Observation clinique

Syndrome LEOPARD et carcinome épidermoïde labial : présentation d'un cas

Chérifa Faïza Tabeti-Bentahar^{1,*}, Fatma Bouzouina¹, Amina Nouria Tabeti-Hamza²

¹ Service de Pathologie et Chirurgie buccales, CHU, Oran, Algérie

² Gynéco-obstétricienne libérale, Oran, Algérie

(Reçu le 12 mars 2012, accepté le 20 avril 2012)

Mots clés :
syndrome LEOPARD /
lentigines /
carcinome épidermoïde

Résumé – Le syndrome LEOPARD est une maladie héréditaire rare décrite pour la première fois par Zeisler et Becker en 1936. En 1969, Gorlin et al. ont proposé l'acronyme LEOPARD formé à partir des différentes manifestations : L pour lentigines ou taches cutanées multiples ; E pour anomalies à l'électrocardiogramme ; O pour hypertélorisme oculaire ; P pour sténose de l'artère pulmonaire ; A pour anomalies de l'appareil génital ; R pour retard de croissance ; D pour surdité (*deafness*). Le cas rapporté concerne une adolescente âgée de 13 ans, présentant un syndrome LEOPARD, qui a développé un carcinome épidermoïde labial inférieur rapidement évolutif.

Key words:
LEOPARD syndrome /
lentigines /
oral squamous cell
carcinoma

Abstract – LEOPARD syndrome and oral squamous cell carcinoma of the lip: a case report. LEOPARD syndrome is a rare genetic disorder first described by Zeisler and Becker in 1936. Gorlin et al. introduced the acronym LEOPARD as the name of the syndrome in 1969 to recall the main features of the disorder: L for lentigines; E for electrocardiographic conduction abnormalities; O for ocular hyperthelormism; P for pulmonary stenosis; A for abnormalities of genitalia; R for retardation of growth and D for deafness. This is a report of a 13 year-old girl with LEOPARD syndrome and an unusual association with an oral squamous cell carcinoma of the lower lip arising during her oral management.

Le syndrome LEOPARD (SL) est une maladie héréditaire rare dont la première description a été faite par Zeisler et Becker en 1936. En 1969, Gorlin et al. ont proposé l'acronyme LEOPARD formé à partir des différentes manifestations à savoir : L pour lentigines ou taches cutanées multiples ; E pour anomalies à l'électrocardiogramme ; O pour hypertélorisme oculaire ; P pour sténose de l'artère pulmonaire ; A pour anomalies de l'appareil génital ; R pour retard de croissance et D pour surdité (*deafness*). L'ensemble de ces symptômes n'est jamais retrouvé en totalité chez tous les malades [1]. D'autres termes ont été utilisés pour désigner le SL : syndrome des lentigines multiples, syndrome cardio-cutané, lentiginosis profusa et lentiginose cardio-myopathique progressive [2].

Observation

Une adolescente, âgée de 13 ans et demi, quatrième d'une fratrie de six enfants (4 garçons et 2 filles), issue de parents

non consanguins, présentant un syndrome LEOPARD associé à un retard mental, a été adressée dans le Service de Pathologie et Chirurgie buccales en juin 2005 par son pédiatre pour la prise en charge de polycaries et remise en état de la denture.

Cette jeune patiente présentait un retard staturo-pondéral (1,39 m pour 33 kg) et une surdité bilatérale confirmée par les potentiels évoqués auditifs. L'examen cardiovasculaire n'a révélé aucune anomalie cardiaque. À l'examen somatique, on observait des lentigines sur tout le corps avec des taches café au lait associées à des nodules cutanés sur le bras droit, le genou gauche, la plante du pied gauche et le flanc droit ainsi qu'une onychodystrophie (Fig. 1). Sur la face, on notait de nombreuses lentigines, un hyperthélorisme, un strabisme convergent, une racine du nez large, l'absence de stomion, une biproalvéolie et des naevus conjonctifs sur l'aile droite du nez et la face antérieure gauche du cou. À l'examen endo-buccal, un mauvais état bucco-dentaire avec des polycaries, des multiples racines résiduelles, une langue dépaillée et une

* Correspondance : tabeti_cherifa@yahoo.fr

Fig. 1. a : lentigines sur le bras droit ; b : lentigines et taches café au lait sur le tronc ; c : lentigines et nodule cutané sur le flanc droit ; d : nodule cutané plantaire gauche ; e : nodule cutané sur le bras droit ; f : nodule et tache café au lait sur le genou gauche ; g : onychodystrophie.

Fig. 1. a: right arm lentigines; b: trunk lentigines and café au lait spots; c: right womb node and lentigines; d: cutaneous node of the sole of the left foot; e: right arm cutaneous node; f: node and café au lait spots of the left knee; g: onychodystrophy.

Fig. 2. a : lentigines multiples, hypertélorisme, strabisme convergent, absence du stomion et naevus conjonctifs sur l'aile droite du nez et la face antérieure gauche du cou ; b, c et d : mauvais état bucco-dentaire ; e : langue dépapillée et perlèche bilatérale (candidose buccale).

Fig. 2. a: lentigines, ocular hypertelorism, convergent squint, conjunctive naevi on the right alar nose and the neck; b, c and d: tooth decays and bad oral hygiene; e: depapillation of the tongue and angular cheilitis (oral candidiasis).

perlèche (Fig. 2). Un traitement antifongique a été instauré. Un orthopantomogramme et un bilan sanguin demandés avant de réaliser des extractions multiples.

La patiente a été perdue de vue et elle est revenue en consultation en novembre 2006 pour une lésion labiale

inférieure évoluant depuis 3 semaines. Il s'agissait d'une lésion ulcéro-végétante, arrondie, grenue, de consistance ferme, à base indurée, mesurant 2 × 2,5 cm, ne dépassant pas la ligne médiane. L'orthopantomogramme montrait des polycaries, des racines résiduelles, des images mandibulaires radioclares en

Fig. 3. a, b et c : lésion exophytique, grenue de l'hémi-lèvre inférieure droite ; d : orthopantomogramme.

Fig. 3. a, b and c: raised lesion with granulating surface on the right lower lip; d: orthopantomogram.

Fig. 4. Nombreuses lentiginos, tache café au lait, absence de pilosité axillaire et seins peu développés (janvier 2007, 15 ans).

Fig. 4. Many lentiginos, café au lait spot, absence of pilosity of armpits and little developed breast (january 2007, 15 year-old).

relation avec les racines de 36 et 46, une inclusion dentaire dans le maxillaire droit et l'absence des germes des quatre dents de sagesse (Fig. 3).

La patiente, âgée alors de 14 ans et onze mois, présentait un retard de maturité génitale (Fig. 4), confirmé par l'examen gynécologique qui retrouvait une aménorrhée, l'absence de

pilosité pubienne et axillaire, et des seins peu développés. Le bilan sanguin montrait une anémie avec un taux d'hémoglobine très bas (6 g/dl), associée à une hypercalcémie (112 mg/l) et à des phosphatases alcalines élevées (211 UI/l). Une biopsie de la lésion labiale a été réalisée et l'étude anatomopathologique a révélé qu'il s'agissait d'un carcinome épidermoïde de la lèvre inférieure.

La malade a été prise en charge dans le service de Chirurgie plastique et a bénéficié d'une exérèse chirurgicale avec réparation du mur antérieur selon la technique de Karapandzic et d'un curage ganglionnaire. Le traitement chirurgical a été complété par une chimiothérapie à base de 5-fluoro-uracile et de cisplatine, associée à une radiothérapie au cobalt 60 (65 Gy) sur le site opératoire et les aires ganglionnaires cervicales. La malade est décédée en décembre 2007 des complications de son carcinome.

Discussion

Le SL fait partie des syndromes neuro-cardio-facio-cutanés qui regroupent la neurofibromatose de type 1, le syndrome de Legius, le syndrome de Noonan, le syndrome de Costello et le syndrome cardio-facio-cutané [3, 4]. Le SL a une transmission autosomale dominante et il y aurait une prédominance masculine [5]. L'expression et la sévérité des symptômes du SL peuvent varier selon les individus mais sa pénétrance est totale [2]. Le SL est dû à une mutation du gène *PTPN 11*

(*Proteine Tyrosine Phosphatase Non Receptor 11*) dans 90 % des cas, du gène *RAF1* dans 3 % des cas [6] ou du gène *BRAF* [7]

En 1976, Voron *et al.* ont proposé des critères diagnostiques du SL : en présence de lentigines, il faut 2 autres critères. À savoir 2 anomalies parmi les suivantes : anomalies cutanées, cardiaques structurelles ou électrocardiographiques, génito-urinaires, endocriniennes, déficits neurologiques, dysmorphie crânio-faciale, petite taille ou anomalies squelettiques. En l'absence de lentigines, 3 des anomalies sus-citées doivent être retrouvées [8]. La majorité des malades présentant un SL ont peu de symptômes. La description de SL complet est rare [9]

À ce jour, environ 200 cas de SL ont été rapportés mais l'incidence réelle n'est pas clairement établie [2]. Sept cas ont été décrits dans la littérature coréenne [10]. Sarkozy *et al.* en 2004 [11] ont publié l'analyse clinique et moléculaire d'une série de 30 cas de SL.

La plupart des malades ayant un SL décrits dans la littérature présentent une cardiomyopathie [1, 9, 10, 12-14]. L'association d'un SL à des calcifications cérébrales sévères a été décrite en 2008 par Niwa *et al.* [15] chez un japonais de 53 ans.

Le diagnostic différentiel du SL se discute avec :

- le syndrome de Noonan qui associe un hypertélorisme, une nuque courte, une petite taille, des anomalies cardiaques et un retard mental. Les lentigines et la surdit sont rares [16] ;
- le syndrome d'Albright ou syndrome de McCune-Albright qui comprend des taches caf au lait, une dysplasie fibreuse polyostotique, des fractures pathologiques, des douleurs osseuses, une dysfonction endocrinienne avec pubert prcoce et parfois hyperthyrodie [17] ;
- le syndrome de Turner, d l'absence complte ou partielle d'un chromosome X, qui peut associer un retard de croissance, des anomalies du cur gauche et des anomalies rnales [18] ;
- la neurofibromatose de type I qui comporte des taches caf au lait, des lentigines axillaires ou inguinales, des neurofibromes cutans et des hamartomes iriens [19] ;
- le syndrome de Moynahan qui associe un xeroderma pigmentosum, une alopecie, une pilepsie et un retard mental [20] ;
- le syndrome de Costello qui se caractrise par une peau fonce et d'aspect lche sur la paume des mains, la plante des pieds et les doigts, une hyperkratose palmo-plantaire, un paississement de la peau flasque des bras et des jambes, un acanthosis nigricans, une papillomatose et une petite taille, et souvent une cardiomyopathie [21].

Le SL, le syndrome de Noonan et le syndrome de Costello sont associs un risque lev de survenue de tumeurs malignes [22]. Les tumeurs malignes associes au SL sont type de mlanome malin, de mylodysplasie, de leucmie myloide ou de neuroblastome [2]. Aucun cas de carcinome pidermoide de la cavit buccale associ au SL n'a t retrouv dans la littrature.

Les malades atteints de SL avec une cardiomyopathie associe dcdent en gnral de complications cardiovasculaires [8, 13] ; cette jeune patiente ne prsentait pas de manifestations cardiaques et elle est dcde des complications de son carcinome pidermoide labial.

Les carcinomes pidermoides de la cavit buccale avant 20 ans sont exceptionnels. L'ge moyen de leur survenue se situe dans la cinquime et la sixime dcennies. Les principaux facteurs de risque sont lis aux habitudes de vie (tabac-alcool) [23]. Le carcinome pidermoide est la tumeur maligne la plus frquente de la lvre [24]. L'exposition chronique au soleil (UV) constitue un risque connu de carcinome labial, surtout chez les personnes peau claire ayant vcu au grand air, exposes au soleil et aux intempries (paysans, marins) ou vivant sous des latitudes trs ensoleilles [25]. Le carcinome pidermoide des lvres sige, dans la majorit des cas, sur la demi-muqueuse labiale infrieure [26]. Il est d le plus souvent la transformation maligne d'une chilite actinique [27]. Il relve de la chirurgie d'exrse avec plastie de reconstruction. Pour les carcinomes de plus de 2 cm de diamtre, on associe un videment ganglionnaire cervical prophylactique, ventuellement combin avec la radiothrapie en fonction du nombre de ganglions atteints et de la prsence de ruptures capsulaires [25]. Le degr d'agressivit des carcinomes pidermoides invasifs de la demi-muqueuse est suprieur celui de leurs homologues cutans [28].

Conclusion

Le syndrome LEOPARD est un dsordre prdisposant la survenue de tumeurs malignes. L'examen de la cavit buccale des malades prsentant un SL doit tre minutieux et des contrles rguliers effectus. Au moindre doute, il faut raliser une biopsie permettant ainsi une prise en charge thrapeutique prcoce.

Conflits d'intrt : aucun

Rfrences

1. etinkaya F, Gnal N, Snmez N, Aycan Z, Vidinlisan S, Kahramanyol , Paaog I. LEOPARD syndrome and obstructive cardiomyopathy: a case report. *Turk J Pediatrics* 2004;46:373-6.
2. Sarkozy A, Digilio MC, Dallapiccola B. Leopard syndrome. *Orphanet J Rare Dis* 2008;3:13.
3. Bentires-Alj M, Kontaridis MI, Neel BG. Stops along the RAS pathway in human genetic disease. *Nature Med* 2006;12:283-5.
4. Bessis D. Syndromes neuro-cardio-facio-cutans. *Ann Dermatol Venerol* 2011;138:483-93.
5. Jozwiak S, Schwartz RA. LEOPARD syndrome. *eMedicine Dermatology* Updated: Jan. 7, 2009.

6. Gelb BD, Tartaglia M. LEOPARD syndrome. Gene reviews – NCBI Bookshelf. HTML. Initial Posting: Nov. 30, 2007.
7. OMIM 613707 LEOPARD syndrome 3 Phenotype gene relationships.
8. Coppin BD, Temple IK. Multiple lentigines syndrome (LEOPARD syndrome or progressive cardiomyopathic lentiginosis). *J Med Genet* 1997;34:582-6.
9. Hagspiel KD, Candinas RC, Hagspiel H-J, Amann FW. LEOPARD syndrome: cardiac imaging findings. Case report. *Am J Roentgenol* 2005;184:S21-4.
10. Kim J, Kim MR, Kim HJ, Lee K-A, Lee M-G. LEOPARD syndrome with PTPN 11 gene mutation showing six cardinal symptoms of LEOPARD. *Ann Dermatol* 2011;23:232-5.
11. Sarkozy A, Conti E, Digilio MC, Marino B, Morini E, Pacilio G, Wilson M, Calabro R, Pizzuti A, Dallapiccola B. Clinical and molecular analysis of 30 patients with multiple lentigines LEOPARD syndrome. *J Med Genet* 2004;41, e68.
12. Legius E, Schrandt-Stumpel C, Schollen E, Pulles-Heintzberger C, Gewillig M, Fryns J-P. PTPN11 mutations in LEOPARD syndrome. *J Med Genet* 2002;39:571-4.
13. Lehmann LH, Schaeufele T, Buss SJ, Balanova M, Hartschuh W, Ehlermann P, Katus HA. A patient with LEOPARD syndrome and PTPN 11 mutation. *Circulation* 2009;119:1328-9.
14. Ganigara M, Prabhu A, Kumar RS. LEOPARD syndrome in an infant with severe hypertrophic cardiomyopathy and PTPN 11 mutation. *Ann Pediatr Card* 2011;4:74-6.
15. Niwa A, Naito Y, Kuzuhara S. Severe cerebral calcification in a case of LEOPARD syndrome. *Inter Med* 2008;47:1925-9.
16. Ibrahim J, McGovern M. Noonan syndrome. *eMedicine Pediatrics: Genetics and Metabolic Disease*. Updated: Dec. 12, 2007./ 947504.
17. Scheinfeld NS, Whittaker DS Jr. Albright syndrome. *eMedicine Dermatology*. Updated: Mar. 13, 2008./1110016.
18. Cabrol S. Le syndrome de Turner. *Ann Endocrinol. Encyc Orphanet* 2007.
19. Pinson S. La neurofibromatose de type 1 (NF1), ou maladie de Von Recklinghausen. *Encyc Orphanet* 2001.
20. McKusick VA. Alopecia-epilepsy-oligophrenia syndrome of Moynahan. *Online mendelian inheritance in man* 203600.
21. Delrue M-A, Sigaudy S. In Lacombe D, Lyonnet S, Briard M-L, Eds. *Prise en charge des maladies génétiques en pédiatrie* (pp. 69-77). Edition Doin, Paris, 2006.
22. Kerr B, Delrue M-A, Sigaudy S, Perveen R, Marche M, Burgelin I, Stef M, Tang B, Eden OB, O'Sullivan J, De Sandre-Giovannoli A, Reardon W, Brewer C, Bennett C, Quarell O, M'Cann E, Donnai D, Stewart F, Hennekam R, Cave H, Verloes A, Philip N, Lacombe D, Levy N, Arveiler B, Black G. Genotype-phenotype correlation in Costello syndrome: HRAS mutation analysis in 43 patients. *J Med Genet* 2006; 43:401-5.
23. Zwetyenga N, Gargiulo M, Demeaux H, Siberchicot F, Majoufre-Lefebvre C. Carcinomes épidermoïdes de la cavité buccale chez les sujets de moins de 20 ans. *Rev Stomatol Chir Maxillofac* 2004;105:201-5.
24. Piette E. Affections des lèvres. *Encyc Med Chir Stomatol* 22-054-A-10. Elsevier Masson SAS, Paris, 2005.
25. Ben Slama L. Carcinomes des lèvres. *Rev Stomatol Chir Maxillofac* 2009;110:278-83.
26. Beauvillain de Montreuil C, Dréno B, Tessier MH. Tumeurs bénignes et malignes des lèvres. *Encycl Med Chir Oto-rhino-laryngol* 20-625-A-10. Elsevier Masson SAS, Paris, 1998.
27. Barthélémy I, Sannajust J-P, Revol P, Mondié J-M. Cancers de la cavité buccale. Préambule, épidémiologie, étude clinique. *Encycl Med Chir Stomatol* 22-063-A-10. Elsevier Masson SAS, Paris, 2005.
28. Bonerandi JJ, Monestier S. Carcinome épidermoïde (spinocellulaire) et ses précurseurs. *Encyc Med Chir Dermatol* 98-625-A-10. Elsevier Masson SAS, Paris, 2011.