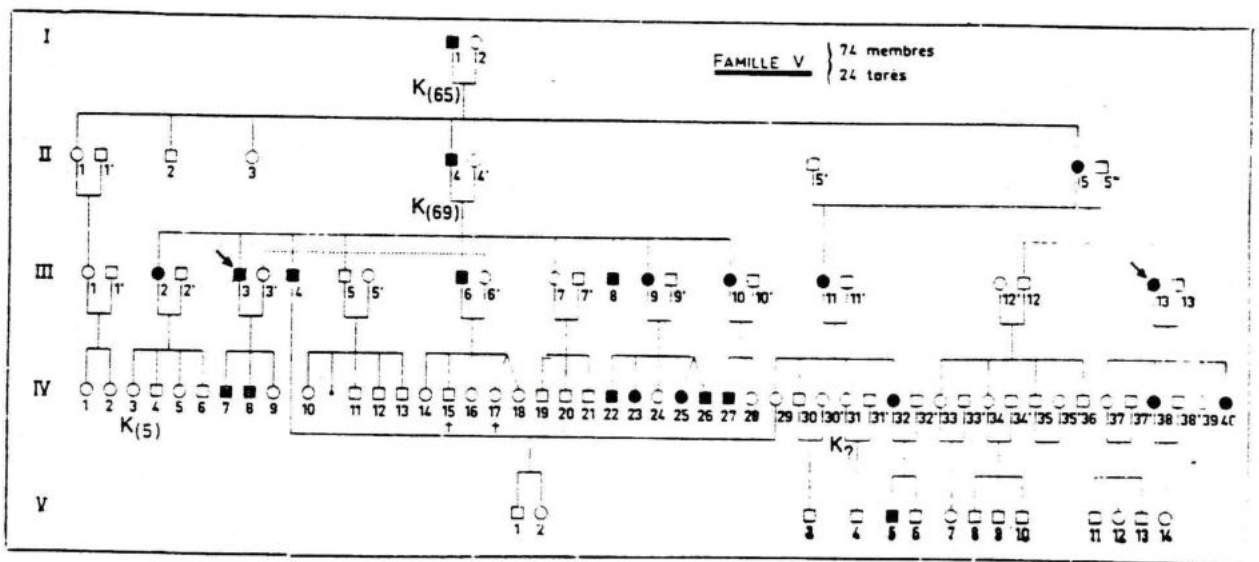


FIG. 2. -- Arbres généalogiques.

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

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 ulcérations.

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 plaques d'atrophie, avec peau érythro-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 érythémateuse, à larges lamelles adhérentes, bien limitée au niveau du poignet. Les plis mammaires sont accusés, parfois pachydermiques. Cette keratose s'accompagne d'une hypohidrose ;

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

— à l'annulaire droit, amputé en 1955 ;



I



II



III



IV



V

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

Fig. II — Kératodermie 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.

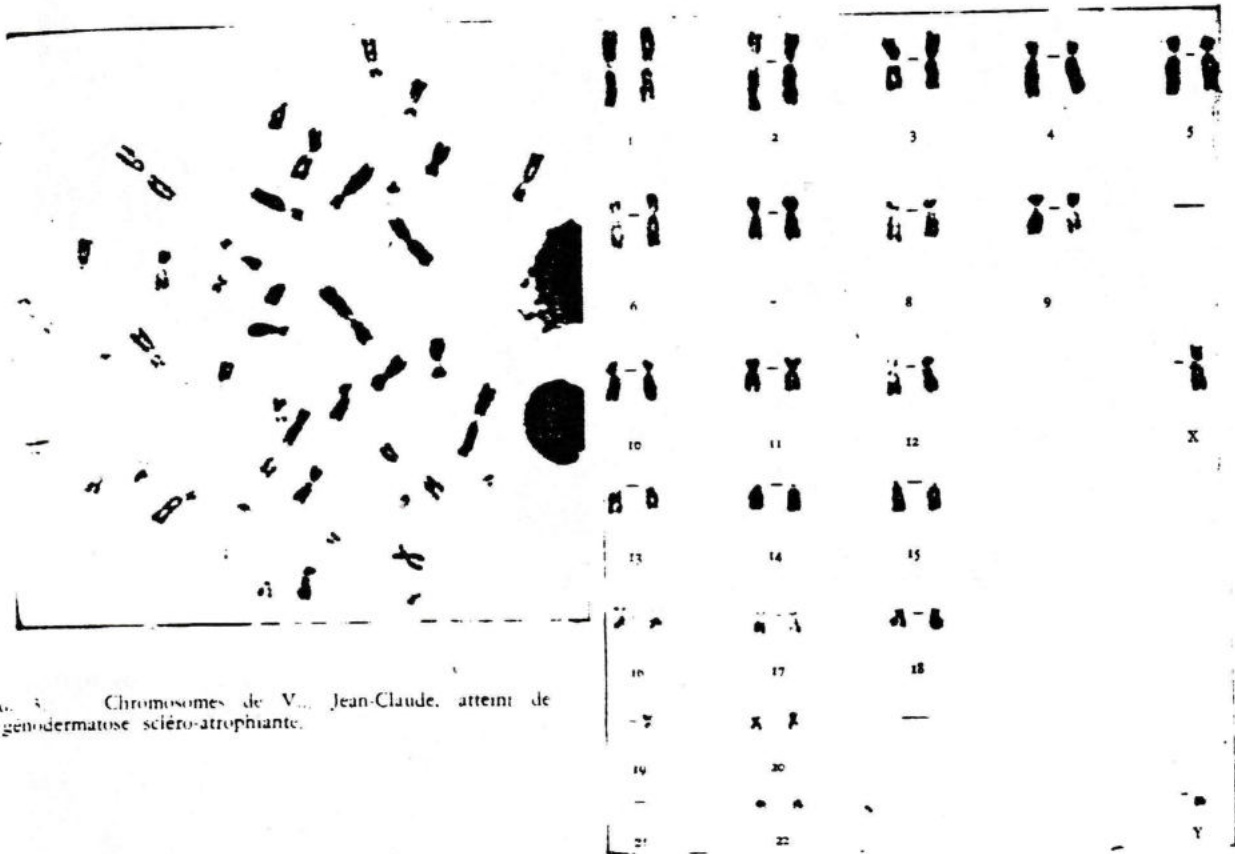


Fig. 3. Chromosomes de V... Jean-Claude, atteint de gènodermatose scléro-atrophiante.

- à la phalange 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 keratose 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'avèrent normaux (fig. 3) (Delmas-Marsalet).

## SYNTHÈSE

### 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 unguéales 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 koïnychie, 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 cutanéomuqueux ni radiologique. Il n'y a pas de modifications capillaires.

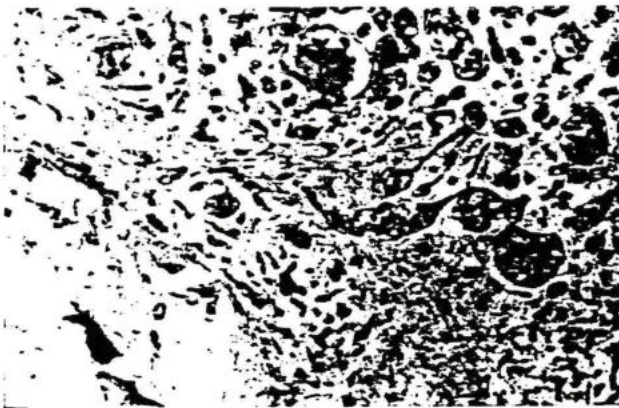
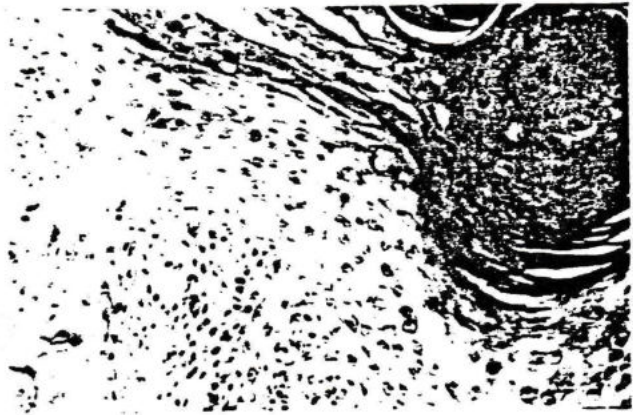
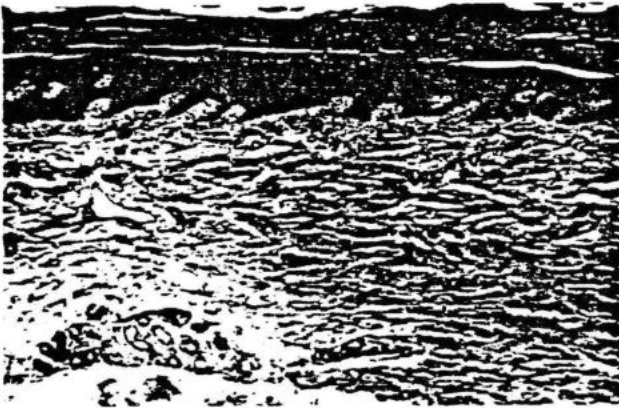


FIG. 4. — *Peau non dégénérée* (face dorsale de l'index). Hyperkératose orthokératosique modérée avec quelques lamelles parakératosiques. Abrasion des bourgeons épidermiques. Sclérose dermique avec infiltrats inflammatoires perivascularaires.

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

FIG. 6. — *Épithélioma infiltrant* (pouce gauche). Amas épithéliomateux de type spino-cellulaire très indifférencié dont l'envahissement atteint les lamelles osseuses de la phalange. 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 gènodermatose 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 gènodermatose 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<sup>re</sup> et de la 3<sup>e</sup> 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 épithéliomateuse 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 *sclérodémie* que cette gènodermatose ressemblait le plus. Cependant, le caractère hérédofamilial, 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-Unna*. Mais cette affection est en règle plus kératosique et surtout ne s'accompagne pas d'aspect sclérodémiforme 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



déclarait lorsque nous lui présentâmes en 1955 et 1959 les 2 premiers cas princéps 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 keratoderma 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 genodermatosis of the extremities commonly giving rise to malignant degeneration.

#### SUMARIO

A proposito de 4 casos princéps, las contingencias de la clinica propocionaron al servicio de Dermatologia de la ciudad de Lille la suerte de poder reunir en un plazo de 10 años tres familias de las que 44 miembros de los 156 que las componian padecian una genodermatosis aun sin individualizar, ofreciendo triple interes :

Clinico : por la asociación de escleroatrofia de las extremidades, hipoplasia ungular y queratoderma palmoplantar.

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

Genético : por su transmisión en dominancia regular autosomal 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 escleroatrofiante 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 interessenswert 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, karzinomatösen Entartungen und der erheblichen Sterblichkeit bei diesen Familien infolge viszeraler Karzinome.

Genetisch : Aufgrund der regelmässig dominanter, 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.). — Acrokeratoses. Belo Horizonte, Brasil, 1962 (en portugais). 1 vol., 577 pages.
2. DUPERRAT (B.), PRINGUET (R.), MASCARO (J.). — Kératodermie palmo-plantaire circonée familiale tardive. *Bull. Soc. franç. Derm. Syph.*, 1962, 69, 276-277.
3. FILGUERIA (A. L.). — Case of hereditary palmo-plantar keratoderma (en espagnol). *Ann. Brasil 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-sklerodermatitische Umwandlung) (en allemand). *Z. Haut- u. Geschl.-Kr.*, 1964, 36, 17-22.
6. GRIN (E.), SALAMON (T.), MILICEVIC (M.). — Palmo-plantar progressive hereditary with dominant gene. *Arch. Klin. Exp. Derm.*, 1962, 214, 378-395.
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 génodermatose scléro-atrophiante et kératodermique des extrémités, fréquemment dégénérative. Syndrome d'Huriez, Deminatti, Agache et Mennequier. *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. 411-452, 1962.
11. SANNICANDRO (F.). — Scleroderma-like, recurrent acrodermatitis with hyperalgesia and osteolysis. *Hautarzt*, 1964, 15, 508-511.
12. TOURAINE (A.). — Kératodermies palmo-plantaires et acrokeratoses. *L'Hérédité en Médecine* (Masson éd.), Paris, 1955, pp. 441-455.
13. TOURAINE (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 génodermatose scléro-atrophiante et kératodermique des extrémités, fréquemment dégénérative. V<sup>e</sup> Congresso Ibero-Latino-Americano, 25 juillet 1967, Barcelone (en espagnol).