# SYNDROMES PARANÉOPLASIQUES EN DERMATOLOGIE

#### **PLAN**

## I. Généralités sur les syndromes paranéoplasiques

- A. Définition
- B. Physiopathologie

## I. Manifestations dermatologiques des syndromes paranéoplasiques

- A. Erythèmes réactifs
- B. Dermatoses squameuses et proliférantes
- C. Désordres musculo squelettiques
- D. Désordres vésiculo bulleux
- E. Désordres vasculaires
- F. Les inclassables

#### I. Fiches résumés

## I. <u>Bibliographie</u>

# GÉNÉRALITÉS SUR LES SYNDROMES PARANÉOPLASIQUES **DÉFINITION**

Groupe d'affections cutanéomuqueuses caractérisées par leur association à des néoplasies et par une évolution parallèle à celle de la tumeur, sans relation directe avec celle-ci.

#### **En sont exclus:**

- > Les métastases cutanées
- ➤ Les signes de phénomènes compressifs
- > Les génodermatoses prédisposant à des cancers
- L'existence d'une étiologie commune (porphyrie cutanée tardive et carcinome hépatocellulaire, dermatite herpétiforme et lymphome digestif)
- > Les lésions secondaires à des dépôts (ictère d'origine compressive, des maladies de surcharge associées à des hémopathies)

# GÉNÉRALITÉS SUR LES SYNDROMES PARANÉOPLASIQUES **DÉFINITION**

## Critères de Curth de dermatose paranéoplasique :

- I. Les signes de la dermatose doivent être proches du début de la néoplasie
- 2. Dermatoses et néoplasies doivent évoluer de façon parallèle
- 3. La dermatose ne doit pas faire partie d'un syndrome génétique
- 4. Une tumeur spécifique doit être accompagnée par une dermatose spécifique
- 5. La dermatose doit être rare en population générale, chez des patients indemnes de la néoplasie
- 6. La dermatose est statistiquement associée à la néoplasie

# GÉNÉRALITÉS SUR LES SYNDROMES PARANÉOPLASIQUES **DÉFINITION**

#### Diverses classifications regroupent les syndromes paranéoplasiques (SP) suivant :

- ➤ La présentation clinique
- > Le type de tumeur (solide ou hémopathie)
- > Le mécanisme physiopathologique incriminé.
- > Le risque d'association avec une néoplasie (constant, fréquent, inconstant)

# GÉNÉRALITÉS SUR LES SYNDROMES PARANÉOPLASIQUES PHYSIOPATHOLOGIE

#### Leur pathogénie peut faire intervenir :

- > la libération d'un facteur de croissance type EGF (epidermal growth factor) par la tumeur primitive à l'origine d'une hyperkératose (acanthosis nigricans, acrokératose de Bazex)
- ➤ la sécrétion directe par la tumeur d'une substance à activité hormonale, comme au cours du syndrome carcinoïde (peptides vasoactifs) ou du syndrome de Cushing paranéoplasique (ACTH)
- > des **phénomènes « dysimmunitaires »** par communauté antigénique entre la peau et la tumeur (pemphigus paranéoplasique, dermatomyosite, erythema gyratum repens...).

Aucun de ces mécanismes ne semble cependant univoque au cours d'une dermatose paranéoplasique. Les **mécanismes physiopathogéniques précis** de la majeure partie de ces entités **restent inconnus**.



Hall TC. Paraneoplastic syndromes: mechanisms. Semin Oncol. 1997 Jun;24(3):269-76

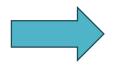
# GÉNÉRALITÉS SUR LES SYNDROMES PARANÉOPLASIQUES HISTOLOGIE

Du fait de leur physiopathologie complexe et incomprise l'histologie est le plus souvent aspécifique, c'est pour cette raison que nous ne présenterons pas toutes les histologies

> Par exemple, pour les dermatoses squameuses et proliférantes, le pattern est le plus souvent psoriasiforme et peu spécifique

#### Néanmoins elle garde en rôle :

- > Pour l'exclusion de diagnostics différentiels
- > Dans certains cas, pour poser le diagnostic ou l'histologie est spécifique ou à défaut très évocatrice (comme par exemple dans les réticulohistiocytose multicentrique, les mucinoses ou l'amylose AL)

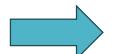


Au vu de sa rentabilité et de sa faisabilité, elle devrait être donc réalisée systématiquement Nous présenterons les images histologiques présentant un intérêt pour le diagnostic positif

# GÉNÉRALITÉS SUR LES SYNDROMES PARANÉOPLASIQUES **TRAITEMENTS**

#### Leurs traitements sont variés :

- Le traitement de **référence est le traitement curatif de la tumeur**, s'il est possible (chirurgie ou greffe de cellules souches dans les hémopathies par exemple)
- > Ensuite viennent les traitements lorsque la chirurgie est impossible :
  - Les **poly chimiothérapies** par exemple lors des syndromes carcinoïdes avec tumeur neuro endocrine non opérable
  - Les soins palliatifs à proprement parler lors de maladies incurables, à des stades avancés
- > Enfin viennent les traitements symptomatiques :
  - **Prévention des complications** (par exemple dans les érythrodermies avec hydratation ou encore prise en charge des carences dans les érythèmes nécrolytiques migrateurs)
  - Les rétinoïdes, fréquemment utilisés dans les dermatoses squameuses et proliférantes
  - De façon plus générale la corticothérapie et les immunosuppresseurs tel que le méthotrexate



Pour plus de clarté, le traitement curatif ne sera pas évoqué sur chacune des diapositives

# MANIFESTATIONS DERMATOLOGIQUES DES SYNDROMES PARANÉOPLASIQUES (SP) INTRODUCTION

Nous avons décidé de classifier les syndromes paranéoplasiques dermatologiques selon leurs mécanismes et leurs présentations cliniques avec :

- Érythèmes réactifs
- > Dermatoses squameuses et proliférantes
- > Désordres musculo squelettiques
- > Désordres vésiculo bulleux
- > Désordres vasculaires
- > Les inclassables

En conclusion, nous classerons chacun des SP évoqués selon la fréquence d'association aux cancers:

- > Association constante (ou quasi constante) : > 90% des cas
- ➤ Association **fréquente : 20-90**% des cas
- > Association inconstante ou débattue : < 20% des cas

MANIFESTATIONS
DERMATOLOGIQUES
DES SYNDROMES
PARANÉOPLASIQUES

LES ÉRYTHÈMES RÉACTIFS

## I ) Érythrodermies

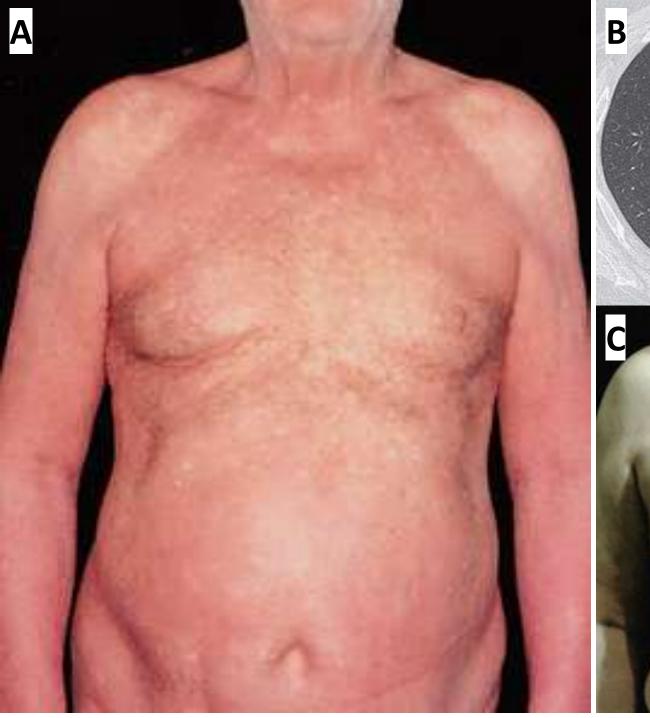
Incidence de 1 à 2 cas/100 000, préférentiellement homme >50 ans

#### Pour rappel une **érythrodermie** est :

- > Un érythème touchant >90% de la surface cutané
- > Évoluant de façon prolongée > 6 semaines
- > Avec un fort retentissement sur l'état général

#### Syndrome paranéoplasique fréquent (10 à 25%)

- > Association aux **lymphomes** (maladie de Hodgkin et lymphomes malins non hodgkiniens), plus rarement aux leucémies, aux myélodysplasies.
- > Association à des tumeurs solides :
  - Carcinome épidermoïde (poumon, oesophage)
  - Adénocarcinome (rectum, ovarien, prostate)
- > L'érythrodermie peut suivre, précéder ou apparaître simultanément à la néoplasie.







Érythrodermie chez un patient fumeur

A. Rash diffus sans intervalle de peau saine

A. Nodule du lobe supérieur gauche au scanner thoracique

A. Résolution complète à I mois de la résection du nodule tumoral

Ampollini L et al.

Erythroderma and a Pulmonary

Erythroderma and a Pulmonary Nodule N Engl J Med. 2018 Dec 13;379(24):e41

# I ) Érythrodermies

#### Diagnostics différentiels

- Les érythrodermies font partie intégrante des lymphomes T cutanés :
  - Plus fréquentes dans le lymphome de **Sézary**
  - Plus rare dans le **mycosis fongoïde** : inaugurale (homme rouge de Hallopeau) ou secondaire
- > Beaucoup plus fréquente lors de pathologie non néoplasique :
  - inflammatoire : dermatite atopique, psoriasis
  - médicamenteuses : DRESS
  - Infectieuses : Gale, VIH
  - Idiopathique

#### **Traitements:**

> **Symptomatique**: prévention des complications, hydratation, soins locaux, etc ...

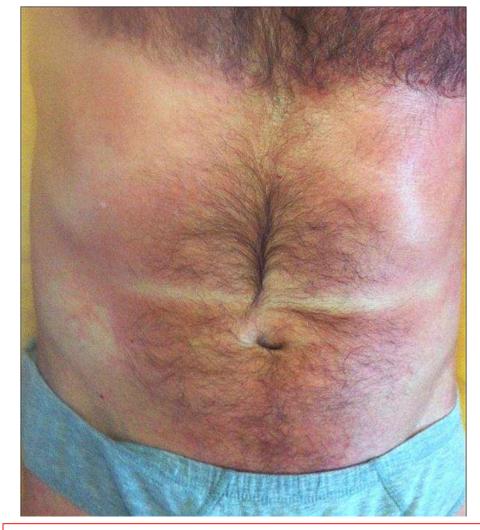
#### 2) Focus sur une forme particulière d'érythrodermie ; La papuloérythrodermie d'Ofuji

Maladie rare (200 cas rapportés), généralement chez les hommes âgés, principaux cas décrits au Japon

#### Cliniquement, érythrodermie avec :

- > Papules érythémateuses ou brunâtres, confluentes en plaques
- > Épargne les plis flexuraux : classique signe "de la chaise longue"

Biologiquement : Une éosinophilie et une lymphopénie peuvent accompagner l'éruption cutanée.



Erythème épargnant les plis cutanés, et notamment les grands plis de flexion et les plis cutanés abdominaux avec le signe de la « chaise longue »

Julien Bertolino, Yasmine Beaussault, Nolwenn Sautereau, Audrey Benyamine, Philippe Berbis, et al. Une érythrodermie typique. La Revue de Médecine Interne, 2017, pp.69 - 70.



Plaques érythémateuses à brunâtre, squameuses et épargnant les plis chez un patient présentant une papulo érythrodermie d'Ofuji typique

Li S et al. Papuloerythroderma of Ofuji. JAMA Dermatol. 2020 Dec 1;156(12):1365.

#### 2 ) Papuloérythrodermie d'Ofuji

#### Syndrome paranéoplasique fréquent (20% à 50% selon les séries)

- > Tumeurs solides : Cancers digestifs (colique et hépatique)
- Hémopathies : Lymphome T cutané (Lymphome T non épidermotrope, Maladie de Hodgkin, leucémie myéloïde aiguë)
- > Causes non néoplasiques :
  - dermatite atopique, association au VIH, causes infectieuses, médicaments ...

#### **Traitements:**

> **Symptomatique**: prévention des complications, hydratation, soins locaux, etc ...

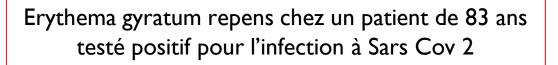
#### 3) Erythema gyratum repens

Syndrome paranéoplasique rare (<100 cas rapportés); Sex-ratio de 2  $\circlearrowleft$  pour I  $\supsetneq$ ; Moyenne âge : > 60 ans

# Éruption caractéristique:

- > Bandes érythémateuses de l à 2 cm de large, souvent parallèles, serpigineuses ou en demi-cercles, réalisant des aspects en « vagues » ou en « nervures de bois »
- > Ces lésions migrent de jour en jour (quelques millimètres à 1 cm par jour) et sont **limitées par une collerette desquamative**, non infiltrée.
- > Localisation : tronc et racine des membres. Extrémités et visage classiquement épargnés.
- > Parfois associé à une hyperkératose palmoplantaire, une érythrodermie, une ichtyose acquise







Castro Silva R, et al. Erythema gyratum repens after COVID-19. J EurAcad Dermatol Venereol. 2021 Dec;35(12):e859-e861.

# 3) Érythèma gyratum repens

#### Syndrome néoplasique fréquent (70% des cas)

- > Néoplasies associées : bronchopulmonaires, oesophagiennes et mammaires.
- > L'atteinte cutanée précède la découverte du cancer de 1 mois à 2 ans.
- > Erythema gyratum repens est fréquemment résolutif après traitement carcinologique

#### **Associations non carcinologiques:**

- Expression clinique atypique de lupus érythémateux subaigu, de pityriasis rubra pilaire ou de mycosis fongoïde.
- ➤ <u>Infectieuses</u>: Covid, tuberculose, ...
- Immunologiques : Sclérodermie systémique, pemphigoïde bulleuse, dermatose à IgA linéaire
- ➤ Idiopathique : 25% des cas

#### Traitement:

Symptomatiques : quelques case report sur formes idiopathiques traitées par rétinoïdes/corticoïdes locaux ou généraux, méthotrexate

Nguyen S et al. Resolution of idiopathic erythema gyratum repens with acitretin. J Eur Acad Dermatol

Venereol. 2022 Apr;36(4):e300-e302.

# 4) Érythème nécrolytique migrateur (ENM)

L'ENM désigne une éruption cutanée caractéristique associée au glucagonome Rare : I cas pour 20 millions d'habitants et par an en Europe

#### L'éruption se caractérise par :

- > Macules prurigineuses érythémateuses à contours polycycliques, d'extension centrifuge, coalescentes en plaques circinées, limitées par une collerette desquamative.
- > Evolution érosive et bulleuse puis squameuse et croûteuse.
- > Siège des lésions : région péri orale et péri orificielle, sur le périnée, les plis inguinaux et génito-cruraux, les fesses, les cuisses, les extrémités, les zones de friction.
- > Atteinte muqueuse buccale : (glossite, stomatite et chéilite) et génitale (érythème vulvaire)
- > Associé à une alopécie et une fragilité unguéale



Érythème nécrolytique migrateur typique

Liu JW, et al. Necrolytic Migratory Erythema. JAMA Dermatol. 2019 Oct 1;155(10):1180.

# 4) Érythème nécrolytique migrateur (ENM)

### Syndrome paranéoplasique (quasi) constant : Glucagonome (syndrome du glucagonome)

- > Présent **au diagnostic dans 65-70**% des cas, témoignant d'une **atteinte évoluée** (métastatique)
- > L'ENM est présent dans près de 60% des cas au cours du glucagonome.

#### L'ENM s'associe à une fréquence variable aux signes cliniques suivants :

- > Amaigrissement (70-90 %) avec douleurs abdominales et diarrhée
- > Thromboses veineuses (30 %)
- ➤ Troubles psychiatriques (20 %)
- > Troubles glycémiques (intolérance au glucose ou diabète non insulinodépendant) (75-95 %)
- ➤ Anémie (85-90 %)
- > Hypoaminoacidémie (constante).

# Diagnostic : hyperglucagonémie élevée (> 1 000 pg/ml).

Localisation tumorale par une TDM AP, voire une artériographie coeliaque sélective.

## 4) Érythème nécrolytique migrateur (ENM)

#### **Glucagonome:**

- > Tumeur maligne dans 60 à 80% des cas, patients >50 ans, sans prédilection de sexe
- > Se développe aux dépens des **îlots α de Langerhans** et siège préférentiellement au niveau de la **queue du pancréas**.
- Peut s'intégrer dans le syndrome des néoplasies endocriniennes multiples de type l (NEMI)

#### **Traitement:**

- > Chirurgie si possible, correction d'éventuels déficits nutritionnels, chimiothérapie (streptozocine ou dacarbazine).
- > Efficacité de la somatostatine sur les lésions cutanées

# 4) Érythème nécrolytique migrateur (ENM)

Diagnostic différentiel : Syndrome du pseudo glucagonome (ENM sans glucagonome)

#### Retrouvé au cours:

- > D'adénocarcinomes rectal et jéjunal,
- > De maladies chroniques hépatiques et pancréatiques
- > De syndrome de malabsorption (maladie coeliaque)

Point commun à ces pathologies : déficits nutritionnels variés laissant supposer un mécanisme pathogénique commun

- > Déficit en zinc
- > Hypoaminoacidémie
- > Carence en acides gras essentiels
- > Hyperglucagonémie
- **>** Etc ...

#### 5) Syndrome carcinoïde

Causé par des tumeurs neuro endocrines : incidence 5/ 100 000 dont 10% responsable de syndrome carcinoïde

Il résulte de la sécrétion de médiateurs neuro-endocrines non métabolisés par le foie

Les manifestations cliniques associent :

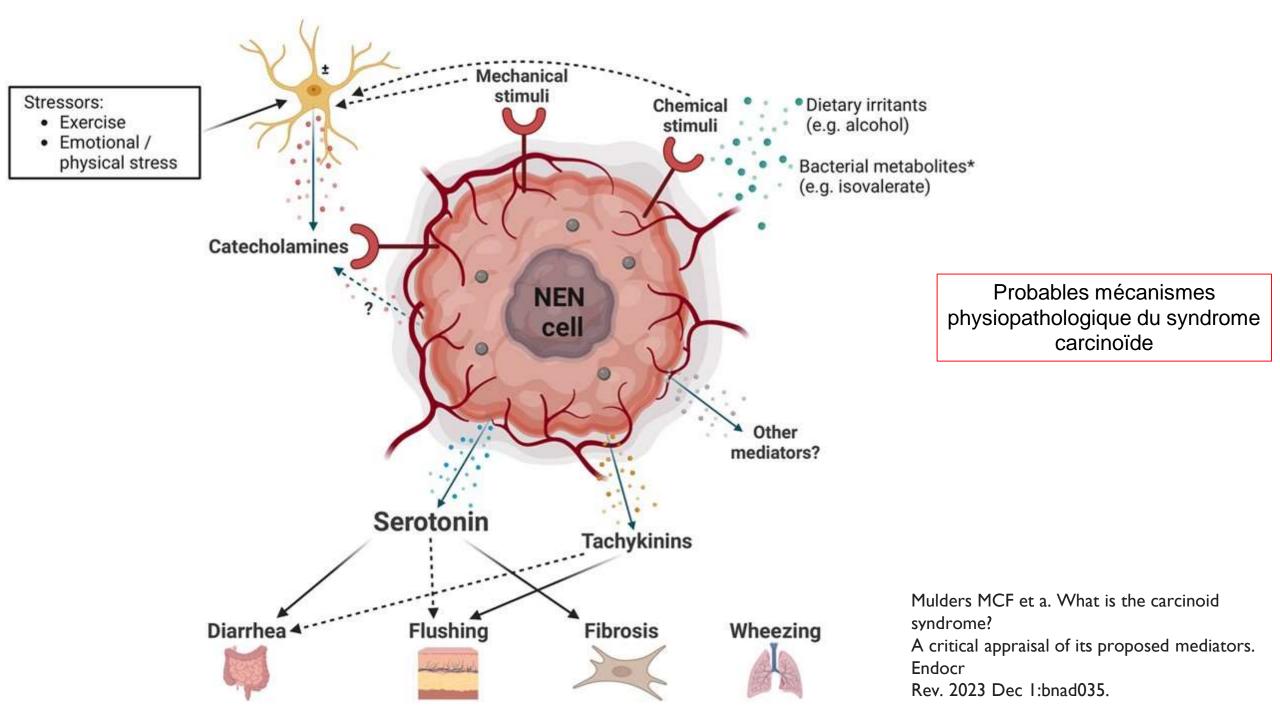
- > Diarrhée motrice liée à l'hyper motilité gastro-intestinale
- > Un bronchospasme (dyspnée, sifflement)
- > Une hypotension artérielle
- > Association possible à neurofibromatose de type I, néoplasies endocriniennes multiples de type I

#### Signes cutanés :

- > Flush
- > Signes cutanés de déficit en niacine (pellagre)
- > Syndrome sclérodermiforme.

Bell HK et al. Cutaneous manifestations of the malignant carcinoid syndrome. Br J Dermatol 2005; 152:71-75.

Physiopathologie complexe lié à l'action des médiateurs sécrétées et leur action sur les tissus



#### 5) Syndrome carcinoïde

- A) Flush: (retrouvé dans 90% des cas) Distribution: Tête et la partie supérieure du tronc
  - > Sa présentation clinique peut varier en fonction de la localisation de la tumeur
    - En cas de localisation grêlique : Durée de <u>l à 5 minutes, diffus et érythémateux</u> au stade initial puis violacé et t<u>élangiectasique au stade tardif</u>
    - En cas de localisation <u>bronchique</u> : il touche l'<u>ensemble du tégument</u> et peut être prolongée de <u>quelques heures à quelques jours</u>.
  - > Parfois : larmoiement, gonflement des glandes salivaires, salivation excessive et oedème facial.
  - > Déclenchement du **flush spontané ou déclenché** par :
    - Stress, l'alcool, certains aliments, l'exercice physique, la palpation abdominale
  - > À long terme : Télangiectasies permanentes du visage, conférant une allure de rosacée





Flush du tronc dans le cadre d'une tumeur neuro endocrine hépatique associée à une carcinose péritonéale

- A) Photo lors de la crise
- B) Régression à une heure

Marchetti A, Nosbaum A. Image Gallery: Flush in carcinoid syndrome. Br J Dermatol. 2018 Jul;179(1):e3.

#### 5) Syndrome carcinoïde

#### B) Dermite pellagroïde (20% des cas)

En présence de métastases multiples, une conversion excessive du tryptophane en sérotonine s'accompagne d'un déficit en niacine (vitamine B3) à l'origine de cette atteinte

#### "3 D de la pellagre": Dermatite + Diarrhée + Démence (+ Death)

#### Eruption photodistribuée avec hyperpigmentation

- > Aspect initial = pseudo coup de coup de soleil sur les zones photo exposées (érythème oedémateux à limite nette, possible décollement bulleux)
- > Stade avancé:
  - Hyperpigmentation bien limitée en gants et en chaussette
  - Aspect similaire en collier sur le décolleté
- > Atteinte des muqueuses : Périnéale avec fissures et ulcérations, stomatite, glossite

Prévention : Supplémentation par nicotinamide (plutôt que d'acide nicotinique, inducteur de flush)





Hyperpigmentation en gants et en chaussettes à limites nettes

Sharath P Madhyastha et al. The classic pellagra dermatitis BMJ Case report 2020

#### 5) Syndrome carcinoïde

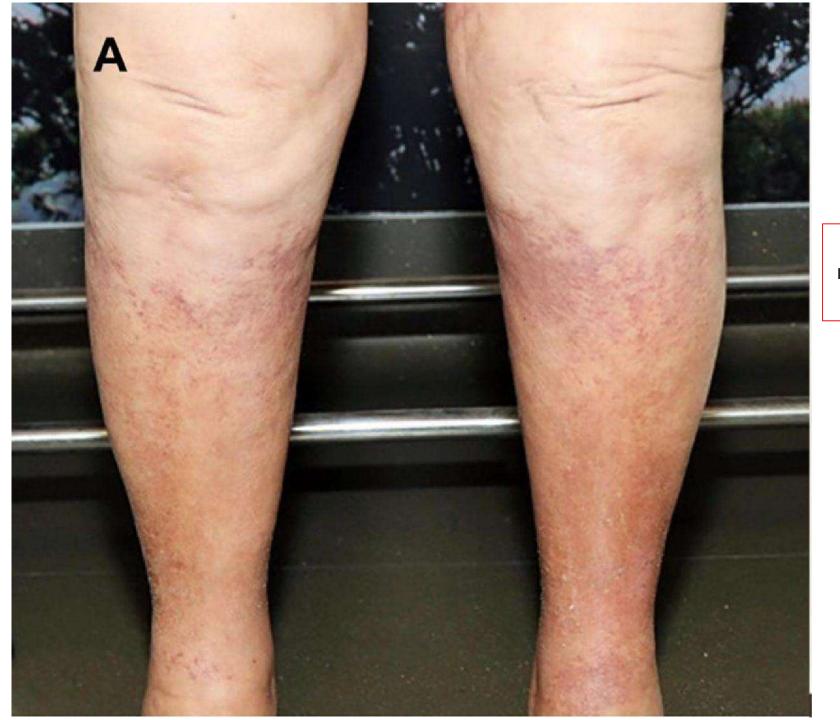
C) Syndrome sclérodermiforme: Manifestation rare et tardive, facteur de mauvais pronostic.

Différent de la sclérodermie systémique au vu :

- > Absence de syndrome de Raynaud
- > Topographie acrale et prédominante aux membres inférieurs des lésions
- > Absence d'atteinte viscérale de sclérodermie systémique.

#### Observé:

- > A proximité de la tumeur primitive intestinale (intestinal, rétropéritonéal),
- > Mais aussi à distance au niveau pleuro pulmonaire ou cardiaque.



Lésions de "sclérodermie like" des membres inférieurs chez un patient atteint d'une tumeur neuro endocrine iléale

Ferreira, J. B et al. (2022). A case of scleroderma-like lesions as a cutaneous manifestation of carcinoid syndrome. *Current* 

Problems in Cancer: Case Reports, 5

#### 5) Syndrome carcinoïde

Syndrome paranéoplasique constant : Systématiquement associé aux tumeurs carcinoïdes

#### Tumeurs neuro-endocrines rares (Incidence 1-2 pour 100 000)

- > Se développe à partir des cellules entérochromaffines
- > Sécrète des **médiateurs neuro endocrines** (sérotonine, prostaglandines, histamine, bradykinines)

#### Atteinte possibles de tous les organes mais prédomine :

➤ Muqueuse intestinale (65% des cas): grêle, le rectum, appendice + bronches (25% des cas)

#### Diagnostic:

- > Dosage urinaire des 24h de l'acide 5-hydroxy-indolacétique (produit de dégradation de la sérotonine) et de la sérotonine plasmatique
- > Localisation du primitif par : **TDM, les endoscopies digestives** directes ou vidéocapsule et la scintigraphie à l'octréotide.
- > Confirmé par histologie

#### 5) Syndrome carcinoïde

**Evolution : risque tardif d'atteinte cardiaque** liée à une fibrose touchant l'endocarde du coeur droit et responsable d'une insuffisance cardiaque droite progressive.

#### **Traitement:**

> Si chirurgie impossible : Polychimiothérapie, la chimio-embolisation de l'artère hépatique (en cas de métastases hépatiques) possible

#### Traitement symptomatique des flushes:

- > éviction des facteurs favorisants (alcool, aliments épicés, effort...)
- > les antihistaminiques de type 2 et l'octréotide.

Pronostic péjoratif : Survie à 5 ans entre 20 à 30%, découverte tardive de ces tumeurs.

## **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) Hall TC. Paraneoplastic syndromes: mechanisms. Semin Oncol. 1997 Jun;24(3):269-76
- 4) Ampollini L et al. Erythroderma and a Pulmonary Nodule N Engl J Med. 2018 Dec 13;379(24):e41
- 5) Bessis D, Chasset F, DIU « Manifestations Dermatologiques des Pathologies Systémiques » : Cours n°23 « Syndromes paranéoplasiques dermatologiques » 2023
- 6) Julien Bertolino, Yasmine Beaussault, Nolwenn Sautereau, Audrey Benyamine, Philippe Berbis, et al. Une érythrodermie typique. La Revue de Médecine Interne, 2017, pp.69 70.
- 7) Li S et al. Papuloerythroderma of Ofuji. JAMA Dermatol. 2020 Dec 1;156(12):1365.
- 8) Wick MR, Patterson JW. Cutaneous paraneoplastic syndromes. Semin Diagn Pathol. 2019 Jul;36(4):211-228. 15
- 9) Castro Silva R et al. Erythema gyratum repens after COVID-19. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2021 Dec;35(12):e859-e861.
- 10) Marchetti A, Nosbaum A. Image Gallery: Flush in carcinoid syndrome. Br J Dermatol. 2018 Jul; 179(1):e3.

#### **BIBLIOGRAPHIE**

- 11) Nguyen S et al. Resolution of idiopathic erythema gyratum repens with acitretin. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2022 Apr;36(4):e300-e302
- 12) Liu JW, et al. Necrolytic Migratory Erythema. JAMA Dermatol. 2019 Oct 1;155(10):1180.
- 13) John AM, Schwartz RA. Glucagonoma syndrome: a review and update on treatment. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2016 Dec;30(12):2016-2022.
- 14) Grangeon A. E learning "hépatopathies auto immunes et cirrhose" 2022
- 15) Bell HK et al. Cutaneous manifestations of the malignant carcinoid syndrome. Br J Dermatol 2005; 152:71-75.
- 16) Mulders MCF et a. What is the carcinoid syndrome? A critical appraisal of its proposed mediators. Endocr Rev. 2023 Dec 1:bnad035.
- 17) Sharath P Madhyastha et al. The classic pellagra dermatitis BMJ Case report 2020
- 18) Ferreira, J. B et al (2022). A case of scleroderma-like lesions as a cutaneous manifestation of carcinoid syndrome. Current Problems in Cancer: Case Reports, 5
- 19) Grozinsky-Glasberg S et al. European Neuroendocrine Tumor Society (ENETS) 2022 Guidance Paper for Carcinoid Syndrome and Carcinoid Heart Disease. J Neuroendocrinol. 2022 Jul;34(7):e13146.