

Hamartome épidermique de type PENS («papular epidermal nevus with « skyline » basal cell layer»)

Marie Cuvelier ^{1*}, Josette André ², Didier Bessis ³, Pierre-Paul Roquet-Gravy ¹, Audrey Bulinckx ¹

Epidermal hamartoma type PENS («papular epidermal nevus with « skyline » basal cell layer»)

PENS hamartoma or “papular epidermal nevus with “skyline” basal cell layer” is a congenital epidermal hamartoma, which is characterized by specific histopathological features. We report a diagnosis of PENS hamartoma that was made in an 18-month-old girl.

Initially described by Torrelo *et al.* in 2011 (1), PENS hamartoma exhibits particular clinical features consisting of coalescent, verrucous, and light brown polygonal papules (2). The diagnosis is confirmed by histological examination, which, in the majority of cases, shows an alignment of epidermal basal cells and palissadic disposition of nuclei evoking a “skyline”. In 2012, the term PENS Syndrome was retained, owing to new clinical descriptions associating light neurological abnormalities with these cutaneous lesions (2). PENS syndrome is a rare neuro-cutaneous syndrome, which involves one or more congenital epidermal hamartomas of PENS type, as well as non-specific neurological abnormalities (1-3). Neurological manifestations begin to occur during the first two years of life (1). A review of the literature identified 27 reported cases of PENS hamartomas (1-12), including some familial cases and other cases associated with neurological abnormalities (PENS syndrome). The physiopathology of PENS hamartoma and PENS syndrome remains unclear, whereas several hypotheses have been advanced (7).

KEY WORDS

PENS, epidermal nevus, skyline

L'hamartome PENS ou “papular epidermal nevus with “skyline” basal cell layer” est un hamartome épidermique congénital caractérisé par une histologie pathognomonique. Nous rapportons le cas d'hamartome PENS chez une fillette de 18 mois.

Initialement décrit en 2011 par Torrelo *et al.* (1), l'hamartome PENS présente des caractéristiques cliniques particulières : papules polygonales coalescentes, rugueuses et légèrement brunâtres (2). Le diagnostic est confirmé par l'examen histologique qui, dans la majorité des cas, montre un alignement des cellules basales épidermiques et une disposition palissadique des noyaux évoquant une « ligne d'horizon ». En 2012, est décrit le syndrome PENS qui associe des anomalies neurologiques à ces lésions cutanées (2). Le syndrome PENS est un syndrome neuro-cutané rare, associant un ou plusieurs hamartomes épidermiques congénitaux de type PENS et des anomalies neurologiques non spécifiques (1-3). Celles-ci débutent au cours des deux premières années de vie (1). Une revue de la littérature permet d'identifier 27 cas rapportés d'hamartomes PENS (1-12), certains sont familiaux et d'autres associés à des anomalies neurologiques diverses (syndrome PENS). La physiopathologie de l'hamartome PENS et du syndrome PENS reste inconnue mais plusieurs hypothèses ont été avancées (7).

Que savons-nous à ce propos ?

- L'hamartome PENS est une lésion cutanée congénitale de type papule polygonale rugueuse et légèrement brunâtre.
- L'histologie est pathognomonique.
- Des anomalies neurologiques peuvent être associées à ces lésions cutanées dans le cadre du syndrome PENS.

Que nous apporte cet article ?

- Cet article illustre décrit la clinique des hamartomes PENS afin de permettre aux lecteurs de diagnostiquer cette pathologie.
- Il est important de reconnaître ces lésions cutanées afin de proposer aux patients le dépistage des anomalies neurologiques potentiellement associées.

What do we know about the topic??

- PENS hamartoma is a congenital skin lesion that consists of coalescent, verrucous, and light brown polygonal papules.
- The histology is pathognomonic.
- Neurological abnormalities may be associated with these skin lesions as part of PENS syndrome.

What does this article bring us?

- This illustrated article describes the clinical aspects of PENS hamartoma in an effort to help clinicians diagnose this pathology.
- It is crucial to recognize these skin lesions is important and search for potential associated neurological abnormalities.

INTRODUCTION

L'hamartome de type PENS (Papular Epidermal Nevus with « skyline » basal cell layer) est un hamartome épidermique congénital caractérisé cliniquement par des petites papules polygonales de couleur brun clair, disposées de façon coalescente sous une forme arrondie ou « en virgule » et histologiquement par un alignement régulier, bien délimité des kératocytes de la basale épidermique associé à une disposition palissadique de leurs noyaux (1-3). Le plus souvent multiples, ces hamartomes se développent généralement de façon sporadique mais quelques cas familiaux ont été rapportés (1). L'association de(s) hamartome(s) PENS à des atteintes neurologiques plus ou moins sévères définit le syndrome PENS (2). Nous rapportons une nouvelle observation d'hamartomes multiples de type PENS.

OBSERVATION

Une petite fille âgée de dix-huit mois, sans antécédent médical, était vue en consultation de dermatologie pour de petites papules verruqueuses asymptomatiques développées progressivement dans les mois suivants la naissance et globalement stables depuis. De couleur brun clair, d'une taille variant de 3 à 10 mm, et de forme arrondies ou linéaires (« en doigt de gant »), elles se localisaient sur le front, le cuir chevelu, le thorax, le pli rétro-auriculaire droit, la face interne des cuisses et le creux axillaire droit (Figures 1-5.). L'examen neurologique était normal.

L'enfant, était la cadette d'une fratrie de trois enfants. L'examen cutané de ses frères, âgés de quatre et cinq ans, tous deux sans antécédent neurologique, ne mettaient pas en évidence de lésion cutanée.

FIGURE 1. Hamartome PENS médiofrontal



FIGURE 2. Hamartome PENS en forme de virgule inversée sur le thorax



FIGURE 3. Hamartome PENS rétroauriculaire droit

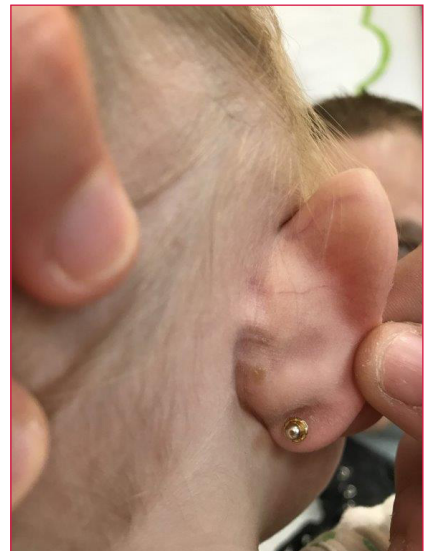


FIGURE 4. Aspect de papules polygonales d'un hamartome PENS de la cuisse

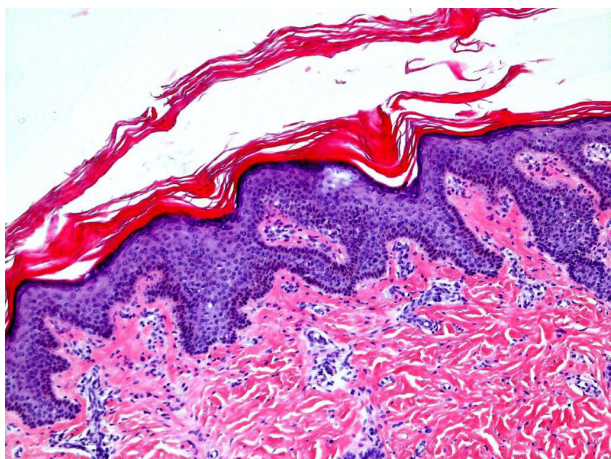


FIGURE 5. Hamartome PENS de la face interne de la cuisse gauche



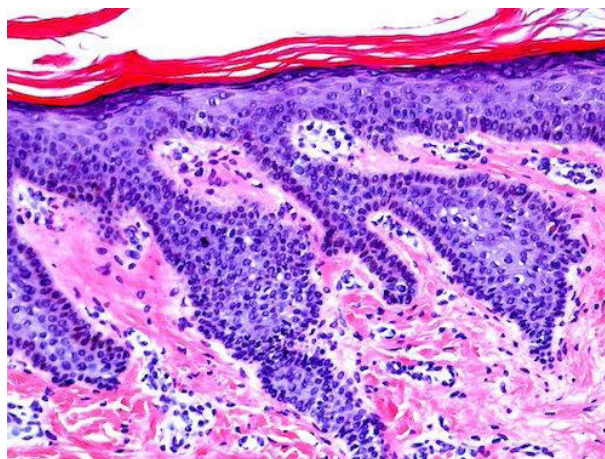
L'examen histologique d'une lésion kératosique mettait en évidence une couche cornée épaisse, très discrètement et focalement parakératosique surmontant un épiderme acanthosique avec des bourgeons larges et rectangulaires. À une extrémité de la

FIGURE 6. Epiderme acanthosique avec des bourgeons larges et rectangulaires. La couche cornée est épaisse, très discrètement et focalement parakératosique



biopsie, les cellules basales possédaient des noyaux palissadiques organisés de façon linéaire évoquant une ligne d'horizon (Figures 6. et 7.) permettant d'établir le diagnostic d'hamartome PENS.

FIGURE 7. Les cellules basales possèdent des noyaux palissadiques organisés évoquant une « skyline » ou ligne d'horizon



DISCUSSION

Depuis la description initiale en 2011 par Torrelo *et al.* (1), vingt-huit observations d'hamartome PENS unique ou multiple ont été décrites permettant d'affiner leur description clinique et éventuellement syndromique (Tableau 1).

Les lésions cutanées sont de découverte congénitale ou au cours des premières semaines suivant la naissance, avec un sex-ratio presque équilibré (M/F de 0,52). Elles sont le plus souvent multiples (93%), de 2 à 18 lésions (moyenne de 6). Leur présentation clinique est caractéristique, constituée par des petites papules millimétriques de forme polygonale, de couleur blanchâtre, rosée ou brun clair, avec une surface kératosique plane parfois papillomateuse. Ces papules sont et coalescentes en petites plaques le plus souvent de taille centimétrique, de forme circulaire, linéaire ou de façon évocatrice, incurvée « en virgule ». L'hamartome PENS siège avec prédilection sur les membres (80%), le tronc (60%), plus rarement le cou (30%) et le visage (20%), tandis que les mains, les pieds et les muqueuses sont classiquement épargnées.

L'examen dermoscopique est peu spécifique et met en évidence des caractéristiques similaires à celles observées au cours des hamartomes kératinocytaires : un pseudo réseau, des globules et des pseudokystes (13).

Le diagnostic est confirmé par l'examen histologique qui, dans la majorité des cas, révèle un alignement des cellules basales épidermiques et une disposition palissadique des noyaux évoquant une ligne d'horizon (« skyline »). Cet aspect histologique n'est cependant pas constant et sa présence n'est pas indispensable au diagnostic (3).

La présence de manifestations neurologiques associées à l'hamartome PENS définissant le syndrome PENS est rapportée dans 37% des cas. Ces atteintes apparaissent au cours des deux premières années de vie, non spécifiques et de sévérité variable (3-5) : retard psychomoteur, difficultés d'apprentissage, dyslexie, épilepsie, hyperactivité, trouble déficitaire de l'attention et troubles du spectre autistique (3). L'intérêt d'explorations complémentaires neurologiques systématiques comme un électroencéphalogramme et/ou une IRM cérébrale n'apparaît pas établi en raison du caractère constamment symptomatique de ces atteintes.

La physiopathologie de l'hamartome PENS et du syndrome PENS reste inconnue bien qu'une cause génétique semble probable. Un antécédent familial est noté dans près d'1/3 des cas, mais la discrétion de certaines lésions cutanées et l'absence d'examen systématique des fratries sous-estiment peut-être ces données. Pour certains auteurs, l'hamartome et le syndrome PENS pourraient être le résultat d'un mosaïcisme gonadique présent chez un des (ou les) parents non affectés par la pathologie (7) ou d'une hérédité paradominante décrit par Happle en 1992 : des individus sains étant hétérozygotes pour une mutation peuvent la transmettre aux générations suivantes suite à une mutation post-zygotique précoce (14). Cette dernière engendre une perte de l'allèle type sauvage conduisant à la présence d'une seule cellule clone homozygote ou hémizygotique pour la mutation qui peut alors être transmise et affecter les tissus (10) de la génération suivante. Le fait que tous les individus atteints de lésions cutanées dans les cas familiaux ne souffrent pas également de symptômes neurologiques suggère que le phénotype pourrait différer parmi les membres de la famille porteurs de la même mutation germinale (10).

TABLEAU 1. Principales caractéristiques des hamartomes PENS rapportés dans la littérature

Cas (référence)	Age de début	Sexe	Nombre de lésions	Localisation de(s) hamartome(s)	Anomalies neurologiques	Autres anomalies extracutanées	Aspect histologique « en ligne d'horizon »	EEG	IRM cérébrale	Antécédent familial
1 (1)	Naissance	M	1	Jambe droite	-	-	+	NP	NP	-
2 (1)	Naissance	F	3	Cou, cuisse gauche, fesse gauche	-	-	+	NP	NP	-
3 (1)	Naissance	M	6	Cou, cuisses, jambe et épaule droites	-	-	+	NP	NP	-
4 (1)	Naissance	F	7	Joue gauche, cou, épaule gauche, bras droit, jambe droite	-	-	+	NP	NP	-
5 (1)	Naissance	F	11	Cou, abdomen, creux axillaire et avant-bras droits, cuisses, jambe gauche	-	-	+	NP	NP	-
6 (4)	3 mois	F	12	Cuisses, dos, bras droit, visage	Dyslexie	-	+	N	N	-
7 (4)	Naissance	M	9	Bras, tronc	Retard mental	-	+	TP	N	-
8 (4)	5 mois	M	11	Tronc, bras, cuisse gauche	Epilepsie	-	-	TP	Signal hyperdense substance blanche péri et supratentorielle, hypoplasie minime lobe temporal gauche	-
9 (4)	1 mois	M	18	Tronc, cou, « extrémités »	Retard mental	-	+	TP	NP	+
10 (4)	Naissance	M	3	Tronc, jambe droite	Retard psychomoteur	-	NP	NP	NP	+
11 (4)	Naissance	F	6	Thorax, jambes	Dyslexie	-	NP	NP	NP	-
12 (5)	Naissance	M	4	Creux sus-claviculaire et cuisse gauches, bras droit, thorax, cuisse	Retard psychomoteur	Dysmorphie face, raccourcissement tendons d'Achille, hypoaousie gauche	+	NP	NP	-
13 (6)	Naissance	M	2	Région claviculaire gauche, abdomen	-	-	+	NP	NP	-
14 (7)	Peu après naissance	F	3	Région rétroauriculaire droit, fesse gauche, hypogastre	-	-	+	NP	NP	+
15 (7)	Inconnu	M	1	Bras droit	-	-	+	NP	NP	+
16 (3)	Naissance	M	2	Front, occiput	-	-	+	N	N	-
17 (8)	Naissance	M	1	Thorax	Retard langage	Strabisme, hypoaousie	+	NP	NP	+(frère)
18 (9)	Naissance	M	7	Tronc, bras, jambes	-	-	+	NP	N	NP
19 (9)	Naissance	F	6	Bras, jambes	-	-	+	NP	NP	NP
20 (2)	Naissance	F	1	Face interne cuisse	-	-	+	NP	NP	-
21 (2)	Naissance	F	3	Tronc, cou	-	-	+	NP	NP	-
22 (2)	Naissance	M	14	Tronc, cou, jambes	Retard développement	Hypospadia	+	NP	NP	-
23 (10)	Naissance	M	18	Epaules, cou, creux axillaires, bras gauche, abdomen, « extrémités inférieures », région péri-génitale, fesses	Retard mental	-	+	N	NP	+(frère)
24 (11)	Naissance	F	18	Bras, dos, thorax, pli inguinal	-	-	+	NP	NP	+(père)
25 (12)	Naissance	F	5	Bras et genoux	Epilepsie	Pilomatricomes,	+	NP	NP	+(mère)
26 *	1 mois	F	?	Bras, tronc, jambes	-	-	+	NP	NP	-
27	Peu après naissance	F	7	Front, thorax, pli rétroauriculaire, cuir chevelu, face interne cuisses, creux axillaire droit	-	-	+	N	NP	-

Abbreviations : -, absence ; +, présence; N, normal ; NP, non précisé ; TP, tracé pathologique.

* Pardo Dominguez C, del Boz Gonzalez J, Funez Liebana R. Papular epidermal nevus with "skylvine" basal cell layer, un nuevo caso de una entidad que debemos conocer. An Pediatr (Barc) 2018; article in press.

CONCLUSION

L'hamartome PENS est une lésion rare d'aspect clinique caractéristique et dont le diagnostic est soutenu par des signes histologiques pathognomoniques (skyline). Sa reconnaissance est importante en raison des troubles neurologiques potentiellement associés dans le cadre du syndrome PENS, et dont le dépistage sera systématiquement proposé.

L'évaluation d'un plus grand nombre de cas d'hamartomes PENS familiaux, non familiaux et/ou associés à d'autres lésions cutanées permettra une meilleure connaissance de sa physiopathologie et éventuellement un meilleur dépistage des patients à risque de développer des anomalies neurologiques.

RÉFÉRENCES

1. Torreló A, Colmenero I, Kristal L, Navarro L, Hafner C, Hernandez-Martin A, et al. Papular epidermal nevus with « skyline » cell layer (PENS). *J Am Acad Dermatol*. 2011;64:888-92.
2. Luna P, Pannizardi A, Martin C et al. Papular Epidermal Nevus with Skyline Basal Cell Layer (PENS) : Three new cases and review of the literature. *Pediatr Dermatol*. 2016;33:296-300.
3. Pernet C, Minoz J, Bessis D. Syndrome PENS (papular epidermal nevus with « skyline » basal cell layer). *Ann Dermatol Venereol*. 2015;142:41-5.
4. Tadini G, Restano L, Happle R, Itin P. PENS syndrome: a new neurocutaneous phenotype. *Dermatology*. 2012;224: 24-30.
5. Rodríguez-Díaz E, Gonzalvo P, Colmenero I, Requena L, Hernández-Martín A, Torreló A. Papular epidermal nevus with "skyline" basal cell layer (PENS) with extracutaneous findings. *Pediatr Dermatol*. 2013;30:e54-6.
6. Faure E, Tadini G, Brena M, Cassulini LR. Papular epidermal nevus with "skyline" basal cell layer (PENS) following a Blaschko linear pattern. *Pediatr Dermatol*. 2013;30: e270-1.
7. Brena M, Besagni F, Boneschi V, Tadini G. Familial papular epidermal nevus with "skyline" basal cell layer. *Pediatr Dermatol*. 2014;31:e33-5.
8. Spiker A, Pride H, Feringer T. Papular epidermal nevus with « skyline » basal cell layer. *J Am Acad Dermatol*. 2016; AB100:3008.
9. Guimaraes AL, Romiti R, Nico M. PENS syndrome: clinical spectrum and dermoscopy findings. *J Am Acad Dermatol*. 2016;AB215:2698.
10. Zahn CA, Itin P. Papular epidermal nevus with « skyline » basal cell layer syndrome – natural course : case report and literature review. *Case Rep Dermatol*. 2017; 9:1-5.
11. Beteta-Gorriti V, de Dios-Velazquez A, Yuste M, Santos-Briz A, Roman-Curto C, Canueto J. Familial papular epidermal nevus with « skyline » basal cell layer. *Pediatr Dermatol*. 2018;1-2.
12. Rizzoli L, Balestri R, Rech G, Zorzi MG, Speziali L, Pedrolli A, Girardelli CR. Familial popular epidermal nevus with "skyline" basal cell layer and multiple pilomatricomas: a new association?. *Pediatr Dermatol*. 2018;35:e147-e50.
13. Balestri R, Rizzoli L, Rech G et al. Dermoscopy of papular epidermal nevus skyline basal cell layer. *Pediatr Dermatol*. 2017;34:99-101.
14. Happle R, Fleiner J, Loskamp U. Kerinokeratosis papulosa with a type 2 segmental manifestation. *J Am Acad Dermatol*. 2004;50:S84-5.

Conflits d'intérêt : Aucun

AFFILIATIONS

1. Service de dermatologie, Grand Hôpital de Charleroi, rue de Villers 1, 6280 Loverval, Belgique
2. Service de dermatologie, CHU St Pierre, rue aux Laines 105, 1000 Bruxelles, Belgique
3. Service de dermatologie, CHU de Montpellier, avenue Augustin Fliche 80, 34295 Montpellier, France

CORRESPONDANCE

DR MARIE CUVELIER
Grand Hôpital de Charleroi
Service de dermatologie
Rue de Villers 1
B- 6280 Loverval, Belgique
cuveliermarie@hotmail.com