

# Maladies à expression cutanée et digestive

# Plan:

- I- Maladie de Degos
- II- Pseudoxanthome élastique
- III- Maladie de Rendu-Osler
- IV- Syndrome du « blue rubber bleb naevus »
- V- Bibliographie

# I. Maladie de Degos ou papulose atrophiante

## 1. Définition

**Vasculite thrombosante** des petits vaisseaux responsable de nombreux micro-infarctus :

- de la **peau**
- du **tube digestif**
- du **système nerveux central** (20% des cas)
- d'autres organes plus rarement

## 2. Épidémiologie

- Très **rare** (moins de 200 cas décrits)
- Cause inconnue
- Adultes jeunes entre 20 et 50 ans ++ ( description également de cas pédiatrique)
- Sporadique pour la majorité des cas

2 formes :

**Bénigne** : cutanée pure

**Maligne** : systémique → **pronostic redoutable car pas de traitement**

### 3. Clinique

- Lésions cutanées

**Toujours présentes, souvent révélatrices**

Papules érythémateuses non prurigineuses, cerclées par un fin liseré télangiectasique dont la surface devient rapidement atrophique et de teinte blanchâtre et porcelainée, d'environ 0,5 à 1 cm de diamètre ([figure 1](#))

Nombres très variables, d'âge différent du fait de **l'évolution par poussée**

Siègent essentiellement sur le tronc et les membres supérieurs



**Réaliser systématiquement un bilan auto-immun et de thrombophilie devant des lésions cutanées évocatrices**

Parfois présence d'Ac anti-phospholipides

**La probabilité de ne pas évoluer vers une forme maligne est de 70% au diagnostic et est de 97% à 7 ans**



**A**



**B**

**Figure 1.** Maladie de Degos

A : Multiples lésions cutanées d'âge différents sur le tronc B : Papule avec centre atrophique blanchâtre et erythème annulaire périphérique

- **Atteintes digestives**

- Présentes dans 70% des formes malignes
- Apparaissent rapidement (1 à 7 ans) **après la survenue des lésions cutanées**
- **Manifestations non spécifiques** : diarrhées, vomissements, malabsorption, perforation intestinale
- Endoscopie : lésions blanchâtres identiques à celles présentes sur la peau, correspondant à des infarctus intestins grêle ++ mais aussi d'autres organes abdominaux

- **Atteinte neurologique**

Apparaît après les signes cutanés

- Infarctus cérébraux multiples
- Thromboses des sinus veineux
- Hématomes sous-duraux

## 4. Traitement

Nombreux traitements essayés mais **non efficaces** :

- Antithrombotiques, fibrinolytiques, héparines
- Corticoïdes, azathioprine
- Stanazolol
- Echanges plasmatiques

Récemment bons résultats avec :

- **Corticoïdes + Ig**
- **Eculizumab** (inhibiteur de la voie terminale du complément qui se lie de manière spécifique à la molécule C5) chez des patients avec forme sévère

# III. Pseudoxanthome élastique (PXE)

## 1. Définition

- **Maladie métabolique** avec atteinte secondaire du tissu élastique, atteignant principalement la peau, la rétine et les artères de moyens et petits calibres
- Caractérisée par la minéralisation et la fragmentation des fibres élastiques (**élastorrhexie**)

## 2. Épidémiologie

- Rare (1/25 000 naissances)
- **Autosomique récessive**, mutation du gène **ABCC6**

## 3. Evolution

**Pronostic vital conditionné par les atteintes vasculaires** responsables d'accidents vasculaires ischémiques

### 3. Clinique

- **Lésion cutanée**

- Font souvent le diagnostic
- Apparaissent au cours de la **deuxième décennie**
- Papules jaunâtres de 1 à 3 mm de diamètre, parfois disposées en « placards » prenant un « aspect de peau de poulet » (mieux visible lorsque peau est étirée) (Figure 2 et 3)
- Siègent de façon symétrique dans les **zones de flexion** (faces latérales du cou, plis axillaires, inguinaux, des coudes..) et la **région péri-ombilicale**
- Atteinte de la muqueuse orale fréquente (papule jaunâtre de la face interne de la lèvre inférieur) : oriente le diagnostic (diagnostic différentiel avec photo vieillissement).

**Biopsie cutanée** : permet de faire le diagnostic

→ dystrophie des fibres élastiques : fragmentées, pelotonnées et calcifiées (Figure 5)



**Figure 2.** Différentes présentation de pseudoxanthomes élastiques du cou



**Figure 3.** Pseudoxanthome élastique axillaire

- **Lésions ophtalmiques**

→ réaliser un fond d'œil chez le sujet atteint et tous les membres de sa famille

- Stries angioïdes constantes et quasi pathognomoniques (Figure 4)
- Possible développement de néovaisseaux responsables d'un **syndrome maculaire par saignements**

- **Lésions vasculaires**

Responsables d'accidents vasculaires ischémiques ou hémorragiques → **RARE mais mise en jeu du pronostic vital**

- angor d'effort
- artériopathies des membres inférieurs (jusqu'à 30% des cas selon les séries)
- accident vasculaire cérébral
- hémorragies digestives : imprévisibles et récidivantes surviennent dans l'adolescence et chez l'adulte jeune

- **Existence de formes incomplètes:**

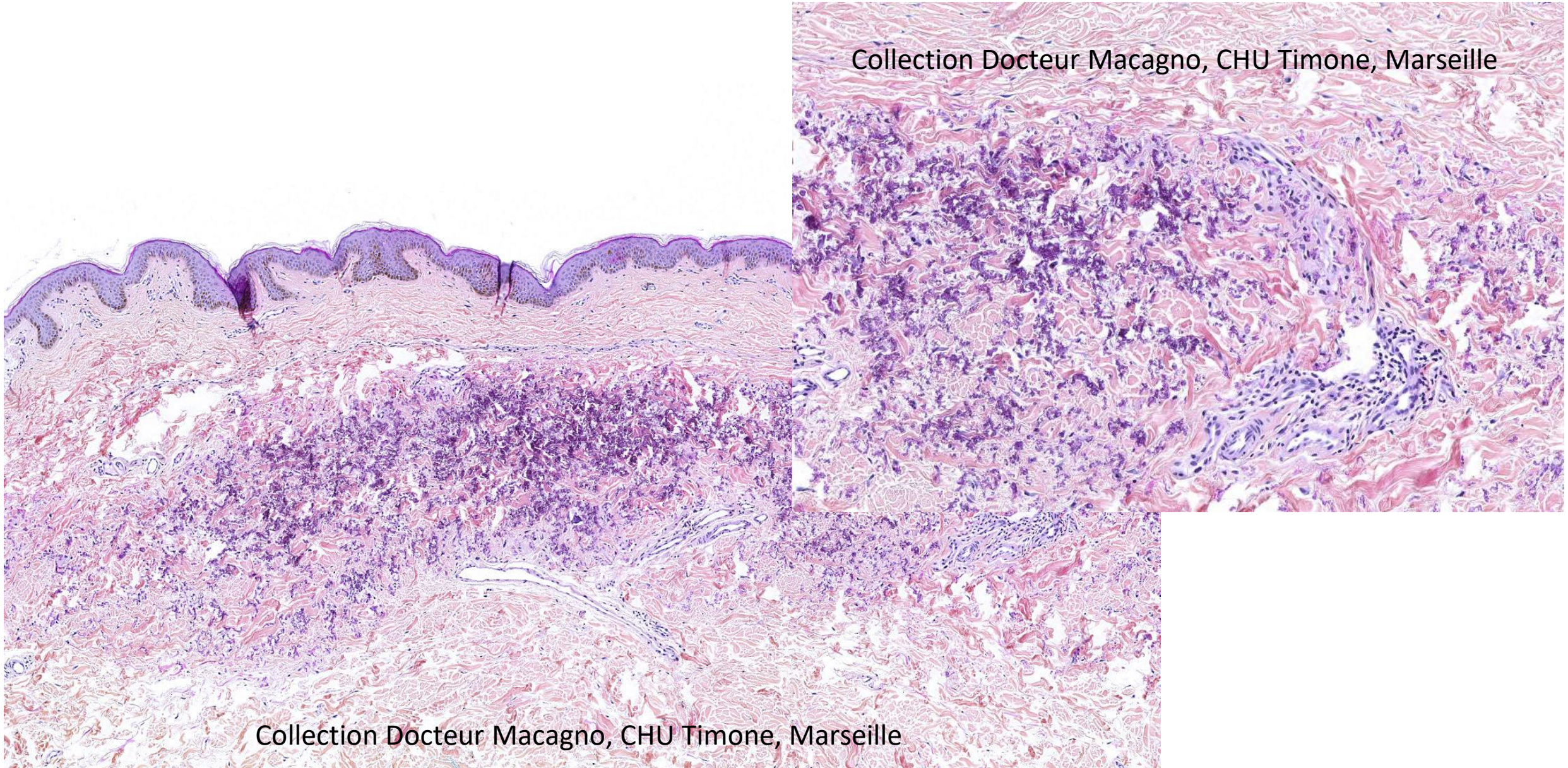
artérielles ou cutanées pures parfois associées à des tries angioïdes

## 4. Diagnostic

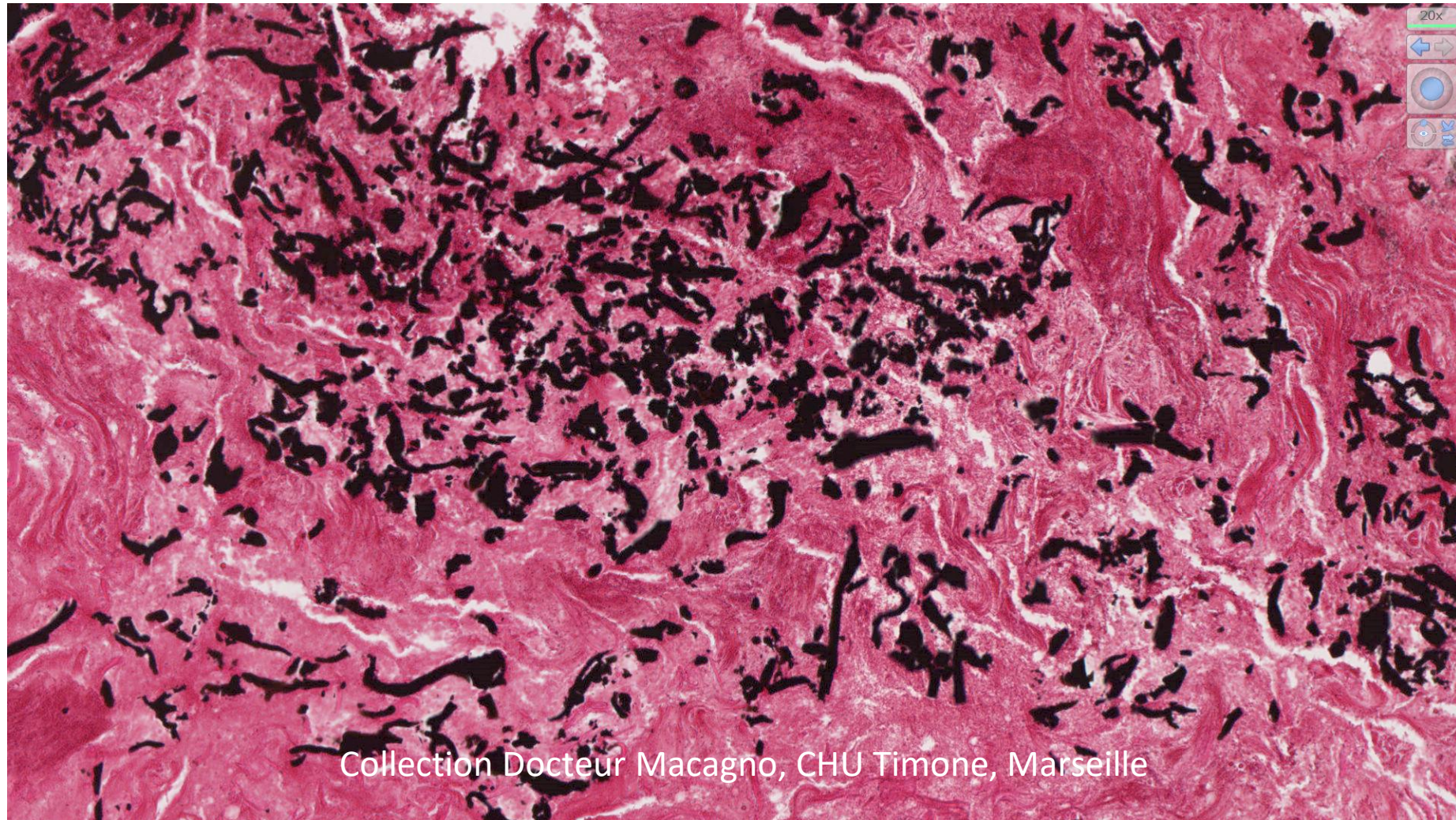
- Lésions cutanées typiques
- Histologie cutanée typique
- Stries angioïdes au fond d'œil



**Figure 4.** Stries angioïdes repérées par les flèches



**Figure 5 A.** Histologie cutanée PXE : fragmentation et calcifications des fibres élastiques dermiques.  
Grossissement X 5 et X20, coloration HPS



Collection Docteur Macagno, CHU Timone, Marseille

**Figure 5 B.** Histologie cutanée PXE : fragmentation et calcifications des fibres élastiques dermiques. Grossissement X20, coloration van Kossa

## 5. Diagnostics différentiels

- **Maladies génétiques**

- PXE variant :

- Mutation du gène GGCX, défaut de coagulation vitamino K dépendant

- Phénotype de cutis laxa, atteinte vasculaire et oculaire moins sévères que dans le PXE classique

- Thalassémie bêta: un phénotype de PXE est retrouvé chez ces malades

- Calcification artérielle généralisée infantile (GACI)

- Mutation du gène ENPP1

- décès avant l'âge de 1 ans

- **PXE exogènes**

- Situation exceptionnelle

- Fibres élastiques du derme sont altérées par une substance chimique (salpêtre, sel de déneigement) et fixent le calcium comme celles du PXE classique

- **Signes de sénescence ou photo sénescence**

- Élastolyse acquise du derme papillaire : disparition complète du réseau élastique du derme papillaire

- Elastose actinique de la peau citréine du cou : papules jaunâtres disposées en lignes sur une peau flasque

## 6. Prise en charge

- Pas de traitement spécifique
  - Dépistages des complications
    - Ophtalmiques
    - Cardio-vasculaires
  - Contre indication à la prise d'AINS : risque de saignements digestifs
  - Eviter les sports de contact du fait de l'atteinte oculaire
  - Dépistage familial
- Suivi spécifique multidisciplinaire

# IV. Maladie de Rendu-Osler

## 1. Épidémiologie

- Transmission **autosomique dominante**, expressivité variable
- Prévalence entre 1/5000 et 1/8000
- **Au moins 3 mutations possibles**
  - ENG (endogline) pour le type I
  - ACVRL1 pour le type II
  - MADH4 pour le type syndromique associé à une polypose colique
- Entraînant une **hyperprolifération endothéliale** responsable d'une fragilité vasculaire qui peut atteindre tous les vaisseaux et entraîner la formation d'anévrismes et de malformations artérioveineuses

## 2. Évolution

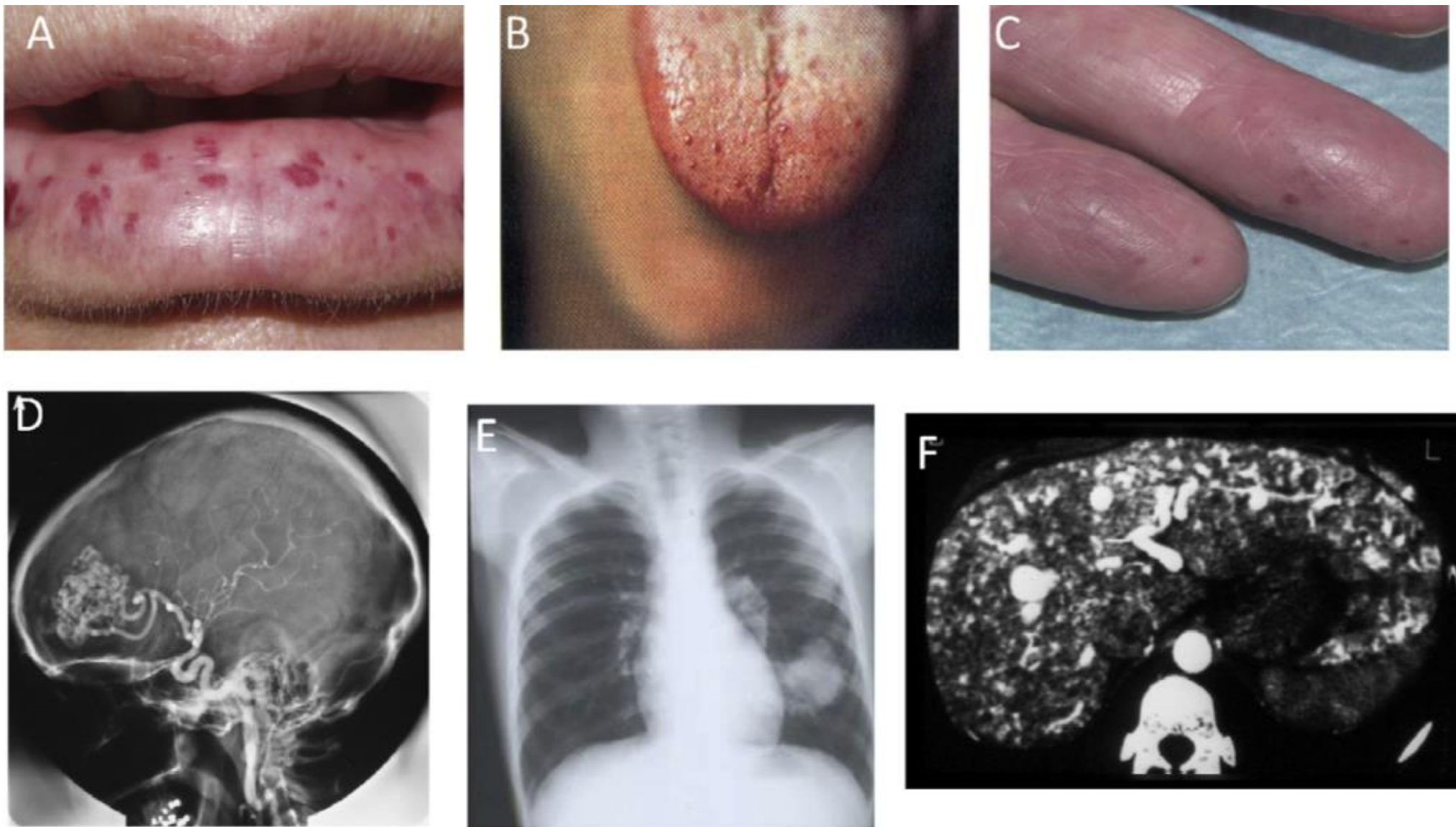
- **Bénigne pour le plus souvent**
- Complications liées aux fistules artérioveineuses viscérales (pulmonaires, hépatiques, cérébrales) peu fréquentes

### 3. Clinique

- Révélation dans l'enfance par des **épistaxis spontanées récidivantes**
- **Télangiectasies** cutanées d'apparitions plus tardives et prédominant sur le visage, les lèvres, la muqueuse buccale, nasale et les doigts ([Figure 6](#))

#### Complications

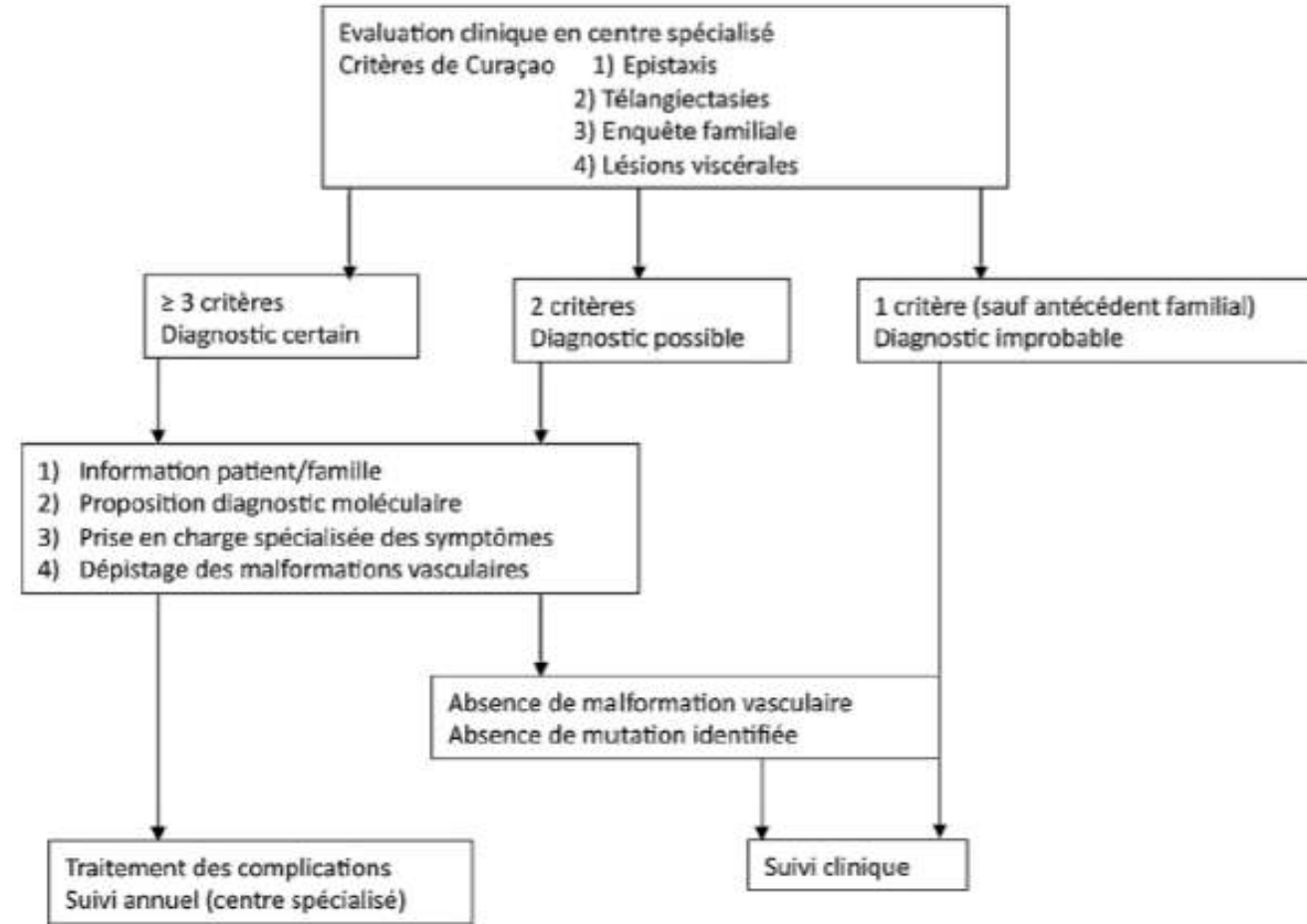
- **fistules artério veineuses viscérales** (hépatique, pulmonaires neurologique centrales et digestives) responsables de shunt et de saignements
- **Anémie ferriprive** (chez 50% des malades) : due aux épistaxis répétés ou saignements occultes digestifs provenant des **télangiectasies digestives** (chez 50% des malades, estomac et duodénum ++)



**Figure 6.** Manifestations cutanée-muqueuses (A, B, C) et viscérales (D, E, F) de la maladie de Rendu-Osler.

## 4. Diagnostic

- **2 critères** parmi les suivants:
  - Épistaxis récurrentes
  - Télangiectasies cutanéomuqueuses
  - Histoire familiale
  - Malformations artérioveineuses (MAV) viscérales compatibles
- Dépistage des malformations par **échographie +/- TDM thoracique et cérébral**
- Un **diagnostic moléculaire** doit être proposé



Diagnostic et prise en charge : arbre décisionnel.

## 5. Traitement

### Symptomatique et préventif

- Laser, électro coagulation ou sclérose des lésions superficielles
- Embolisation ou exérèse chirurgicales des MAV
- Transfusions
- Supplémentation martiale
- **BEVACIZUMAB** ( anticorps anti-VEGF) pour la réduction des épistaxis réfractaires

# V. Syndrome du « blue rubber bleb naevus » = Syndrome de Bean

## 1. Épidémiologie

- Angiomatose veineuse cutané-digestive responsable de saignements et d'anémie, mais aussi localisations polyviscérales
- Rare
- **Sporadique le plus souvent** ou transmission autosomique dominante (200 cas dans la littérature)

## 2. Clinique

- **Lésions cutanées**
  - Présentes à la naissance ou apparition dans l'adolescence
  - Lésions cutanées bleuâtres, saillantes, dépressibles et de consistance élastique ressemblant à des **tétines de caoutchouc**, de 0,5 à 3 cm de diamètre, indolores ou sensibles spontanément ou à la pression (Figures 7, 8 et 9)
  - Nombres variables et **tendance à se multiplier au cours de la vie**
  - Localisations : sur la **peau et les muqueuses buccales ou génitales**



**Figure 7.** Syndrome du Blue rubber bleb naevus



Collection Professeur BERBIS, CHU Nord Marseille

**Figure 8.** Syndrome du Blue rubber bleb naevus



Collection Professeur BERBIS, CHU Nord Marseille

**Figure 9.** Syndrome du Blue rubber bleb naevus

- **Localisation digestive**

- Fait la **gravité** de ce syndrome
- **Quasi constantes**, aucune corrélation avec le nombre de lésions cutanées
- Peuvent siéger sur l'ensemble du tractus digestif
- Souvent asymptomatiques ou **invagination intestinale, hémorragies aigües ou occultes**

→ Recherche systématique par **endoscopie et vidéo capsule**

→ **NFS élément de surveillance essentiel** (dépiste anémie)

- **Autres localisations**

**Exceptionnelles**, engagent le pronostic vital

Hépatiques, cérébrales, cardiaque, génito-urinaires, oculaire, osseuse...

### 3. Traitement : préventif et symptomatique

#### Traitements locaux :

- Photo-coagulation
- Laser
- Sclérothérapie
- Chirurgie

→ **Prise en charge multidisciplinaire** en fonction des localisations des malformations veineuses

#### Traitements systémiques essayés :

- Somatostatine
- **Sirolimus : prometteur**
- Corticoïdes
- Interféron
- Immunoglobulines
- Vincristine

# VI. Bibliographie

- Theodoridis A, Konstantinidou A, Makrantonaki E, Zouboulis CC. Malignant and benign forms of atrophic papulosis (Köhlmeier-Degos disease): systemic involvement determines the prognosis. *Br J Dermatol.* janv 2014;170(1):110-5.
- Theodoridis A, Makrantonaki E, Zouboulis CC. Malignant atrophic papulosis (Köhlmeier-Degos disease) - A review. *Orphanet J Rare Dis.* 14 janv 2013;8:10.
- Hu P, Mao Z, Liu C, Hu X, Kang H, Zhou F. Malignant atrophic papulosis with motor aphasia and intestinal perforation: A case report and review of published works. *J Dermatol.* juin 2018;45(6):723-6.
- Guo Y-F, Pan W-H, Cheng R-H, Yu H, Liao W-Q, Yao Z-R. Successful treatment of neurological malignant atrophic papulosis in child by corticosteroid combined with intravenous immunoglobulin. *CNS Neurosci Ther.* janv 2014;20(1):88-91.
- Magro CM, Wang X, Garrett-Bakelman F, Laurence J, Shapiro LS, DeSancho MT. The effects of Eculizumab on the pathology of malignant atrophic papulosis. *Orphanet J Rare Dis.* 26 nov 2013;8:185.
- Mareschal A, Razanamahery J, Aubin F. Malignant Atrophic Papulosis. *JAMA Dermatol.* 1 févr 2020;156(2):204-204.
- D'Marco L, Soto C, Dapena F. Pseudoxanthoma Elasticum and Cardiorenal Disease: A Case Report. *Eur J Case Rep Intern Med.* 2020;7(1):001260.
- Laube S, Moss C. Pseudoxanthoma elasticum. *Arch Dis Child.* juill 2005;90(7):754-6.
- Sabater-Marco V, Sanz-Motilva V, Botella-Estrada R. Pseudoxanthoma Elasticum-Like Papular Eruption. *Am J Dermatopathol.* juin 2017;39(6):e73-4.
- Leftheriotis G, Kauffenstein G, Hamel JF, Abraham P, Le Saux O, Willoteaux S, et al. The contribution of arterial calcification to peripheral arterial disease in pseudoxanthoma elasticum. *PLoS ONE.* 2014;9(5):e96003.
- Plomp AS, Toonstra J, Bergen AAB, van Dijk MR, de Jong PTVM. Proposal for updating the pseudoxanthoma elasticum classification system and a review of the clinical findings. *Am J Med Genet A.* avr 2010;152A(4):1049-58.
- Thrash B, Patel M, Shah KR, Boland CR, Menter A. Cutaneous manifestations of gastrointestinal disease. *J Am Acad Dermatol.* févr 2013;68(2):211.e1-211.e33.

- HAS. Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) Maladie de Rendu-Osler. 2018. [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_875183/fr/maladie-de-rendu-osler](https://www.has-sante.fr/jcms/c_875183/fr/maladie-de-rendu-osler)
- Kini SD, Yiu DW, Weisberg RA, Davila JF, Chelius DC. Bevacizumab as Treatment for Epistaxis in Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia: A Literature Review. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* mai 2019;128(5):467-71.
- Grigg C, Anderson D, Earnshaw J. Diagnosis and Treatment of Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia. *Ochsner J.* 2017;17(2):157-61.
- Robert F, Desroches-Castan A, Bailly S, Dupuis-Girod S, Feige J-J. Future treatments for hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Orphanet J Rare Dis.* 7 janv 2020;15(1):4.
- Duffau P, Lazarro E, Viallard J-F. [Hereditary hemorrhagic telangiectasia]. *Rev Med Interne.* janv 2014;35(1):21-7.
- Tang X, Gao J, Yang X, Guo X. A 10-year delayed diagnosis of blue rubber bleb nevus syndrome characterized by refractory iron-deficiency anemia: A case report and literature review. *Medicine (Baltimore).* juin 2018;97(22):e10873.
- Baigrie D, An IC. Blue Rubber Bleb Nevus Syndrome. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 [cité 8 avr 2020]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK541085/>
- Kaddioui Z, Hali F, El Fetoiki FZ, Chiheb S. Blue rubber bleb nevus syndrome : un nouveau cas traité par sirolimus. *Ann Dermatol Vénéréol.* 1 mai 2018;145(4, Supplement):A21-2.
- Zhang B, Li L, Zhang N, Zhao M, Liu Y, Wei L, et al. Efficacy and safety of sirolimus in the treatment of blue rubber bleb naevus syndrome in paediatric patients. *Clin Exp Dermatol.* janv 2020;45(1):79-85.
- Kumei T, Toya Y, Shiohata T, Kakuta F, Yanai S, Kawasaki K, et al. Gastrointestinal: Endoscopic injection sclerotherapy for duodenal vascular malformation in blue rubber bleb nevus syndrome. *J Gastroenterol Hepatol.* 2019;34(6):963.