

MANIFESTATIONS DERMATOLOGIQUES DES
SYNDROMES PARANÉOPLASIQUES

DÉSORDRES MUSCULO-SQUELETTIQUES
ET
DÉSORDRES VÉSICULO BULLEUX

MANIFESTATIONS DERMATOLOGIQUES DES SP DÉSORDRES MUSCULO-SQUELETTIQUES

I) Dermatomyosite (DM)

Clinique riche et variée : E-learning dédié sur la dermatomyosite

Syndrome paranéoplasique fréquent : 20-30%

- Grande diversité des tumeurs observées, avec prédominance :
 - Chez la **femme** : **cancers gynécologiques** (mammaires, utérins et ovariens)
 - Chez l'**homme** : **cancers bronchiques**, prostatiques et digestifs
- Délais survenue
 - La **DM précède l'apparition du cancer** dans environ 70% des cas (Souvent <1 an)
 - **Risque accru de cancer persiste au moins 5 ans** après la découverte de la DM
- Evolution : **Pas de parallèle évolutif avec la néoplasie associée** = pas un authentique syndrome paranéoplasique

MANIFESTATIONS DERMATOLOGIQUES DES SP DÉSORDRES MUSCULO-SQUELETTIQUES

1) Dermatomyosite (DM)

Facteur de risque d'association DM et néoplasie :

- âge supérieur à 50 ans
- Les anticorps anti TIF1gamma et NXP2



Impose dans ces groupes de réaliser en plus du bilan standard aux DM :
FOGD et coloscopie + TEP TDM

- Autre :
 - Nécrose cutanée ou vasculite leucocytoclasique cutanée à la biopsie
 - Prurit en particulier chez un sujet âgé

Aucun consensus concernant l'ampleur et la périodicité du bilan à réaliser

Le PNDS (2016) propose :

- **Examen clinique complet (dont touchers pelvien et dépistage)**
- **TDM TAP + calcémie + Électrophorèse des protéines plasmatiques**
- **+ TEP TDM et endoscopie si facteur de risque**

FICHES RÉSUMÉS : DERMATOMYOSITE 2nd partie du E Learning



MANIFESTATIONS DERMATOLOGIQUES DES SP DÉSORDRES MUSCULO-SQUELETTIQUES

2) Réticulohistiocytose multicentrique

Affection rare touche plus fréquemment la femme de plus de 50 ans

Famille des histiocytoses non Langerhansiennes avec prolifération de cellules dendrocytiques dermiques

Cliniquement :

- **nodules rougeâtres**, à surface lisse, siégeant avec prédilection :
 - sur le **dos des doigts** (zones juxta-articulaires)
 - **autour des ongles : signe du collier de corail** “coral bead”
 - **sur le visage (nez, lèvres, oreilles).**
- Une **atteinte muqueuse** est parfois associée.
- **Associé à une polyarthrite séronégative destructrice** des articulations interphalangiennes et des grosses articulations.

Histologiquement : **Derme envahi par des histiocytes** issus de la lignée monocytaire-macrophagique (CD45+ CD68+ en immunohistochimie)



Signe du collier de corail avec disposition des nodules au pourtour de l'ongle dans le cadre d'une réticulohistiocytose multicentrique

Sarkar S et al. "Coral bead sign" in Multicentric Reticulohistiocytosis. Int J Dermatol. 2020 Jun;59(6):e203-e204.

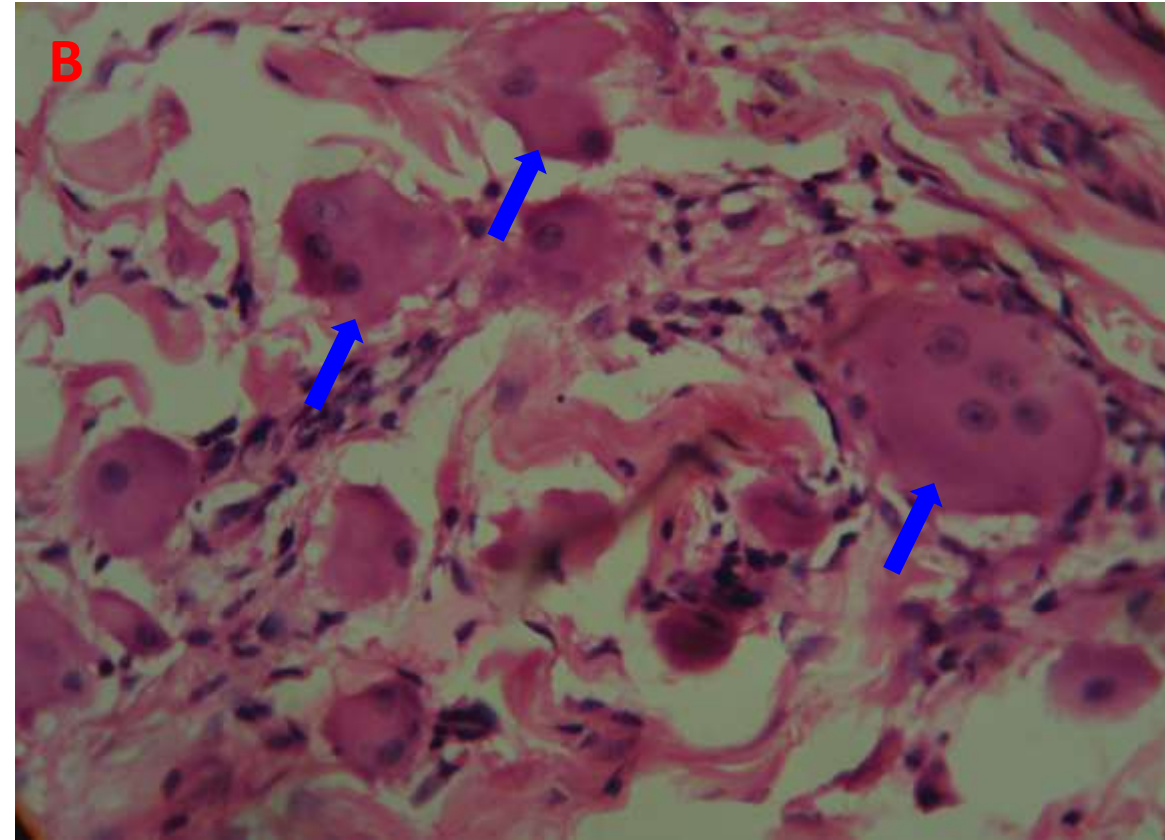
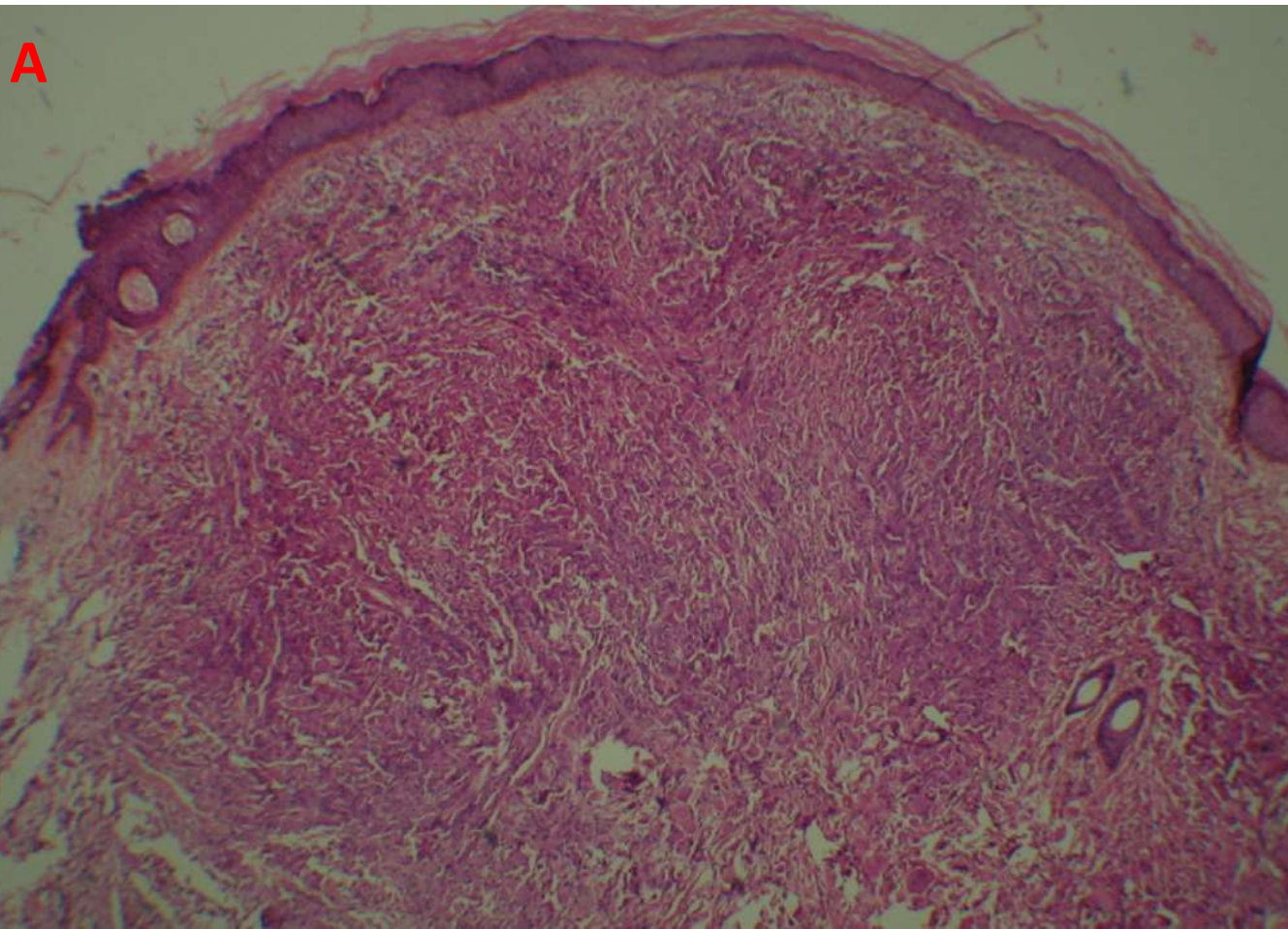


Polyarthrite destructive avec déformation en flexion des articulations inter phalangiennes chez un patient atteint de réticulohistiocytose multicentrique

Kaul A et al. Multicentric reticulohistiocytosis. Indian J Dermatol Venereol Leprol. 2010 Jul-Aug;76(4):404-7.



Nodules rouges, lisses en le long de la face externe des avants bras et du cou (péri articulaire) et de l'abdomen chez un patient atteint de réticulohistiocytose multicentrique



Biopsie cutanée dans le cadre d'une réticulohistiocytose multicentrique

A) Infiltration diffuse du derme par des histiocytes (HES $\times 40$).

A) A plus fort grossissement, on retrouve une infiltration dermique par des cellules géantes multinucléées (marquées par des flèches bleues) présentant un cytoplasme éosinophile amorphe, en "verre dépoli" (HES $\times 400$).

MANIFESTATIONS DERMATOLOGIQUES DES SP DÉSORDRES MUSCULO-SQUELETTIQUES

2) Réticulohistiocytose multicentrique

Syndrome paranéoplasique fréquent : 25% des cas

- **Association à hémopathies, carcinomes mammaires et gastriques.**
Mais l'évolution parallèle de ces cancers à la néoplasie est inconstante

Traitement :

- **En premier lieu traitement de la néoplasie**
- Traitement des formes non associées au cancer : non standardisé
 - Corticothérapie générale
 - Immunosuppresseurs (azathioprine, méthotrexate, cyclophosphamide).
 - Plus récemment, quelques case reports de traitement par anti TNF alpha, anti JAK

MANIFESTATIONS DERMATOLOGIQUES DES SP

DÉSORDRES MUSCULO-SQUELETTIQUES

3) Fasciite palmaire et arthrite

Touche dans environ trois cas sur quatre la femme, âgée de plus de 55 ans.

Cliniquement:

- Atteinte des **mains** caractéristique, **constante et bilatérale** :
 - Débute par une **raideur** matinale
 - Puis apparition d'un **oedème et un épaissement du fascia**, parfois nodulaire
 - Responsable d'une induration et d'une rétraction en **flexion irréductible des doigts**
- Association à une arthrite métacarpophalangienne évoluant vers une **capsulite rétractile** aggravant la **déformation en griffe de la main**.
- Une atteinte similaire plantaire est notée dans près de 25% des cas.

D'autres articulations avec capsulite rétractile peuvent être touchées : épaules, genoux, hanches.



Épaississement et oedème des fascias palmaires associés à un flessus des articulations métacarpo phalangiennes chez une patiente présentant une fasciite palmaire associée à un cancer de vessie

MANIFESTATIONS DERMATOLOGIQUES DES SP

DÉSORDRES MUSCULO-SQUELETTIQUES

3) Fasciite palmaire et arthrite

Paraclinique :

- Imageries :
 - Les radiographies mettent en évidence une **déminéralisation osseuse** modérée.
 - La scintigraphie atteste l'existence de **foyers hyperfixants**.

Syndrome paranéoplasique constant :

- Néoplasies principales : adénocarcinome de l'**ovaire** (41 %) et du **pancréas** (14 %).
- Pronostic **péjoratif** : **découverte de la néoplasie souvent au stade métastatique**.



Evolution radiographique des mains dans le cadre d'une fasciite palmaire

(a) : radiographie initiale des mains : Lyse des deuxième et troisième articulations interphalangiennes distales prédominant à droite

(b) : trois ans plus tard, aggravation de la contracture de flexion des doigts et destruction articulaire, impliquant les articulations interphalangiennes proximales et distales ainsi que le processus styloïde ulnaire.

A noter : Pas de calcifications sous-cutanée (CREST syndrome) ou d'érosions (polyarthrite rhumatoïde)

MANIFESTATIONS DERMATOLOGIQUES DES SP

DÉSORDRES MUSCULO-SQUELETTIQUES

3) Fasciite palmaire et arthrite

Le diagnostic différentiel se pose avec :

- Autres atteintes rhumatologiques (sclérodermie systémique/polyarthrite rhumatoïde/...) mais
 - Syndrome de Raynaud
 - Modifications capillaroscopiques
 - Calcifications sous cutanées
 - Anomalies immunologiques (autoanticorps)
- Les algodystrophies diffuses :
 - Peuvent aussi s'associer à des néoplasies
 - Moins sévère et diffus que la fasciite palmaire



Caractère individualisé de la fasciite palmaire par rapport aux algodystrophies diffuses ?

Traitements symptomatiques décevants :

- **Corticoïdes et anti inflammatoire non stéroïdien**, autres (méthotrexate, sulfasalazine, hydroxychloroquine, d pénicillamine, adalimumab, ...)

MANIFESTATIONS DERMATOLOGIQUES DES SP

DÉSORDRES MUSCULO-SQUELETTIQUES

4) Ostéoarthropathie hypertrophiante pneumique (OAH)

Maladie rare, avec prédominance chez l'homme de plus de 50 ans
L'OAH de Bamberger-Pierre Marie se caractérise par :

- Une **hypertrophie des extrémités**
- Un **hippocratisme digital** :
 - **déformation des ongles**, en aspect bombé, en « **verre de montre** »,
 - Associé à une hypertrophie des parties molles des phalanges distales
 - associé inconstamment à une cyanose
- Des **manifestations articulaires et osseuses** :
 - Signes d'inflammation locale
 - Intéressant les grosses articulations et les membres inférieurs avec prédilection.
- Une gynécomastie est souvent associée (10 %).



Hippocratism digital marqué avec aspect des extrémités en “baguette de tambour”, ongles bombés “en verre de montre”

Anoop TM, George KC. Images in clinical medicine. Differential clubbing and cyanosis. N Engl J Med. 2011 Feb 17;364(7):666

MANIFESTATIONS DERMATOLOGIQUES DES SP DÉSORDRES MUSCULO-SQUELETTIQUES

4) Ostéoarthropathie hypertrophiante pneumique

Syndrome paranéoplasique (quasi) constant (90%)

- Association aux carcinomes **bronchiques et mésothéliomes pleuraux.**
- L'OAH peut également s'observer au cours d'affections :
 - Digestives : (ex Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin)
 - Cardiologiques-pulmonaire (mucoviscidose, tuberculose, malformation cardiaque)
 - Hépatiques (cirrhose biliaire primitive)

Traitement symptomatique des douleurs articulaires ou osseuses:

- **Anti-inflammatoires** ou colchicine en 1ère ligne
- **Octréotide** (analogue de la somatostatine), **bisphosphonates**, **radiothérapie** en 2nde ligne

MANIFESTATIONS DERMATOLOGIQUES DES SP DÉSORDRES VÉSICULO-BULLEUX

I) Pemphigus paranéoplasiques (PPN)

Syndrome paranéoplasique rare (environ 500 cas rapportés) :

- **Adulte de plus de 50 ans** (mais cas pédiatriques rapportés) ; Sex ratio 2 hommes / 1 femme
- **Association significative avec le groupage HLA DRB1 03.**

Cliniquement, le PPN peut être caractérisé par son **polymorphisme des lésions évocatrices** :

- De pemphigus
- De réaction chronique chronique du greffon contre l'hôte
- De pemphigoïde bulleuse
- De lichen plan
- D'érythème polymorphe
- Etc ...

MANIFESTATIONS DERMATOLOGIQUES DES SP

DÉSORDRES VÉSICULO-BULLEUX

I) Pemphigus paranéoplasiques (PPN)

L'atteinte cutanée : quasi constante

- Le plus souvent **érosions post bulleuses** (bulles flasques, fragiles, rarement observées)
- Touche avec prédilection le **tronc et les zones proximales des membres**.
- Une **atteinte palmoplantaire et unguéale** à type de paronychie est également fréquente.



Lésions érythémateuses et lichénifiées du pubis dans le cadre d'un pemphigus paranéoplasique



Érosions arrondies du tronc dans un pemphigus paranéoplasique

Didona D et al. Paraneoplastic Dermatoses: A Brief General Review and an Extensive Analysis of Paraneoplastic Pemphigus and Paraneoplastic Dermatomyositis. Int J Mol Sci. 2020 Mar 21;21(6):2178.

Paolino G et al. Paraneoplastic Pemphigus: Insight into the Autoimmune Pathogenesis, Clinical Features and Therapy. Int J Mol Sci. 2017 Nov 26;18(12):253



Érosions post bulleuses du dos et évolution croûteuse dans le cadre d'un pemphigus paranéoplasique

Piscopo R et al. Ocular Onset of Paraneoplastic Pemphigus Presenting as Hyperemic Conjunctivitis and Massive Bilateral Eyelid Ulceration: A Case Report and Literature Review. Ocul Immunol Inflamm. 2018;26(2):265-268.



Paronychie et périonyxis d'un PPN

Liang II, Cordes SF, Witzig TE. More than skin-deep. Cleve Clin J Med. 2013 Oct;80(10):632-3.

MANIFESTATIONS DERMATOLOGIQUES DES SP DÉSORDRES VÉSICULO-BULLEUX

I) Pemphigus paranéoplasiques (PPN)

Atteintes des muqueuses :

- **Muqueuse buccale : constante**
 - Erosions diffuses, chroniques, hyperalgiques, causant une dysphagie et un amaigrissement.
 - Parfois associé à une chéilite érosive touchant le versant externe des lèvres
- **Atteinte conjonctivale (60% des cas)**
 - Conjonctivite pseudomembraneuse et érosions cornéennes.
 - Évolution cicatricielle
- **Muqueuses génitales (40 % des cas)**
- **Digestive** (oesophagienne,intestinale)
- **Atteinte ORL et respiratoire :**
 - Parfois responsable d'une **défaillance respiratoire souvent létale**



Ulcération de la face interne de la joue gauche dans le cadre d'un pemphigus paranéoplasique



Erosions diffuses des lèvres et de la muqueuse buccale chez un patient atteint de PPN, pouvant mimer un érythème polymorphe

Didona D, et al. Paraneoplastic Dermatoses: A Brief General Review and an Extensive Analysis of Paraneoplastic Pemphigus and Paraneoplastic Dermatomyositis. *Int J Mol Sci.* 2020 Mar 21;21(6):2178.

Anderson HJ et al. Paraneoplastic pemphigus/paraneoplastic autoimmune multiorgan syndrome: Part I. clinical overview and pathophysiology. *J Am Acad Dermatol.* 2023 Aug 17:S0190-9622(23)02512-4.



Ulcérations et érosions du gland dans un PPN

Anderson HJ et al. Paraneoplastic pemphigus/paraneoplastic autoimmune multiorgan syndrome: Part I. clinical overview and pathophysiology. J Am Acad Dermatol. 2023 Aug 17:S0190-9622(23)02512-4.



Atteinte sévère de la muqueuse buccale et des conjonctives d'un PPN

Antiga E, et al S2k guidelines on the management of paraneoplastic pemphigus/paraneoplastic autoimmune multiorgan syndrome initiated by the European Academy of Dermatology and Venereology (EADV). J Eur Acad Dermatol Venereol. 2023 Jun;37(6):1118-1134.

MANIFESTATIONS DERMATOLOGIQUES DES SP

DÉSORDRES VÉSICULO-BULLEUX

I) Pemphigus paranéoplasiques (PPN)

Histologie : Tout comme la clinique, tableau varié avec signes de :

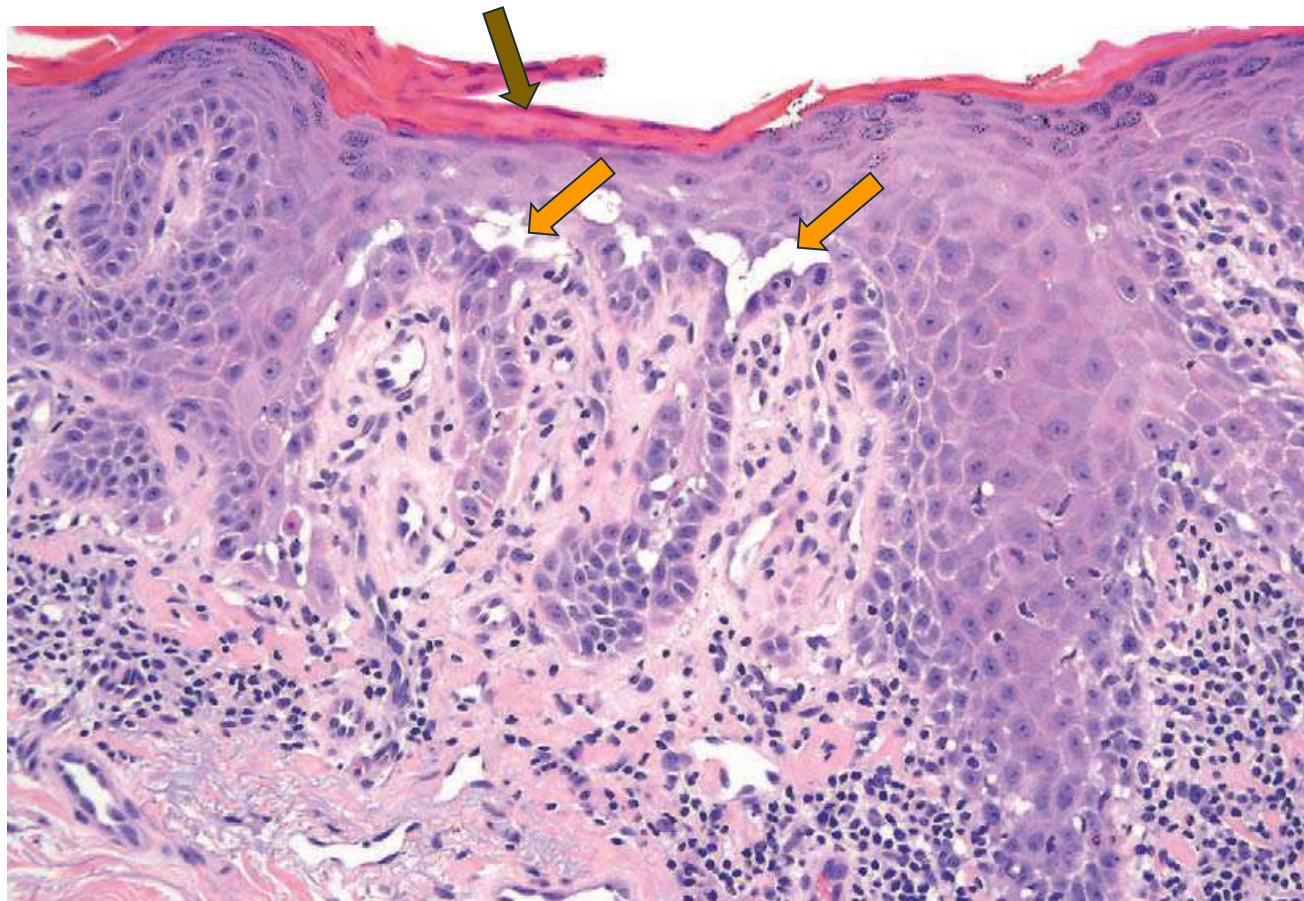
- **Pemphigus** (acantholyse suprabasale)
- **D'érythème polymorphe** (nécrose kératinocytaire ou vacuolisation des cellules basales)
- **Pemphigoïde bulleuse**, plus rarement (infiltrat dermique à éosinophiles).
- Il existe également un infiltrat lichénoïde de cellules mononuclées dans le derme superficiel.

L'immunofluorescence directe en peau péri lésionnelle :

- Met en évidence des **dépôts inter kératinocytaires d'IgG et de C3** (comme au cours du pemphigus)
- **Dépôts à la jonction dermoépidermique** est notée dans environ **60%des cas** (comme au cours de la pemphigoïde bulleuse)

L'immunofluorescence indirecte sur sérum, en ELISA:

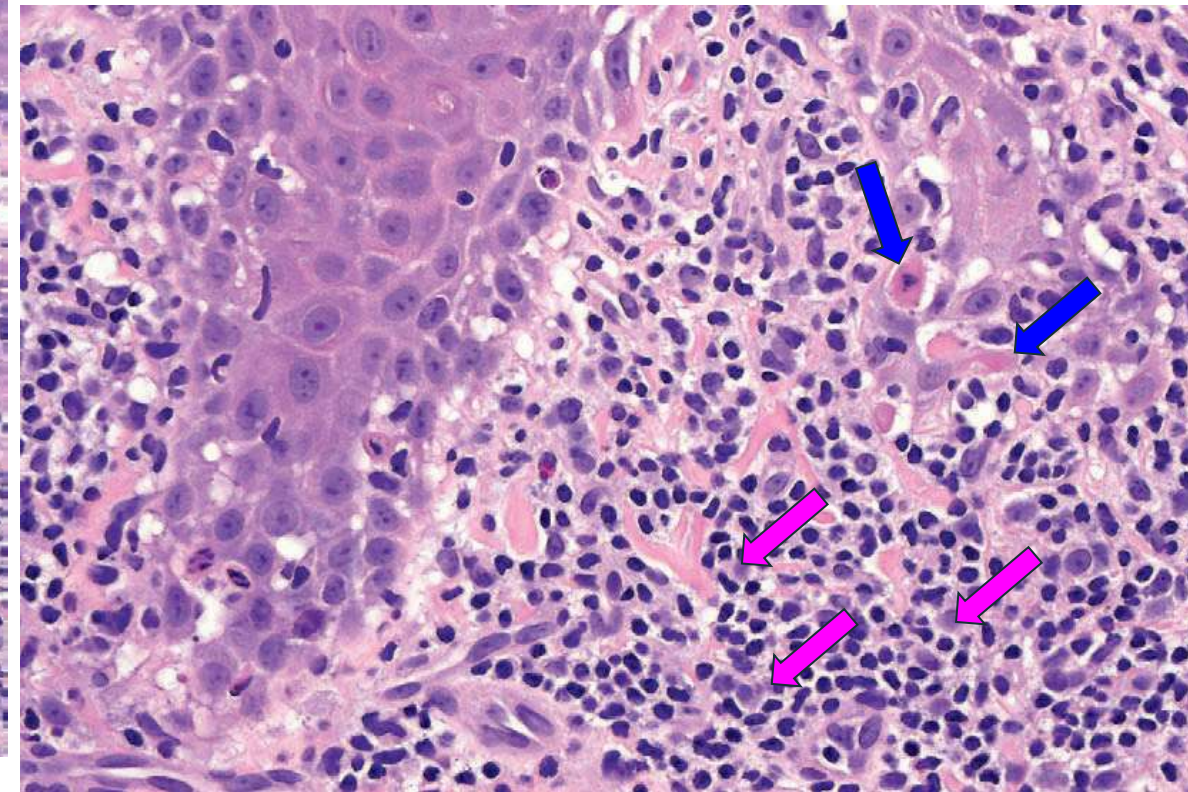
- Anticorps **anti desmogléine de type 3** est **quasi constant**;
- Anticorps anti desmogléine de type 1 dans plus de 50% des cas



Histologie de pemphigus paranéoplasique à moyen grossissement, (coloration HES) :

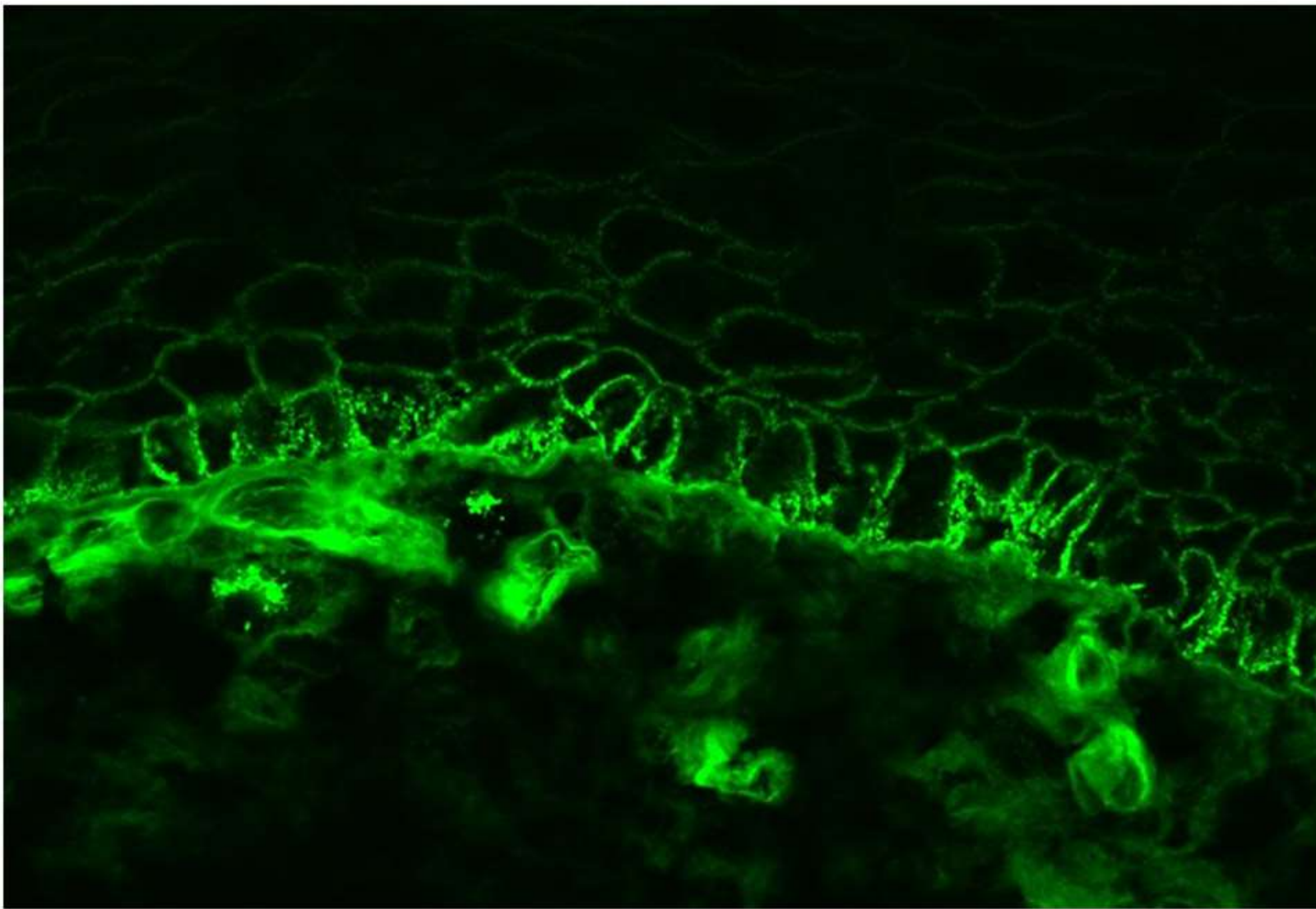
Acantholyse et clivage suprabasal marqué par les flèches jaunes

Hyperkératose parakératosique (persistance de noyaux dans la couche cornée) marquée par flèche marron



Histologie de pemphigus paranéoplasique à fort grossissement, (coloration HES): A noter :

Atteinte de la membrane basale et les corps cytoïdes (flèches bleues) et l'infiltrat lymphohistiocytaire (flèches violettes)



Immunofluorescence directe d'un patient atteint de pemphigus paranéoplasique montrant la coexistence de dépôts d'IgG intercellulaires et de dépôts d'IgG linéaires le long de la membrane basale

Antiga E, et al S2k guidelines on the management of paraneoplastic pemphigus/paraneoplastic autoimmune multiorgan syndrome initiated by the European Academy of Dermatology and Venereology (EADV). J Eur Acad Dermatol Venereol. 2023 Jun;37(6):1118-1134

MANIFESTATIONS DERMATOLOGIQUES DES SP DÉSORDRES VÉSICULO-BULLEUX

I) Pemphigus paranéoplasiques (PPN)

Le PPN est un syndrome paranéoplasique constant :

- Toujours associé à une prolifération tumorale, le plus souvent précède sa survenue
- Associé en premier lieu aux proliférations lymphoïdes :
 - Lymphome non hodgkinien (40%) et leucémie lymphoïde chronique (20 %)
- Association d'un PPN à des tumeurs non hématologiques : 16% des observations.
 - Principalement carcinomes bronchiques, prostatiques, gynécologiques, coliques et digestifs

MANIFESTATIONS DERMATOLOGIQUES DES SP DÉSORDRES VÉSICULO-BULLEUX

1) Pemphigus paranéoplasique

Antiga E, et al S2k guidelines on the management of paraneoplastic pemphigus/paraneoplastic autoimmune multiorgan syndrome initiated by the European Academy of Dermatology and Venereology (EADV). J Eur Acad Dermatol Venereol. 2023 Jun;37(6):1118-1134.

Pronostic sévère :

- Résistance thérapeutique des lésions muqueuses
- Taux de mortalité de près de 90 %.
- Décès en moyenne 9 mois après le diagnostic, souvent par sepsis et défaillance respiratoire.

Traitement

- En premier lieu, traitement curatif
 - A noter, le risque d'aggravation lié à la chimiothérapie (ex fludarabine ou l'interféron alpha)
- Puis vient la corticothérapie générale associée :
 - Aux immunosuppresseurs (ciclosporine, cyclophosphamide, azathioprine, mycophénolate mofetil)
 - Au rituximab
 - Aux immunoglobulines intraveineuses, plasmaphérèses, immunophérèses ou photophérèses
 - Plus récemment à l'alemtuzumab (anticorps monoclonal anti-CD52)

BIBLIOGRAPHIE

- 1) Curth HO. Skin lesions and internal carcinoma.In: Andrade R, editor. Cancer of the Skin: Biology, Diagnosis, Management. Philadelphia: Saunders;1976
- 2) Weiss P, O'Rourke ME. Cutaneous paraneoplastic syndromes. Clin J Oncol Nurs. 2000 Nov-Dec;4(6):257-62.
- 3) Saurat JH, Dermatologie et infections sexuellement transmissibles. ELSEVIER-MASSON – 6ème éd. 2017. 1330
- 4) Bessis D, Chasset F, DIU « Manifestations Dermatologiques des Pathologies Systémiques » : Cours n°23 « Syndromes paranéoplasiques dermatologiques » 2023
- 5) Sarkar S et al. "Coral bead sign" in Multicentric Reticulohistiocytosis. Int J Dermatol. 2020 Jun;59(6):e203-e204.
- 6) Kaul A et al. Multicentric reticulohistiocytosis. Indian J Dermatol Venereol Leprol. 2010 Jul-Aug;76(4):404-7.
- 7) Macía-Villa CC et al. Multicentric reticulohistiocytosis: case report with response to infliximab and review of treatment options.Clin Rheumatol. 2016 Feb;35(2):527-34
- 8) Niaki OZ et al. Treatment of Severe Multicentric Reticulohistiocytosis With Upadacitinib. JAMA Dermatol. 2021 Jun 1;157(6):735-737.

BIBLIOGRAPHIE

- 9) Clarke LL et al. Palmar fasciitis and polyarthritits syndrome associated with transitional cell carcinoma of the bladder. J Am Acad Dermatol. 2011 Jun;64(6):1159-63
- 10) Salmon C, et al. Three new cases of palmar fasciitis with polyarthritits including a patient with atypical mutilating osteolysis. Joint Bone Spine. 2013 Mar;80(2):217-20
- 11) Manger B, Schett G. Palmar fasciitis and polyarthritits syndrome-systematic literature review of 100 cases. Semin Arthritis Rheum. 2014 Aug;44(1):105-11.
- 12) Anoop TM, George KC. Images in clinical medicine. Differential clubbing and cyanosis. N Engl J Med. 2011 Feb 17;364(7):666
- 13) Bozzao F et al. Hypertrophic osteoarthropathy mimicking a reactive arthritis: a case report and review of the literature. BMC Musculoskelet Disord. 2018 May 14;19(1):145
- 14) Didona D, et al. Paraneoplastic Dermatoses: A Brief General Review and an Extensive Analysis of Paraneoplastic Pemphigus and Paraneoplastic Dermatomyositis. Int J Mol Sci. 2020 Mar 21;21(6):2178
- 15) Paolino G, et al. Paraneoplastic Pemphigus: Insight into the Autoimmune Pathogenesis, Clinical Features and Therapy. Int J Mol Sci. 2017 Nov 26;18(12):2532.
- 16) Leger S et al. Prognostic factors of paraneoplastic pemphigus. Arch Dermatol. 2012 Oct;148(10):1165-72.

BIBLIOGRAPHIE

- 17) Piscopo R, et al. Ocular Onset of Paraneoplastic Pemphigus Presenting as Hyperemic Conjunctivitis and Massive Bilateral Eyelid Ulceration: A Case Report and Literature Review. *Ocul Immunol Inflamm*. 2018;26(2):265-268.
- 18) Anderson HJ et al. Paraneoplastic pemphigus/paraneoplastic autoimmune multiorgan syndrome: Part I. clinical overview and pathophysiology. *J Am Acad Dermatol*. 2023 Aug 17:S0190-9622(23)02512-4.
- 19) Calonje, E., Brenn, T., Lazar, A. J., & McKee, P. H. (2012). *McKee's Pathology of the Skin : with clinical correlations*.
- 20) Antiga E, et al S2k guidelines on the management of paraneoplastic pemphigus/paraneoplastic autoimmune multiorgan syndrome initiated by the European Academy of Dermatology and Venereology (EADV). *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2023 Jun;37(6):1118-1134.