

Insuffisance pancréatique exocrine : une variante pancréatique du syndrome du Carmi ?

Exocrine pancreatic insufficiency : a pancreatic variant of Carmi syndrome ?

Daadaa. N ^(1,3), Youssef. S ^(1,3), Gannouni. S ^(2,3), Doss. N ^(1,3), Dhaoui. MR ^(1,3)

⁽¹⁾ Service de dermatologie, Hôpital militaire principal d'instruction de Tunis, Monfleury 1008, Tunis

⁽²⁾ Service de pédiatrie, Hôpital militaire principal d'instruction de Tunis, Monfleury 1008, Tunis.

⁽³⁾ Université de Tunis El Manar, Faculté de Médecine de Tunis, 1007, Tunis, Tunisie.

RÉSUMÉ

Introduction : Les épidermolyses bulleuses jonctionnelles (EBJ) sont des génodermatoses rares dues à un clivage de la jonction dermo-épidermique au niveau de la lamina lucida. À côté de l'atteinte cutanée, des atteintes muqueuses peuvent se voir en particulier au niveau de la conjonctive, la cavité buccale, le larynx, l'œsophage et du tractus urinaire. Une atteinte des organes profonds et en particulier du pancréas n'a pas été rapportée dans la littérature. Nous rapportons le cas d'un enfant atteint d'une EBJ associée à une insuffisance pancréatique exocrine.

Observation : Il s'agit d'un garçon âgé de 3 ans, issu d'un mariage consanguin de 1er degré, suivi pour EBJ dès la première semaine de vie. À l'âge de 2 ans, il a présenté une diarrhée chronique avec une hypotrophie en rapport avec une insuffisance pancréatique exocrine. Une mucoviscidose a été suspectée mais le test à la sueur était négatif. Un traitement à base d'extraits pancréatiques avait permis d'obtenir une nette amélioration clinique et biologique et une meilleure croissance staturo-pondérale.

Il présentait aussi une atteinte de tractus urinaire se manifestant par des infections urinaires à répétition et un abcès urétral post-circumcision.

Conclusion : Notre observation est originale du fait qu'elle décrit une nouvelle association de l'EBJ, de l'atteinte du tractus urinaire et de l'insuffisance pancréatique exocrine. Cette atteinte viscérale, était responsable d'une hypotrophie et d'une dénutrition qui a bien évolué sous extraits pancréatiques d'où l'importance de rechercher les atteintes viscérales associées aux épidermolyses bulleuses héréditaires pouvant conditionner le pronostic vital et fonctionnel comme l'atteinte pancréatique et urinaire.

Mots clés : Epidermolyse bulleuse jonctionnelle, atteinte du tractus urinaire, insuffisance pancréatique exocrine.

ABSTRACT

Introduction : Junctional epidermolysis bullosa is a common genodermatosis due to a cleavage within the lamina lucida of the dermal-epidermal junction. In non-lethal forms, besides skin lesions, mucosal involvement can be seen particularly in the conjunctiva, the oral cavity, the larynx, the esophagus and the urinary tract. Deep organ involvement, particularly pancreas, has not been reported in the literature. We report the case of a child with junctional epidermolysis bullosa associated with exocrine pancreatic insufficiency.

Case report: We report the case of a three-year-old boy, with first-degree consanguineous parents from a consanguineous marriage, followed for junctional epidermolysis bullosa from the first week of life. At the age of two, he developed chronic diarrhea with hypotrophy related to exocrine pancreatic insufficiency. Cystic fibrosis was suspected but sweat test was negative. Treatment with pancreatic extracts resulted in a marked clinical and biological improvement and in a better growth in weight and height.

He presented also urinary tract involvement with repeated urinary infections and urethral abscess developed after ritual circumcision.

Key words : Junctional epidermolysis bullosa, urinary tract involvement, exocrine pancreatic insufficiency.

Auteur correspondant :

Dr Daadaa Najla

Mail : daadaanajla1990@gmail.com

INTRODUCTION

Les épidermolyses bulleuses jonctionnelles (EBJ) sont des génodermatoses rares, transmises selon un mode autosomique récessif, caractérisées par des décollements de la jonction dermo-épidermique se situant au sein de la lamina lucida [1,2]. Dans les formes non létales; à côté de l'atteinte cutanée caractérisée par une fragilité cutanée, des bulles et une atrophie cutanée, des atteintes muqueuses peuvent se voir en particulier au niveau de la conjonctive, la cavité buccale, le larynx, l'œsophage et du tractus urinaire [3]. Une atteinte des organes profonds et en particulier du pancréas n'a jamais été rapportée dans la littérature. Nous rapportons une observation originale d'un enfant atteint d'une EBJ associée à une insuffisance pancréatique exocrine (IPE) et à une atteinte du tractus urinaire.

OBSERVATION

Il s'agit d'un garçon âgé de 3 ans et 4 mois issu d'un mariage consanguin de 1er degré et aux antécédents familiaux de diabète insulinodépendant chez le père. La maladie bulleuse est apparue dès la première semaine de vie avec apparition spontanée de bulles tendues parfois hémorragiques au niveau de la face, des oreilles, du tronc, des oreilles, des mains et des pieds laissant place à une hypopigmentation associées à des dystrophies unguéales (figure 1a, b et c).



Figure 1a : Bulle tendue à contenu clair.



Figure 1b : Multiples plaques hypochromiques de la main gauche avec une onychodystrophie.



Figure 1c: Large plaque érosive post-bulleuse du talon droit.

L'étude génétique a conclu à une épidermolyse bulleuse jonctionnelle héréditaire.

À l'âge de deux ans cet enfant a été hospitalisé en service de pédiatrie pour une symptomatologie faite de diarrhée chronique, retard staturo-pondéral majeur et d'œdèmes des membres inférieurs, avec à la biologie un syndrome carenciel et une importante hypo protidémie. Devant ce tableau une maladie coéliqua a été évoquée en premier lieu. Ce diagnostic a été récusé devant la négativité des anticorps anti-transglutaminases tissulaires et anti-gliadine, une biopsie duodénale normale, et l'absence d'amélioration sous régime sans gluten. Une insuffisance pancréatique exocrine a été évoquée devant le caractère gras de la diarrhée et surtout la présence d'une stéatorrhée importante. Une mucoviscidose a été suspectée mais le test à la sueur était négatif. L'enfant a été mis sous supplémentation en enzymes pancréatiques et l'évolution a été favorable marquée par une nette amélioration clinique et biologique et surtout une meilleure croissance staturo-pondérale.

Ce patient présentait également une atteinte du tractus urinaire marquée par des infections urinaires à répétition et un abcès urétral compliquant une circoncision.

DISCUSSION

La peau, le tube digestif et le système urinaire partagent en commun des pathologies résultant probablement des déficits génétiques touchant des molécules présentes dans chacun de ces organes tels que le collagène XVII, la laminine 332, l'intégrine $\alpha 6\beta 4$, l'intégrine $\alpha 3$ et le CD151 [1]. Les épidermolyses bulleuses jonctionnelles en représentent un excellent exemple. C'est un groupe hétérogène de maladies bulleuses héréditaires caractérisées par un décollement dermo-épidermique au sein d'une zone de la membrane basale appelée la lamina lucida lié à des mutations affectant la laminine-5 (ou laminine 332), l'intégrine $\alpha 6\beta 4$, ou le collagène XVII [2]. La classification des EBJ reposant initialement sur des éléments cliniques et ultrastructuraux, intègre actuellement les données de la biologie moléculaire. Plusieurs formes cliniques sont décrites: l'EBJ sévère d'Herliz de transmission autosomique récessive, l'EBJ intermédiaire de transmission autosomique récessive, l'EBJ généralisée atrophique bénigne, l'EBJ Lateonset, l'EBJ localisée, inversée, le LOC syndrome (forme oculo-laryngée et cutanée) et le Carmi syndrome (EBJ et atrésie du pylore) de transmission autosomique récessive [3].

Au cours des formes non létales, le pronostic semble être dominé non pas par l'atteinte cutanée mais plutôt par les atteintes viscérales associées. L'atteinte du tractus urinaire au cours des EBJ a été rapportée dans quelques cas de la littérature [4,5]. L'association EBJ-atrésie pylorique (syndrome de Carmi), de transmission autosomique récessive, parfois complétée d'une aplasie cutanée (syndrome de Bart), est bien connue [6]. Ce syndrome a été également décrit avec diverses atteintes urinaires de gravité variable comportant une insuffisance rénale, une néphropathie, une hydronéphrose, une sténose ou obstruction de la jonction urétéro-vésicale ou des infections urinaires récurrentes. Il est dû à une fragilité des épithéliums stratifiés et simples secondaire à une mutation des gènes ITGA6 et ITGB4 codant pour une des sous-unités de l'intégrine $\alpha 6\beta 4$, récepteur cellulaire de la laminine 332 [7]. Dans notre observation, l'enfant présentait probablement une atteinte du tractus urinaire se manifestant par des infections urinaires à répétition et un abcès urétral compliquant la circoncision, situation déjà rapportée dans la littérature [8].

L'insuffisance pancréatique exocrine est rare chez l'enfant. Elle se définit comme une réduction de la quantité ou de l'activité des enzymes pancréatiques se traduisant cliniquement par une diarrhée chronique, un syndrome de malabsorption et un retard staturo-pondéral. La confirmation diagnostique, basée autrefois sur la présence d'une stéatorrhée (supérieure à 4-5g / 24 h chez un enfant de deux à dix ans) et par un déficit enzymatique objectivé par un tubage pancréatique sous stimulation, se fait actuellement par le dosage de l'élastase-1 fécale. Cette affection peut être en rapport avec une

mucoviscidose, un syndrome de Shwachman-Diamond, un syndrome de Johnson-Blizzard, un syndrome de Pearson [9] ou avec un déficit congénital en lipase ou en cholipase qui est beaucoup plus rare [10].

A notre connaissance, une association avec une EBJ et à une atteinte du tractus urinaire n'a jamais été décrite. Il s'agit très probablement d'une variante pancréatique de syndrome de Carmi à l'instar de la variante intestinale décrite par Salvestrini et al [11]. La survenue concomitante d'une atteinte cutanée, urinaire et digestive à type d'insuffisance pancréatique exocrine chez notre patient, serait la conséquence des mutations touchant les gènes codant les sous-unités de l'intégrine $\alpha 6\beta 4$. L'insuffisance pancréatique pourrait être expliquée par une sténose des canaux excréteurs due au tissu de granulation ou à la fibrose cicatricielle compliquant le clivage de la muqueuse pancréatique.

CONCLUSION

Notre observation est originale du fait qu'elle décrit une nouvelle association de l'EBJ à une atteinte du tractus urinaire et une insuffisance pancréatique exocrine. Cette atteinte viscérale, était responsable d'un retard staturo-pondéral et d'une malnutrition protéino-calorique sévère qui a bien évolué sous extraits pancréatiques. Ainsi, il ressort qu'au cours des épidermolyses bulleuses héréditaires une attention particulière doit être accordée à la recherche d'atteintes viscérales associées pouvant conditionner le pronostic vital et fonctionnel y compris l'atteinte pancréatique.

Conflits d'intérêt : aucun

REFERENCES

- [1] Has, He Y. Renal-skin syndromes. *Cell Tissue Res* 2017;369:63-73
- [2] Ayoub N, Tomb R, Charlesworth A, Meneguzzi G. *Ann Dermatol Venereol*. 2005;132:550-553
- [3] Chiaverini C, Meneguzzi G, Lacour JP. Epidermolyses bulleuses héréditaires. In : Saurat JH, Lipsker D, Thomas L, Borradori L, Lachapelle JM, éd. *Dermatologie et infections sexuellement transmissibles*. Paris: Elsevier; 2017. p. 318-25.
- [4] Moradi M, Rezaee H, Kaseb K, Ebrahimi A. Vesicostomy as a Treatment Option for Epidermolysis Bullosa Case With Urethral and Meatal Involvement. *Urol Case Rep* 2016;7:39-41
- [5] Kajbafzadeh AM, Elmi A, Talab SS, Jan D. Genitourinary involvement in epidermolysis bullosa: clinical presentations and therapeutic challenges. *BJU Int* 2010; 106(Suppl 11):1763-6
- [6] Kulali F, Bas AY, Kale Y, Celik IH, Demirel N, Apaydin S. Type VI Aplasia Cutis Congenita : Bart's Syndrome. *Case Rep Dermatol Med* 2015;2015:549825.

- [7] Kim JH, Park HY, Lee HJ, Eom M, Choi EH. Case of Epidermolysis Bullosa with Pyloric Atresia. *Ann Dermatol* 2011;23(Suppl1):41-4.
- [8] Cherif F, Fazaa B, Mokthar I, Kamoun MR. Junctional epidermolysis bullosa : should circumcision be allowed? *Ann Dermatol Venereol* 1998;125(Suppl 10):724-6.
- [9] Languépin J, Barnaud D, Bouteloup C, Hasselmann M, Hennequin V, Petit A et al. Insuffisance pancréatique exocrine chez l'enfant : diagnostic positif et étiologique. *Nutr clin métab* 2010;24:18-9
- [10] Ligumsky M, Granot, Branski D, Stankiewicz, Goldstein R. *Gut* 1990;31:1416-18
- [11] Salvestrini C, Heuschkel RB, Thomson MA, Murch SH. Desquamative enterocolitis—a cause of severe persistent diarrhoea related to epidermolysis bullosa–pyloric atresia syndrome. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2004;39 (Suppl 1): S274–S275.