

Le dossier – Génodermatoses prédisposant aux cancers

Génodermatoses prédisposant aux cancers chez l'enfant

RÉSUMÉ : Les génodermatoses représentent un groupe hétérogène d'affections héréditaires. Certaines d'entre elles sont associées à un risque accru de développer des cancers cutanés et/ou extracutanés dès l'enfance.

Les mécanismes physiopathologiques à l'origine de ces affections incluent des anomalies des voies de signalisation, des anomalies de réparation, de la transcription de l'ADN et des anomalies de l'épiderme (différenciation, pigmentation).

La connaissance de ces génodermatoses peut permettre un diagnostic et une prise en charge plus précoces des complications tumorales.



F. MORICE-PICARD

Service de Dermatologie adulte et pédiatrique,
Centre de référence pour les maladies rares de
la peau,
Hôpital Saint-André et hôpital Pellerin-Enfants,
BORDEAUX.

Les génodermatoses représentent un groupe hétérogène d'affections héréditaires. Certaines d'entre elles sont associées à un risque accru de développer des cancers cutanés et/ou extracutanés dès l'enfance. Il est important que ces affections soient diagnostiquées rapidement afin de proposer un suivi et une prise en charge précoces des complications.

Différents mécanismes physiopathologiques sont à l'origine de ces maladies et incluent des anomalies des voies de signalisation, des anomalies de réparation, de la transcription de l'ADN et des anomalies épidermiques incluant la différenciation, la pigmentation. On distingue parmi les génodermatoses prédisposant aux cancers :

- les pathologies prédisposant à des cancers cutanéomuqueux ;
- les pathologies prédisposant à des cancers cutanéomuqueux et extracutanés ;
- les pathologies avec signes cutanés spécifiques et prédisposant à différents types de tumeurs extracutanées.

Prédisposition à des cancers cutanéomuqueux

Certaines génodermatoses impliquant des gènes de développement ou de struc-

ture de l'épiderme sont associées à un risque accru de carcinome épidermoïde.

1. Épidermolyses bulleuses dystrophiques

Les épidermolyses bulleuses dystrophiques liées à des mutations de *COL7A1* sont responsables de lésions cutanées ulcérées profondes et inflammatoires et peuvent se compliquer de carcinomes cutanés. La surveillance des plaies ne cicatrisant pas ou présentant un aspect bourgeonnant est nécessaire. Des biopsies suivies d'une exérèse peuvent être réalisées sur ces lésions. Ces complications surviennent en général à partir de la 2^e décade [1].

2. Génodermatoses impliquant des gènes de développement ou de différenciation de l'épiderme

Certaines génodermatoses impliquant des gènes de développement ou de différenciation de l'épiderme – comme le syndrome KID (*Keratitis-Ichthyosis-Deafness*), lié à des mutations de *GJB2*, ou le syndrome KLICK (*Keratosis Linearis with Ichthyosis Congenita and sclerosing Keratoderma*), lié à des mutations de *POMP* – sont également associées à un risque accru de carcinomes cutanés [2, 3].

Le dossier – Génomatoses prédisposant aux cancers

Ces lésions surviennent rarement dans la petite enfance. La surveillance dermatologique est nécessaire chez ces patients pour le dépistage et le traitement des lésions cancéreuses ou précancéreuses.

3. Albinisme oculocutané

Il s'agit d'une affection génétique autosomique récessive responsable d'un déficit visuel mais également d'une hypopigmentation cutanéophanéarienne associée à un risque accru de développer des carcinomes cutanés (**fig. 1**). Des mutations dans plus de 18 gènes différents ont été associées à un albinisme oculocutané [4]. Ces différents gènes sont impliqués dans la synthèse de mélanine, dont une des fonctions majeures est la photoprotection. L'albinisme oculocutané de type 2 (OCA2) est particulièrement fréquent chez les patients d'origine africaine chez lesquels sont décrites les complications tumorales les plus sévères [5]. La photoprotection permet d'éviter les coups de soleil et limite le risque de développement de cancers cutanés.



Fig. 1 : Dépigmentation complète chez un patient porteur d'albinisme oculocutané de type 1.

Prédisposition à certains cancers cutanéomuqueux et extracutanés

1. Xeroderma pigmentosum

Le *Xeroderma pigmentosum* (XP) est une affection rare, de transmission



Fig. 2 : Macules leucodermiques et pigmentation des zones photo-exposées chez un patient présentant un *Xeroderma pigmentosum*.

autosomique récessive. La prévalence moyenne estimée est de $1/10^6$. Il s'agit d'une affection hétérogène sur le plan moléculaire. Les gènes en cause codent des protéines de réparation de l'ADN. Il existe 7 groupes distincts, le plus fréquent en Europe étant le groupe C [6].

Les manifestations cliniques comprennent le plus souvent une photosensibilité majeure avec un érythème des zones photo-exposées et le développement progressif d'une hyperpigmentation, avec macules leucodermiques, et d'un aspect de poikilodermie témoignant des dommages actiniques (**fig. 2**). Cet état cutané est responsable du développement de cancers qui peut être précoce en l'absence de diagnostic et de mesures de photoprotection strictes. L'atteinte ophtalmologique constitue également un problème majeur. En dehors de la photophobie, les patients présentent des kératites, conjonctivites, ectropions, opacifications cornéennes. Les atteintes neurologiques sont variables selon les formes de XP.

Un défaut de synthèse réparatrice d'ADN peut être mis en évidence sur les fibroblastes des patients pour confirmer le diagnostic sur le plan biologique.

Les carcinomes basocellulaires, spinocellulaires et les mélanomes sont les complications cancéreuses les plus fréquentes. Des carcinomes épidermoïdes de la pointe de la langue sont rapportés ainsi que des gliomes cérébraux, des

cancers du poumon, de l'utérus, du sein, du pancréas ou des leucémies.

Il n'existe pas de traitement curatif. La prévention repose sur une photoprotection stricte qui permet de diminuer le risque de complications. Le suivi comprend une surveillance dermatologique et ophtalmologique permettant de dépister les complications.

Le traitement chirurgical est généralement proposé en première intention en cas de tumeur cutanée. Des traitements topiques locaux comme le 5-fluorouracile ou l'imi-quimod à 5 % peuvent être utilisés pour traiter les kératoses actiniques ou les carcinomes basocellulaires de petite taille [7].

2. Syndrome de Gorlin

Le syndrome de Gorlin (SG), ou naevomatose basocellulaire, est une affection rare de transmission autosomique dominante et de sévérité variable.

Les premières manifestations cliniques du SG comportent les carcinomes basocellulaires (qui surviennent entre la puberté et l'âge de 35 ans), des atteintes squelettiques (notamment cranio-faciales et thoraciques) et des atteintes odontogéniques [7]. Chez l'enfant, il existe un risque de médulloblastome évalué à 5 % en moyenne avec un âge moyen de début de 2 ans.

Les signes cutanés observés dans l'enfance et qui peuvent aider au diagnostic



Fig. 3 : Puits palmoplantaires chez un enfant atteint de syndrome de Gorlin.

Le dossier – Génomodulations prédisposant aux cancers

sont la présence de kystes épidermiques multiples, de grains de milium, de puits palmoplantaires ou de lésions à type de pseudo-acrochordons (**fig. 3**).

Les signes extracutanés comme la macrocéphalie avec les bosses frontales sont également des éléments d'orientation.

Le bilan initial au moment du diagnostic comprend : examen cutané, examen neurologique, IRM cérébrale, radiographies du squelette et panoramique dentaire [7].

Le principal gène impliqué est le gène *PTCH1* (*Patched homolog 1*) qui code une glycoprotéine transmembranaire impliquée dans la voie de signalisation Hedgehog, laquelle influence la prolifération, la survie, la migration et la différenciation cellulaire au cours du développement embryonnaire [8]. La mise en évidence d'une mutation dans le gène permet de confirmer le diagnostic et de proposer un conseil génétique aux apparentés.

Le suivi chez l'enfant doit comprendre une surveillance dermatologique annuelle ainsi qu'un suivi neurologique et odontologique. Il n'existe pas de traitement spécifique.

3. Dyskératose congénitale

La dyskératose congénitale (DKC) est une affection très rare caractérisée sur le plan dermatologique par une triade : anomalies de la pigmentation cutanée, dystrophie unguéale et leucoplasie linguale (**fig. 4**). Le pronostic est lié au risque d'insuffisance médullaire et de prédisposition au cancer, en particulier les myélodysplasies, les leucémies myéloïdes aiguës et les carcinomes cutanés épidermoïdes de la tête et du cou [9]. Les autres anomalies peuvent être des atteintes oculaires (blépharite), des atteintes des cheveux (alopécie, canitie précoce), des anomalies neurologiques (microcéphalie, retard psychomoteur), une sténose œsophagienne. La majorité des patients développent une insuffi-



Fig. 4 : Hyperpigmentation cutanée dans un contexte de dyskératose congénitale.

sance médullaire avant l'âge de 30 ans. Il existe une variation des manifestations et de la sévérité de la dyskératose congénitale parmi les patients.

Plus de 6 gènes ont été associés à la DKC et codent des protéines appartenant au complexe télomérase. Différents modes de transmission sont décrits selon les gènes en cause [10].

En cas de suspicion de DKC, le diagnostic peut être confirmé par la mise en évidence d'un raccourcissement des télomères par une technique de cytométrie de flux en fluorescence (*flow-FISH*) puis par l'analyse génétique. Les patients présentant une DKC doivent avoir une surveillance des complications malignes hématologiques, dermatologiques et ORL. Une surveillance de la fonction pulmonaire est également nécessaire.

Il n'existe pas de traitement curatif. Les transplantations de cellules souches hématopoïétiques peuvent être réalisées en cas de leucémie aiguë ou d'insuffisance médullaire.

4. Syndrome de Rothmund-Thomson

Le syndrome de Rothmund-Thomson (RTS) est caractérisé par une poikilodermie associée à un retard de croissance, des anomalies phanériennes, des anomalies squelettiques, des anomalies de l'axe radial, avec prédisposition à certains cancers [11].

La peau est habituellement normale à la naissance. Les symptômes cutanés se développent en 2 phases, avec un érythème, un œdème et parfois des lésions bulleuses sur le visage qui s'étendent ensuite aux extrémités et éventuellement aux fesses [12]. Le tronc et l'abdomen sont en général épargnés. Puis, progressivement, les lésions deviennent chroniques avec des anomalies pigmentaires et réticulées, des télangiectasies permanentes et une atrophie. Les autres anomalies comprennent des anomalies dentaires, une dysplasie des ongles et des lésions hyperkératosiques palmoplantaires [13].

Les cancers le plus fréquemment observés sont les ostéosarcomes présents chez près de 30 % des patients. Ces carcinomes surviennent en moyenne vers l'âge de 11 ans.

Les patients atteints de RTS doivent être régulièrement surveillés à cause du risque accru de développer un cancer. La prise en charge comprend un traitement par laser des lésions télangiectasiques, un examen ophtalmologique annuel et une exploration radiologique en cas de douleur osseuse, boiterie ou fracture pouvant faire évoquer un ostéosarcome. Une sensibilité accrue aux effets de la chimiothérapie est suspectée, avec risque de pathologie maligne secondaire (risque de 5 % de développer un cancer cutané).

Signes cutanés spécifiques prédisposant à différents types de tumeurs extracutanées

1. Syndrome de Bloom

Le syndrome de Bloom est une affection très rare, de transmission autosomique récessive [11]. Il est caractérisé par une photosensibilité, un érythème facial télangiectasique ainsi qu'un retard de croissance pré- et post-natal. Les patients présentent un déficit immunitaire et une prédisposition aux tumeurs. Les cancers constituent la complication la plus fré-

quente du syndrome et la cause du décès des patients. Les types de cancers et leur site anatomique sont très variés (carcinomes épithéliaux respiratoires, digestifs, sarcomes, lymphomes, leucémies aiguës...). Ils surviennent plus fréquemment et à un âge plus précoce que dans la population générale. Le développement de cancers multiples chez un même individu est également plus fréquent.

Le gène en cause (*RECQL3*) code une hélicase à ADN impliquée dans la réparation des anomalies répliquatives avec un rôle également dans la transcription. La mise en évidence d'un taux anormalement élevé d'échanges de chromatides sœurs dans les lymphocytes en culture de patient est un élément caractéristique de l'affection.

Le suivi repose essentiellement sur le dépistage des cancers. Le dépistage du cancer du côlon et du cancer du sein doit débuter précocement et être plus fréquent que dans la population standard.

2. Syndrome de Peutz-Jeghers

Il s'agit d'une affection rare, de transmission autosomique dominante [14]. Elle est caractérisée par une lentiginose apparaissant le plus souvent au cours des premiers mois, avant l'âge de 2 ans. Elle touche les lèvres et également la muqueuse buccale (**fig. 5**). Les autres localisations possibles sont les paumes et les plantes ainsi que la face dorsale des doigts et la région anale. S'associe à cette lentiginose une polypose digestive hamartomateuse qui peut être gastrique,



Fig. 5 : Lentiginose labiale chez un patient présentant un syndrome de Peutz-Jeghers.

iléale, duodénale, colique ou rectale. Cette polypose peut se manifester au cours de la première décennie par des douleurs abdominales ou des hémorragies digestives.

Le risque de transformation maligne des polypes augmente avec l'âge. Le risque de survenue de cancers gynécologique, pulmonaire, thyroïdien et testiculaire est également accru.

Le syndrome de Peutz-Jeghers est lié à des mutations de *STK11* codant un gène suppresseur de tumeur. Le diagnostic conduit à une prise en charge précoce avec dépistage de la polypose dès l'âge de 10 ans.

3. RASopathies

Les RASopathies constituent un groupe de pathologies liées à des mutations germinales de gènes codant des composants de la voie RAS/MAPK [15]. Les principales RASopathies incluent le syndrome de Noonan (*PTPN11*, *SHOC2*, *KRAS*, *SOS1*), le syndrome LEOPARD (*PTPN11*), le syndrome cardio-facio-cutané (*BRAF*, *MEK1*, *MEK2*) et le syndrome de Costello (*HRAS*). Le syndrome de Noonan est associé à un risque accru de leucémie. Le syndrome de Costello expose au risque de développement de rhabdomyosarcome et de neuroblastome et nécessite une surveillance spécifique. Le diagnostic moléculaire est nécessaire à la confirmation du diagnostic précis et permet d'adapter la surveillance.

BIBLIOGRAPHIE

1. KRUPICZOJC MA, O'TOOLE EA. Management of cutaneous squamous cell carcinoma in patients with epidermolysis bullosa. *Br J Dermatol*, 2016;174:15.
2. COGGSHALL K, FARSANI T, RUBEN B *et al.* Keratitis, ichthyosis, and deafness syndrome: a review of infectious and neoplastic complications. *J Am Acad Dermatol*, 2013;69:127-134.
3. HOREV L, MURAD S, MALY A *et al.* Aggressive cutaneous squamous cell carcinoma in a patient with KLICK. *J Am Acad Dermatol*, 2011;64:e128-130.
4. GRØNSKOV K, EK J, BRONDUM-NIELSEN K. Oculocutaneous albinism. *Orphanet J Rare Dis*, 2007;2:43.
5. KROMBERG JG, CASTLE D, ZWANE EM *et al.* Albinism and skin cancer in Southern Africa. *Clin Genet*, 1989;36:43-52.
6. FASSIHI H, SETHI M, FAWCETT H *et al.* Deep phenotyping of 89 xeroderma pigmentosum patients reveals unexpected heterogeneity dependent on the precise molecular defect. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2016;113:E1236-1245.
7. KIMONIS VE, SINGH KE, ZHONG R *et al.* Clinical and radiological features in young individuals with nevroid basal cell carcinoma syndrome. *Genet Med*, 2013;15:79-83.
8. JOHNSON RL, ROTHMAN AL, XIE J *et al.* Human homolog of patched, a candidate gene for the basal cell nevus syndrome. *Science*, 1996;272:1668-1671.
9. FERNÁNDEZ GARCÍA MS, TERUYA-FELDSTEIN J. The diagnosis and treatment of dyskeratosis congenita: a review. *J Blood Med*, 2014;5:157-167.
10. SAVAGE SA. Dyskeratosis Congenita. In: Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, Wallace SE, Amemiya A, Bean LJ, *et al.*, éditeurs. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993 [cité 19 déc 2016]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK22301/>
11. GIORDANO CN, YEW YW, SPIVAK G *et al.* Understanding photodermatoses associated with defective DNA repair: Syndromes with cancer predisposition. *J Am Acad Dermatol*, 2016;75:855-870.
12. PIARD J, ARAL B, VABRES P *et al.* Search for RECQL4 mutations in 39 patients genotyped for suspected Rothmund-Thomson/Baller-Gerold syndromes. *Clin Genet*, 2015;87:244-251.
13. WANG LL, LEVY ML, LEWIS RA *et al.* Clinical manifestations in a cohort of 41 Rothmund-Thomson syndrome patients. *Am J Med Genet*, 2001;102:11-17.
14. MESERVE EEK, NUCCI MR. Peutz-Jeghers Syndrome: Pathobiology, Pathologic Manifestations, and Suggestions for Recommending Genetic Testing in Pathology Reports. *Surg Pathol Clin*, 2016;9:243-268.
15. TIDYMAN WE, RAUEN KA. Mutational and functional analysis in human Ras/MAP kinase genetic syndromes. *Methods Mol Biol*, 2010;661:433-447.

L'auteure a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.