

Kératome malin : fœtus Arlequin

Malignant keratoma : Harlequin fetus

K. Larguèche, Z. Lâarif, C. Ajroud et H. Oueslati

Service de Gynécologie-Obstétrique, Hôpital de Ben Arous, Tunis, Tunisie

RESUME

Le syndrome du fœtus Arlequin, dont l'incidence est aux alentours de 1/300.000 naissances, est la forme la plus grave d'ichtyose congénitale.

Nous rapportons un cas de kératome malin : un enfant de sexe masculin, issu d'un mariage consanguin de premier degré, né à 40 semaines d'aménorrhée. Il était couvert d'une membrane épaisse, dure, sèche et blanchâtre avec de larges fissures au niveau des plis. La dysmorphie faciale était impressionnante avec un important ectropion bilatéral et un éclabion marqué. Le bébé a été transféré dans un service de réanimation néonatale mais il est décédé à J2 de vie.

Les données concernant la prise en charge et le pronostic des nouveau-nés atteints de syndrome d'Arlequin sont limitées car ces patients décèdent en général les premiers jours ou les premières semaines de vie. Le traitement, basé sur des soins intensifs en unité de réanimation néonatale et sur l'utilisation des rétinoïdes, améliore le pronostic vital de cette pathologie.

Le diagnostic prénatal du kératome malin était basé sur l'étude, au microscope électronique, de la biopsie cutanée fœtale effectuée entre 19 et 23 semaines d'aménorrhée. Depuis 2005, avec la découverte du gène ABCA12 responsable de la maladie, le diagnostic prénatal peut se faire à un âge beaucoup plus précoce de la grossesse, par l'étude de l'ADN fœtal prélevé par biopsie du trophoblaste ou par amniocentèse, avec moins de risques pour le fœtus et pour la mère.

Rev Med Brux 2009 ; 30 : 52-4

ABSTRACT

Harlequin fetus, with an incidence of about 1 in 300.000 births, is an extremely severe form of congenital ichthyosis.

We report a case of malignant keratoma : a male infant was born at 40 weeks' gestational age. The parents were first cousins. This infant was covered with massive thick, waxy, plate-like scales and deep fissures. There was striking facial distortion including severe eclabium and ectropion. The baby was transferred to the Neonatal Intensive Care Unit but he died at 2 days of age.

There is limited information regarding the course and prognosis of neonates affected with Harlequin ichthyosis because most affected patients die within the first days or weeks of life. However, it is now evident that these infants, may have extended survival potential with intensive supportive measures as well as the addition of retinoids.

Prenatal diagnosis for malignant keratoma had been performed by fetal skin biopsy and electron microscopic observation at 19-23 weeks estimated gestational age. In 2005, ABCA12 was identified as the causative gene for this disease. It has now become possible to make DNA-based prenatal diagnosis for Harlequin ichthyosis by chorionic villus or amniotic fluid sampling procedures in the earlier stages of pregnancy with a lower risk to fetal health and with a reduced burden on the mothers.

Rev Med Brux 2009 ; 30 : 52-4

Key words : malignant keratoma, Harlequin fetus, ichthyosis, prenatal diagnosis

INTRODUCTION

Le kératome malin est un état ichtyosiforme héréditaire grave et rare. Il s'agit d'une variété particulièrement redoutable et souvent létale d'ichtyose congénitale, appelée aussi syndrome d'Arlequin,

transmise selon le mode autosomique récessif. Nous rapportons un cas typique d'un nouveau-né atteint de cette maladie et nous développerons les nouveautés concernant la prise en charge et le diagnostic prénatal de cette pathologie.

OBSERVATION

Il s'agit d'une femme âgée de 27 ans, G2P2, sans antécédents pathologiques notables, mariée depuis 5 ans, mariage consanguin de premier degré. Elle avait un enfant vivant âgé de 3 ans, en bonne santé apparente. Il n'y avait pas d'antécédents familiaux de génodermatoses. La deuxième grossesse n'était pas suivie. La patiente a été admise dans notre service pour rupture prématurée des membranes sur un terme de 40 semaines d'aménorrhée (SA). Elle a été césarisée pour présentation transverse.

Le nouveau-né était de sexe masculin. L'Apgar à la 1^{ère} et à la 5^{ème} minute était à 8 – 9. Le poids de naissance était de 2.850 g. L'examen clinique montrait un aspect typique de kératome malin (figure 1). Le bébé avait un aspect monstrueux avec une peau recouverte d'une membrane épaisse, dure, sèche, tendue et blanchâtre qui se craquelait, faisant apparaître de larges fissures surtout au niveau des plis. La peau sous-jacente était humide et érythémateuse. La dysmorphie faciale était impressionnante avec un ectropion majeur bilatéral qui masquait les globes oculaires, un éclabion marqué, un nez épaté et des oreilles recroquevillées (figure 2). Les membres inférieurs et supérieurs étaient le siège d'un important œdème qui leur donnait un aspect boudiné. Le diagnostic de fœtus Arlequin a été porté et le bébé transféré, après une heure, en service de réanimation néonatale. Malgré les mesures thérapeutiques mises en œuvre, l'évolution était défavorable et le bébé est décédé à J2 de vie.

DISCUSSION

Il s'agit d'un cas intéressant car cette pathologie, de transmission autosomique récessive, est rare. Son incidence est de l'ordre de 1 sur 300.000 naissances^{1,2}. Le diagnostic est facile, basé essentiellement sur l'aspect clinique du bébé, surtout si le tableau est complet, comme pour notre cas : la peau est recouverte par une membrane épaisse et dure, d'aspect cireux, parcourue par de nombreuses fissures, entraînant un ectropion et un éclabion³.

On notera que cette anomalie a vraisemblablement donné naissance à la légende du " veau-moine ", qui, pour le théologien Martin Luther, symbolisait l'" hypocrisie de la moinerie "⁴.

Le problème majeur réside dans la prise en charge thérapeutique, le kératome malin étant la forme la plus grave d'ichtyose congénitale. En effet, cette affection est le plus souvent létale car la peau des nouveau-nés atteints ne remplit pas sa fonction de barrière protectrice. La perte d'eau et de protéines est très importante et le risque infectieux est majeur. Les sujets atteints décèdent en général dans un tableau de déshydratation, d'insuffisance rénale aiguë ou de choc septique⁵.

Avec le développement de la néonatalogie,



Figure 1 : Aspect typique de kératome malin : peau recouverte d'une membrane épaisse, blanchâtre parcourue par de nombreuses fissures.



Figure 2 : Dysmorphie faciale avec un ectropion majeur bilatéral et un éclabion marqué.

l'évolution fatale de cette pathologie peut parfois être évitée moyennant une réanimation néonatale intensive et efficace avec prévention de la déshydratation et une surveillance stricte du bilan hydrique, l'utilisation d'antibiotiques et de rétinoïdes par voie générale (étrétinate à la dose de 1 mg/kg/jour)⁵ avec, ultérieurement, un aspect d'érythrodermie ichtyosiforme congénitale sèche⁶.

Le diagnostic anténatal de ce syndrome, comme celui des autres génodermatoses, était basé sur l'examen en microscopie électronique de biopsies

cutanées fœtales faites en général entre 19 et 23 SA^{7,8}. Depuis 2005, avec la découverte des mutations du gène ABCA12 (*adenosine triphosphate-binding cassette A12*) responsables de cette pathologie, le diagnostic peut désormais être porté à un âge gestationnel plus précoce par l'étude de l'ADN fœtal prélevé par biopsie du trophoblaste ou par amniocentèse, avec moins de risques pour le fœtus et pour la mère^{9,10}.

L'ABCA12 est une protéine qui fait partie d'une super famille de transporteurs de lipides. Elle est exprimée au sein des granules lamellaires dans les kératinocytes de l'épiderme normal. Les mutations du gène codant pour cette molécule observées dans le kératome malin aboutissent à la délétion de zones hautement conservées de la molécule et liées à son activité fonctionnelle¹¹.

Les perspectives de ces découvertes sont nombreuses, notamment en termes de diagnostic prénatal extrêmement précoce par l'étude de l'ADN des cellules fœtales circulant dans le sang maternel^{7,12}, mais aussi la possibilité, quoiqu'à plus long terme, d'une thérapie génique efficace, peut-être même *in utero*, dès que le diagnostic est porté¹¹.

BIBLIOGRAPHIE

1. Bianca S, Ingegnosi C, Bonaffini F : Harlequin foetus. *J Postgrad Med* 2003 ; 49 : 81-2
2. Zapalowicz K, Wygledowska G, Roszkowski T, Bednarowska A : Harlequin ichthyosis-difficulties in prenatal diagnosis. *J Appl Genet* 2006 ; 47 : 195-7
3. Sanou I, Kam LK, Traoré A *et al.* : Kératome Malin. *Ann Dermatol Venereol* 1996 ; 123 : 180-1
4. Fischer J-L : Monstres. Histoire du corps et de ses défauts. Paris, Syros Alternatives, 1991
5. Mukhopadhyay S, Agarwal R : Harlequin ichthyosis. *Indian J Pediatr* 2006 ; 73 : 351
6. Prasad RS, Pejaver RK, Hassan A, Al Dusari S, Wooldridge MA : Management and follow-up of harlequin siblings. *Br J Dermatol* 1994 ; 130 : 650-3
7. Blanchet-Bardon C, Dumez Y, Nazzaro V, Mimoz C : Diagnostic anténatal des génodermoses par microscopie électronique. *Rev Prat* 1987 ; 37 : 2642-9
8. Hadj-Rabia S, Bodemer C, De Prost Y, Lyonnet S : Diagnostic prénatal en dermatologie. *Ann Dermatol Venereol* 1999 ; 126 : 981-91
9. Thomas AC, Cullup T, Norgett EE *et al.* : ABCA12 is the major harlequin ichthyosis gene. *J Invest Dermatol* 2006 ; 126 : 2408-13
10. Akiyama M : Harlequin ichthyosis and other autosomal recessive congenital ichthyoses : the underlying genetic defects and pathomechanisms. *J Dermatol Sci* 2006 ; 42 : 83-9
11. Dereure O : Des mutations du transporteur de lipides ABCA12 sont impliquées dans le fœtus arlequin. *Ann Dermatol Venereol* 2006 ; 133 : 97
12. Akiyama M : Pathomechanisms of harlequin ichthyosis and ABCA transporters in human diseases. *Arch Dermatol* 2006 ; 142 : 914-8
13. Sekizawa A, Purwosunu Y, Matsuoka R *et al.* : Recent advances in non-invasive prenatal DNA diagnosis through analysis of maternal blood. *J Obstet Gynaecol Res* 2007 ; 33 : 747-64

Correspondance et tirés à part :

K. LARGUECHE
Hôpital de Ben Arous
Service de Gynécologie-Obstétrique
26 rue 7145 El Manar 4
Tunis 2092
Tunisie
E-mail : kamel_l80@hotmail.com

Travail reçu le 8 avril 2008 ; accepté dans sa version définitive le 6 mai 2008.