

MISE AU POINT/IN-DEPTHREVIEW

LE SYNDROME DE BAZEX OU ACROKÉRATOSE PARANÉOPLASIQUE

Revue de la littérature

Fouad EL SAYED^{1,2}, Rola DHAYBI¹, Alfred AMMOURY¹, Boutros EL HADDAD³, Jacques BAZEX⁴

El Sayed F, Dhaybi R, Ammoury A, El Haddad B, Bazex J. Le syndrome de Bazex ou acrokératose paranéoplasique. Revue de la littérature. J Méd Lib 2006 ; 54 (1) : 28-31.

ABSTRACT : Bazex syndrome or acrokeratosis paraneoplastica is a rare dermatosis usually associated with a squamous cell carcinoma of upper aerodigestive tract or with metastases in the cervical lymph nodes. It presents as psoriasiform violaceous scaly patches over extremities, tip of the nose, earlobes and helices. This syndrome evolves in three stages parallel to the growth of the tumor, thus the utility of recognition of the syndrome which may unmask the associated neoplasia at an early stage. Treatment consists of treating the underlying neoplasia whether by surgery, chemotherapy and/or radiotherapy. Recurrence of cutaneous lesions may reveal the recurrence of the tumor.

INTRODUCTION

L'acrokératose paranéoplasique (APN) ou syndrome de Bazex est une dermatose rare, décrite pour la première fois en 1965 par Bazex et al. [1]. Elle est associée le plus souvent à un carcinome épidermoïde des voies aérodigestives supérieures ou à des métastases ganglionnaires cervicales. Ce sont des plaques érythémato-squameuses psoriasiformes atteignant typiquement les mains, les pieds, le nez et le pourtour du pavillon des oreilles. Jusqu'à présent, 117 cas étaient rapportés dont certains sont associés à des cancers non épidermoïdes. L'APN est un important signe de néoplasie interne ; la détection et la reconnaissance du syndrome permet de découvrir une néoplasie à un stade précoce présymptomatique [2]. Le traitement efficace des lésions consiste en une éradication de la néoplasie sous-jacente.

PRÉSENTATION CLINIQUE ET ÉVOLUTION

Gougerot et al. rapportaient la première description du syndrome de Bazex en 1922, il s'agissait d'une acrokératose paranéoplasique des mains et des pieds [3]. Bazex et al. en 1965 décrivaient le syndrome chez un patient de 60 ans ayant un carcinome épidermoïde du pharynx et lui ont donné son nom [1]. En 1967, Bureau et al. proposaient le nom « acrokeratosis paraneoplastica » au syndrome [4].

Les manifestations cliniques typiques de l'APN sont des plaques violacées squameuses symétriques ayant une distribution acrale. L'atteinte de l'arête nasale et du pourtour du pavillon de l'oreille est caractéristique [5].

Basés sur l'évolution clinique, Bazex et Griffiths [6-7] divisaient l'APN en trois stades. Le *stade 1* se présente par un épaissement de la peau périunguëale. A ce stade les lésions unguéales sont peu perceptibles, les ongles sont amincis et fissurés, parfois épaissis [8]. Une lésion érythémato-squameuse peut être notée sur les doigts, les orteils, les oreilles et le nez (Fig. 1, 2a, 2b). La néoplasie sous-jacente est souvent asymptomatique durant ce stade initial qui dure de 2 à 4 mois et si elle n'est pas identifiée, les lésions cutanées continuent leur évolution. Il peut y avoir une amélioration partielle suite à un traitement local préalable. C'est à ce stade qu'une néoplasie doit être découverte pour augmenter la possibilité de traitement définitif de la néoplasie [8]. Le *stade 2* est caractérisé par l'apparition de symptômes locaux causés



FIGURE 1. Plaque érythémato-squameuse et violacée sur le pavillon de l'oreille gauche (*stade 1*).

¹Division de Dermatologie, Faculté de Médecine, Université Libanaise (FMUL), Beyrouth, Liban ; ²Hôpital Trad, Beyrouth ; ³Département de Médecine Interne, FMUL ; ⁴Service de Dermatologie, Hôpital Purpan, Toulouse, France.

Correspondance : Dr. Fouad El Sayed. Hôpital Trad. POBox 113-6431. Beyrouth. Liban.

Téléfax : (961) 1 36 94 94

Tél. : (961) 3 49 90 00

E-mail : fsayed@terra.net.lb

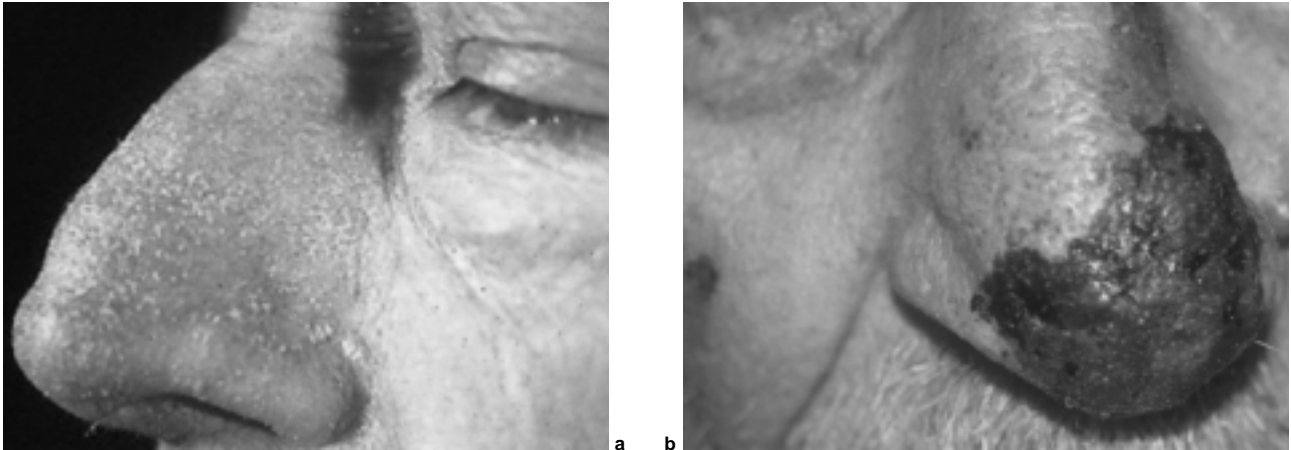


FIGURE 2. (a) Plaque érythématosquameuse sur l'arête nasale (*stade 1*). (b) Plaque érythématosquameuse violine du nez.

par la néoplasie primaire et par l'étendue des éruptions vers les paumes, les plantes des pieds et les joues. Les doigts et les orteils sont envahis en totalité et deviennent boudinés et violacés. Les onychodystrophies sont très marquées : les ongles sont friables et se cassent facilement, parfois même on note des atrophies unguéales (Fig. 3). Si la néoplasie n'est pas encore diagnostiquée et traitée, la dermatose progresse au *stade 3* avec des éruptions plus généralisées affectant le cuir chevelu, les avant-bras, les coudes, les bras, les jambes, les genoux, le tronc et les organes génitaux [8-10].

Habituellement il n'y a pas de prurit mais occasionnellement il peut être présent et sévère. Une hyperkératose palmoplantaire diffuse peut exister avec des fissurations douloureuses. L'onychodystrophie est une manifestation commune sur les pouces et les gros orteils avec des striations horizontales et/ou verticales, un épaississement unguéal, une onycholyse et des débris sous-unguéraux kératosiques [5, 8, 10]. Les lésions hyperkératosiques des mains et des pieds (Fig. 4) avec l'onychodystrophie ne sont pas spécifiques et sont fréquemment observées avec le psoriasis [2]. Les lésions



FIGURE 3. Onychodystrophie et hyperkératose du pouce et du troisième doigt de la main gauche (*stade 2*).

atteignent d'abord la face dorsale des mains avant de s'étendre vers les éminences thénar et hypothénar. Les squames du nez et des oreilles sont fines et adhérentes, saignant facilement lorsqu'on les détache [11].

L'APN est un syndrome paranéoplasique obligatoire qui peut précéder, accompagner ou suivre la découverte d'une néoplasie [12]. Dans plus de 60% des cas, les manifestations cutanées précèdent le diagnostic de néoplasie, occasionnellement par des années. L'éruption se développe après le diagnostic d'une tumeur chez 15% des patients 1 à 4 mois plus tard [5].

Cent dix-sept cas étaient décrits dans la littérature dont la majorité sont des hommes de race caucasienne, alcoolo-tabagiques et âgés de plus de 40 ans [8, 12-19]. Le carcinome épidermoïde constitue 56,6% des tumeurs dont la majorité sont des tumeurs de la sphère ORL (cavité orale et nasale, pharynx, larynx) et des poumons (Tableau I). L'adénocarcinome constitue 10% des tumeurs pouvant atteindre l'estomac, la prostate, le colon et les poumons [9, 16]. D'autres néoplasies associées sont : un lymphome périphérique à cellules T, un carcinome intracanalair infiltrant du sein, une maladie de Hodgkin, un carcinome pulmonaire à petites cellules, une tumeur neuroendocrine métastatique, un carcinome



FIGURE 4
Desquamation et hyperkératose des pieds.

TABLEAU I
DESCRIPTION DES LOCALISATIONS
ET TYPES HISTOLOGIQUES LES PLUS COMMUNS
DES TUMEURS PRIMAIRES ASSOCIÉES À L'APN
CHEZ 117 PATIENTS DÉCRITS DANS LA LITTÉRATURE
[5, 8, 12-19]*

	No.	CE	AC	PD	AN
ORL	54	44	2	5	3
Poumon	19	5	3	3	8
Appareil digestif	16	5	3	4	4
Prostate	2		2		
Vessie	2				2
Thymus	2	1			1
Autres localisations	25	13	2	4	6
Total	120	68	12	16	24

*L'un des patients s'étant présenté avec une association de 4 néoplasies rend le nombre total de néoplasies associées à l'APN égal à 120.

CE : carcinome épidermoïde **AC** : adénocarcinome
PD : peu différencié **AN** : autres néoplasies.

Les autres localisations sont : le sein, le cou, l'utérus, la vulve, la jambe ou une localisation inconnue.

transitionnel de la vessie, une tumeur carcinoïde bronchique, un carcinome spinocellulaire cutané, un thymome, un hépatome et un myélome multiple [9-10, 21]. Parmi les cas les plus récemment décrits, un patient présentait une association de quatre tumeurs à l'APN (un carcinome basocellulaire multifocal, un carcinome épidermoïde pulmonaire, un adénocarcinome de la prostate et un carcinome indifférencié de la vessie) [13]. Dans certains cas, le site primaire de la tumeur reste inconnu avec uniquement des ganglions cervicaux ou médiastinaux métastatiques [2, 21]. D'ailleurs, plus de 80% des patients ayant une APN ont des ganglions métastatiques cervicaux lors de la présentation [5]. L'APN peut s'accompagner d'autres marqueurs de néoplasie comme l'ichtyose acquise, le SIADH (syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique), l'hyperpigmentation, le lichen plan, la leucomélanodermie, la dermatomyosite et l'hypercalcémie [12, 22].

HISTOPATHOLOGIE

L'histopathologie des lésions cutanées est non spécifique. Le plus fréquemment, dans le premier stade, des changements psoriasiformes sont identifiés montrant un épaississement de l'épiderme avec hyperkératose orthokératosique parsemé de rares foyers de parakératose, une dilatation des capillaires de la partie superficielle du derme et entourés de quelques cellules lymphocytaires. Dans le deuxième et troisième stades, les cellules de la couche basale subissent une dégénérescence acidophile et vacuolaire avec un infiltrat lymphocytaire périvasculaire dans la partie superficielle du derme. Une acanthose et une vacuolisation des kératinocytes avec une

incontinence pigmentaire sont aussi possibles [2, 5, 8, 10]. L'examen histologique élimine les autres diagnostics comme l'acanthosis nigricans, le psoriasis, le lupus cutané et la photosensibilité médicamenteuse [12].

PHYSIOPATHOLOGIE

La cause de l'APN est inconnue. Plusieurs mécanismes ont été proposés pour expliquer le syndrome paranéoplasique, incluant une réactivité croisée entre les antigènes de la peau et les antigènes tumoraux. Les anticorps antitumoraux agissent ainsi contre l'épiderme pouvant endommager la couche basale. Pectora et al. notaient la déposition d'IgG et de C3 sur la membrane basale suggérant la possibilité d'une réaction immunitaire initiée par des anticorps probablement médiée par le complément et provoquant une réponse inflammatoire à l'origine du développement des lésions d'APN [10]. Une autre théorie est la production de facteurs de croissance par les cellules tumorales entraînant une prolifération kératinocytaire. Le TGF (*Transforming growth factor alpha*), l'EGF (*epidermal growth factor*) et l'IL-GF1 (*Insulin-like growth factor 1*) ont des effets stimulateurs des kératinocytes humains et seraient sécrétés par les cellules tumorales [5, 9, 12].

Politi et al. rapportaient un niveau de TGF urinaire abaissé des patients ayant une APN après chirurgie de la tumeur, accompagné d'une amélioration clinique [23].

DIAGNOSTIC

Deux arguments apportent des éléments positifs pour le diagnostic : la résistance de la dermatose à des traitements symptomatiques et sa disparition par suppression de la néoplasie maligne. Les lésions des extrémités et des régions non acrales du troisième stade font penser au psoriasis et celles du visage au lupus érythémateux [8]. Selon l'évolution des lésions cutanées le diagnostic différentiel peut inclure un lupus cutané, une photosensibilité médicamenteuse, une lucite polymorphe, un psoriasis, un eczéma ou une dermatite séborrhéique et les lésions unguéales peuvent évoquer une onychomycose [2, 12].

TRAITEMENT

Le traitement de l'APN par des agents topiques ou par des médicaments pris per os résulte occasionnellement en une amélioration minime, la guérison avec disparition des lésions cutanées nécessite le traitement de la néoplasie sous-jacente que ce soit par une chirurgie, une chimiothérapie ou une radiothérapie [2, 9]. Il y a des cas isolés de réponse aux rétinoïdes par voie orale, aux corticostéroïdes et plus récemment à la PUVA thérapie [5, 15]. L'étrétinate par exemple a été utilisée avec succès avec une résolution clinique presque complète des lésions cutanées sans traitement curatif de la néoplasie sous-jacente [24]. Dans plus de 90% des cas, le traite-

ment adéquat de la néoplasie aboutit à une guérison des lésions cutanées. Une récurrence de ces lésions est associée à une récurrence de la tumeur, suggérant la progression de la dermatose parallèlement à la croissance tumorale et à son activité [10].

RÉFÉRENCES

1. Bazex A, Salvador R, Dupré A, Christol B. Syndrome paranéoplasique à type d'hyperkératose des extrémités. Guérison après le traitement de l'épithélioma laryngé. *Bull Soc Franc Dermatol Syphil* 1965 ; 72 : 182.
2. Buxtorf K, Hübscher E, Panizzon R. Bazex syndrome. *Dermatology* 2001 ; 202 : 350-2.
3. Gougerot H, Grupper C. Dermatose érythémato-squaméuse avec hyperkératose palmoplantaire, porectasies digitales et cancer de la langue latent. *Paris Méd* 1922 ; 43 : 234-7.
4. Bureau Y, Baron F, Barrière H et al. Dermatose acromélique hyperkératosique para-néoplasique. *Bull Soc Franc Dermatol Syphil* 1967 ; 74 : 262-5.
5. Chave TA, Bamford WM, Harman KE. Acrokeratosis paraneoplastica associated with recurrent metastatic thymic carcinoma. *Clin Exp Dermatol* 2004 ; 29 : 430-2.
6. Bazex A. Paraneoplastische akrokeratose. *Hautarzt* 1979 ; 30 : 119-23.
7. Bazex A, Griffiths A. Acrokeratosis paraneoplastica : a new cutaneous marker of malignancy. *Br J Dermatol* 1980 ; 103 : 801-5.
8. Bazex A, Bazex J. Acrokératose paranéoplasique. *Ann Med Interne* 1984 ; 135 : 658-61.
9. Hsu YS, Lien GS, Lai HH et al. Acrokeratosis paraneoplastica (Bazex syndrome) with adenocarcinoma of the colon : report of a case and review of the literature. *J Gastroenterol* 2000 ; 35 : 460-4.
10. Hara M, Hunayama M, Aiba S et al. Acrokeratosis paraneoplastica (Bazex syndrome) associated with primary cutaneous squamous cell carcinoma of the lower leg, vitiligo and alopecia areata. *Br J Dermatol* 1995 ; 133 : 121-4.
11. Pecora AL, Landsman L, Imgrund SP et al. Acrokeratosis paraneoplastica (Bazex' syndrome). Report of a case and review of the literature. *Arch Dermatol* 1983 ; 119 : 820-6.
12. Bazex J, El Sayed F, Cadilhac H et al. Acrokeratosis paraneoplastica (Bazex syndrome) and inappropriate antidiuretic hormone secretion in association with epidermoid and anaplastic bronchial cancer. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 1994 ; 3 : 529-34.
13. Atilla MK, Yllmaz Y, Bekerecioglu M et al. Bazex syndrome : acrokeratosis paraneoplastica in association with simultaneous multiple genitourinary tumors. *Urology* 2000 ; 56 : 153.
14. Lin YC, Chu CY, Chiu HC. Acrokeratosis paraneoplastica (Bazex's syndrome): unusual association with a peripheral T-cell lymphoma. *Acta Derm Venereol* 2001 ; 81 : 440-1.
15. Gill D, Fergin P, Kelly J. Bullous lesions in Bazex syndrome and successful treatment with oral psoralen phototherapy. *Australas J Dermatol* 2001 ; 42 : 278-80.
16. Akhyani M, Mansoori P, Taheri A, Asadi Kani Z. Acrokeratosis paraneoplastica (Bazex syndrome) associated with breast cancer. *Clin Exp Dermatol* 2004 ; 29 : 429-30.
17. Ali M, Keir M, Dodd H et al. Flexural Bazex syndrome associated with tonsillar adenocarcinoma. *J Drugs Dermatol* 2004 ; 3 : 557-9.
18. Viteri A, Munoz A, Barcelo R. Acrokeratosis paraneoplastica (Bazex syndrome) preceding the diagnosis of metastatic squamous cell carcinoma of the esophagus. *J Am Acad Dermatol* 2005 ; 52 : 711-12.
19. Valdivielso M, Longo I, Suarez R et al. Acrokeratosis paraneoplastica (Bazex syndrome). *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2005 ; 19 : 340-4.
20. Rao R, Shenoi SD. Acrokeratosis paraneoplastica (Bazex syndrome) : an atypical presentation. *Dermatol Online J* 2004 ; 10 : 21.
21. Arregui MA, Raton JA, Landa N et al. Bazex's syndrome (acrokeratosis paraneoplastica) – first case report of association with a bladder carcinoma. *Clin Exp Dermatol* 1993 ; 18 : 445-8.
22. Bazex J, El Sayed F, Sans B et al. Acrokératose paranéoplasique de Bazex associée à une ichtyose acquise, des troubles de la pigmentation et un prurit : révélation tardive d'un néoplasme laryngé. *Ann Dermatol Venereol* 1992 ; 119 : 483-5.
23. Politi Y, Ophir J, Brenner S. Cutaneous paraneoplastic syndromes. *Acta Derm Venereol* 1993 ; 73 : 161-70.
24. Wishart JM. Bazex paraneoplastic acrokeratosis : a case report and response to Tigason. *Br J Dermatol* 1986 ; 115 : 595-9.