

L'HIPPOCRATISME DIGITAL ET L'OSTÉOARTHROPATHIE HYPERTROPHIQUE REVISITÉS

S. Degrève (1), X. Vandemergel (2)

Another look at digital clubbing and hypertrophic osteoarthropathy

Digital clubbing was first described by Hippocrates over 2500 years ago. This condition may occur as isolated finding or part of the hypertrophic osteoarthropathy syndrome, characterized by periostitis, arthritis, and at times thickening and edema of the skin surrounding the affected joints. Numerous diseases have been associated with this manifestation. In this article, we have reviewed the etiology, pathophysiology, and various theories aimed at explaining the occurrence of digital clubbing

What is already known about the topic?

Digital clubbing and hypertrophic osteoarthropathy have significant semiotic value. Numerous diseases have been associated with this manifestation but the pathophysiology remains unclear.

What does this article bring up for us?

We reviewed current data about the links between these semiotic events, the definition of the various entities, their pathophysiology and their treatment.

KEY WORDS

Clubbing, hypertrophic osteoarthropathy

L'Hippocratismes digital doit son nom à Hippocrate qui rapporta une observation chez un patient souffrant probablement d'un empyème il y a plus de 2500 ans. Ce signe clinique peut se présenter seul ou être associé à l'ostéoarthropathie hypertrophique caractérisée par l'existence d'appositions périostées le long des os longs, parfois accompagnées d'arthrites et plus rarement par un épaississement du tissu cutané. De nombreuses pathologies ont été associées à ces entités.

Dans cet article, nous revenons sur les causes et la physiopathologie ainsi que sur les différentes théories expliquant l'apparition de ce signe clinique, finalement assez peu connu.

Que savons-nous à ce propos ?

L'hippocratismes digital et l'ostéoarthropathie hypertrophique ont une valeur sémiologique importante. Les maladies associées sont généralement connues mais la physiopathologie reste obscure.

Que nous apporte cet article ?

Nous avons revu les données actuelles concernant les liens entre ces manifestations sémiologiques, la définition des différentes entités, la physiopathologie et également le traitement.

UN PEU D'HISTOIRE...

La première description de l'hippocratismes digital date de plus de 2500 ans chez un patient souffrant vraisemblablement d'un empyème (1). En 1832, Pigeaux en dresse une description précise pour en faire un sujet de recherche chez un patient tuberculeux (2). Voici ce qu'en disait le Professeur Blaud : « C'est un bien laborieux investigateur que ce Monsieur Pigeaux ! Peu soucieux du reproche que pourraient être tentés de lui adresser quelques esprits paresseux, de s'occuper de minimis, il n'a pas craint de consacrer son temps et ses veilles à apprécier numériquement la valeur de ce signe...Après deux ans de recherches (n'est-ce pas une sorte de miracle que de nos jours, où l'on est si pressé de publier du nouveau) (nous sommes en 1832 !), Monsieur Pigeaux est arrivé à reconnaître que le recourbement des ongles et surtout le développement fusiforme de la dernière phalange est un signe précieux de la présence de tubercules dans les poumons).

Von Bamberger rapporta plusieurs cas liés à d'autres pathologies en 1889 (3) et en 1890, Marie (4) insista sur la différence entre l'acromégalie et l'ostéoarthropathie hypertrophique (HOA) qui étaient parfois confondus au préalable. À partir de 1915 l'hippocratismes digital et l'HOA sont considérés comme appartenant à la même entité (5). En 1982, Martinez-Lavin renforcera cette hypothèse en revenant sur la fréquence élevée d'atteinte périostée lors de cardiopathies cyanogènes (6).

Les synonymes retrouvés dans la littérature sont nombreux : *watch-glass nails* (ongles en verre de montre), *parrot-beak nails* (ongles en forme de bec de perroquet), *drum-stick fingers* (en baguette de tambour), *Hippocratic fingers* ou encore *clubbing* (7).

Le terme complet d'ostéoarthropathie hypertrophique pneumique acromégaloïde de Pierre Marie et Bamberger perd les adjectifs « pneumique » et « acromégaloïde » avec les découvertes d'autres associations et la mise hors cause de l'hormone de croissance dans sa physiopathologie.

DÉFINITIONS ET PRÉSENTATIONS CLINIQUES

L'hippocratismes digital (HD) (figure 1) résulte de l'élargissement du segment distal des doigts situé entre la matrice de l'ongle et l'extrémité distale suite à la prolifération de tissu conjonctif (8). L'atteinte des doigts des pieds ou d'un seul membre peut se rencontrer et permet d'orienter le diagnostic étiologique (9,10).

Figure 1. Hippocratismes digital

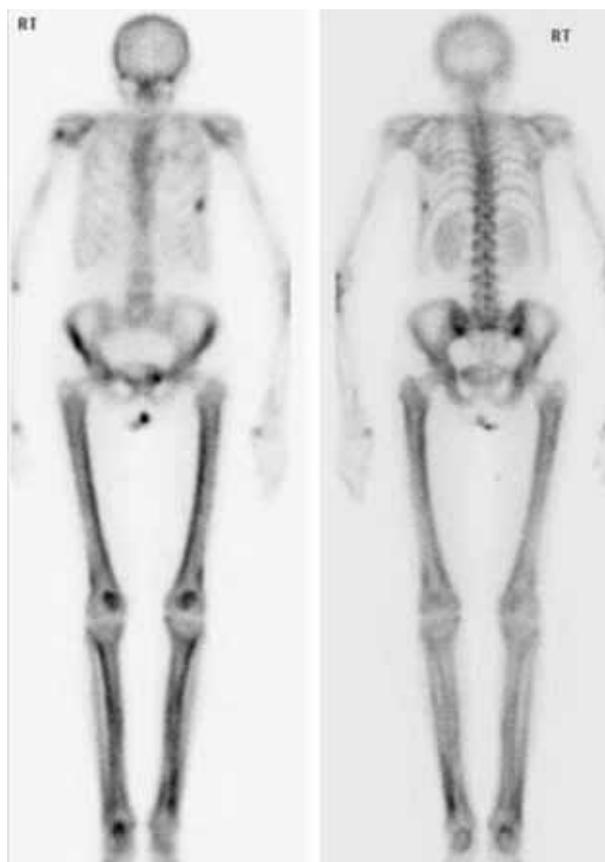


L'HOA se caractérise par l'apparition d'apposition périostée le long des os long (figure 2), parfois douloureuse. Sa mise en évidence peut être radiologique ou plus précocement par scintigraphie (11). Nous avons mis en évidence que la distribution des phénomènes de périostite à la scintigraphie permettait d'orienter le diagnostic (11). Ainsi, une atteinte impliquant les membres inférieurs et supérieurs étaient plus souvent associée à une origine néoplasique. Par contre, l'aspect scintigraphique et l'intensité de la captation n'étaient pas corrélés à l'étiologie.

Outre les appositions périostées, l'HOA comprend dans sa forme complète des arthralgies, voire de véritables arthrites touchant les poignets, les chevilles ou les genoux ainsi qu'un épaissement cutané en regard des zones de périostite. Ces manifestations cutanées sont essentiellement présentes dans les formes primaires (7).

Des anomalies neuro-vasculaires peuvent survenir (flush, blanchissement paroxystique) (8).

Figure 2. Appositions périostées affectant les deux membres inférieurs et dans une moindre mesure les membres supérieurs



La pachydermopériostose (syndrome de Touraine Solente Golé) (12) constitue la forme primaire de l'HOA. C'est une maladie génétique, de transmission dominante à pénétrance variable (rarement de transmission récessive).

CRITÈRES DIAGNOSTIQUES

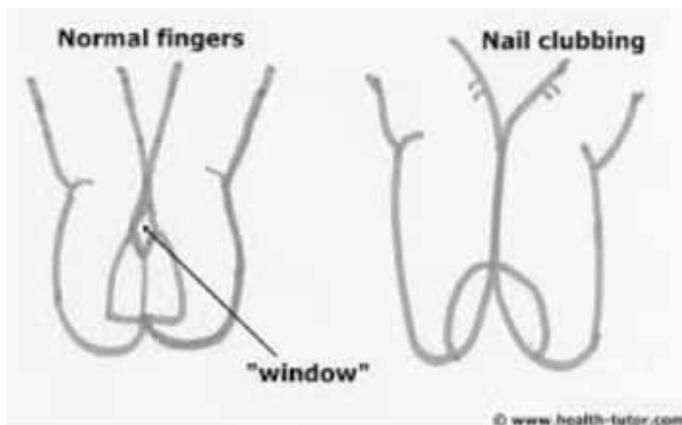
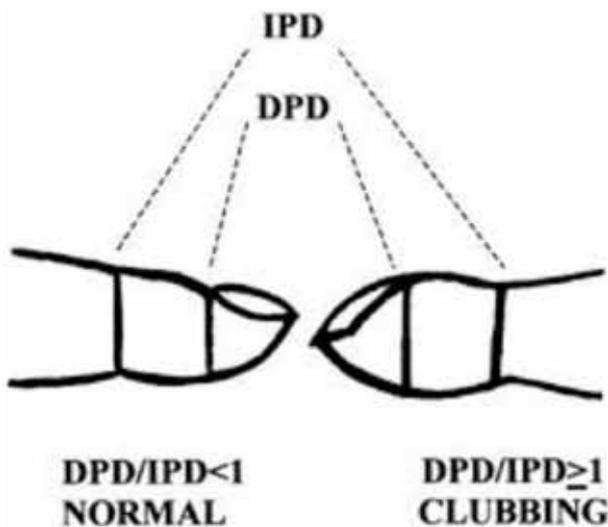
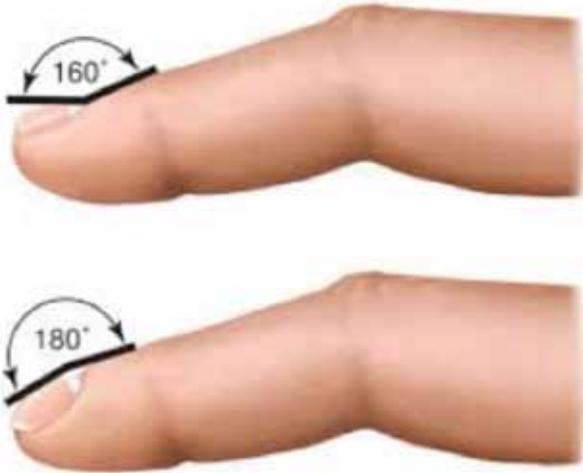
Nous rapportons dans la figure 3 les différents critères diagnostiques utilisés pour l'HD. Le signe de Schamroth caractérisé par la disparition du losange formé par l'apposition des doigts l'un contre l'autre est assez tardif. Les deux autres (mesure de l'angle à la base de l'ongle ($n < 180^\circ$) et ratio des épaisseurs du doigt à deux endroits différents) sont plus précis, validés, mais difficiles à calculer en pratique.

HD ET HOA. DEUX ENTITÉS DISTINCTES ?

Certains auteurs insistent sur le caractère évolutif de l'entité avec d'abord l'apparition d'un hippocratismes digital et ensuite le développement de phénomènes de périostite s'étendant progressivement (13). Plusieurs éléments font plutôt penser à des entités distinctes avec des recouvrements partiels.

Tout d'abord l'apport de la scintigraphie a permis de démontrer la précocité des atteintes périostées par rapport à la radiologie. Sur une série de 115 cas de périostite, nous

Figure 3. Méthodes diagnostiques. L'angle à la base de l'ongle ($nl < 180$). Mesure des épaisseurs base de l'ongle/interphalangienne distale et signe de Swamroth



n'avons retrouvé que 8 patients présentant un HD (11). D'autre part, des cas d'HOA associé à un cancer ont été décrits sans présence d'HD (14-16).

Enfin, lors d'une étude prospective dans un service de médecine interne (17), 1% des patients admis présentait un HD. Parmi ceux-ci, seul 6% avait également des phénomènes de périostite compatibles avec l'entité complète. L'HD peut donc, comme les manifestations ostéo-articulaires apparaître de manière isolée.

PATHOLOGIES ASSOCIÉES

Le tableau 1 reprend les pathologies pouvant être accompagnées d'HOA et d'HD. Certaines associations, très anciennes, n'ont jamais été validées par des études récentes. Ainsi, si la cirrhose biliaire primitive (18) et le syndrome hépato-pulmonaire (19) sont inducteurs d'HOA, la cirrhose simple ne semble quant à elle pas associée à cette entité. Sur une série consécutive de 20 patients cirrhotiques (données non publiées), nous avons retrouvé une valeur de l'angle à la base de l'ongle identique à celle d'un groupe contrôle.

De nombreux type de néoplasies intra-thoraciques (5) sont associées à l'HOA ; cancer bronchique, tératome du médiastin, métastases pulmonaires, carcinome du thymus (7) ou encore pneumopathie interstitielle (20,21). La tuberculose, la mucoviscidose ou les bronchiectasies font parties des descriptions *princeps* (7).

Lors d'association au cancer bronchique, le cancer pulmonaire à petites cellules n'est quasiment jamais retrouvé, peut-être en lien avec sa rapidité de développement (22-23).

Les maladies inflammatoires du tube digestif peuvent également être associées à l'HOA (24,25).

L'endocardite bactérienne est classiquement une cause d'HOA. Dans une étude rétrospective publiée en 2005, un hippocratisme digital est retrouvé dans 58% des cas (26). Les cardiopathies cyanogènes sont également des étiologies fréquemment retrouvées (6). Une atteinte unilatérale d'un membre inférieur est assez caractéristique quant à elle d'une infection vasculaire abdominale (27)

Enfin, des cas anecdotiques d'associations avec la maladie de Whipple (28), la protéinose alvéolaire (29), la leucémie myéloïde aigue (30) ou encore le sida (31) ont été décrits.

PHYSIOPATHOLOGIE

Le rôle de l'hypoxémie dans l'apparition de l'HD reste controversé. Chez les patients présentant une mucoviscidose, l'importance de l'HD est corrélée à la pression partielle en oxygène (32). Cependant, l'HD n'est pas retrouvé systématiquement lors de pathologies hypoxémiantes. Dans une série pédiatrique de pathologies respiratoires avec désaturation artérielle en oxygène, les mêmes auteurs retrouvent une prévalence de l'HD de 46% (33). A noter que l'existence de manifestations ostéo-articulaires n'est jamais recherchée systématiquement dans ces études. Chez les

Tableau 1. Principales étiologies fréquemment décrites avec l'ostéoarthropathie hypertrophique et l'hippocratisme digital

Pathologies respiratoires

- Néoplasies bronchiques
- Abscès pulmonaire
- Bronchiectasies
- Mucoviscidose
- Fibrose pulmonaire (rare, plutôt HD isolé)

Pathologies cardiovasculaires

- Endocardite
- Cardiopathies cyanogènes

Pathologies digestives

- Cirrhose biliaire primitive
- Maladies inflammatoires du tube digestif

Infections profondes

- Infection de prothèse aortique
- Abscès profond

Associations rares

- Lymphomes, Leucémie, SIDA, Hémiplégie, Maladie de Whipple...

patients BPCO, l'hypoxémie n'est pas non plus associée à l'existence d'un hippocratisme digital (34).

Une hypothèse neurogénique impliquant le nerf vague fut soutenue dans les années cinquante par la constatation d'amélioration de la symptomatologie douloureuse articulaire après vagotomie (35,36).

De nombreux facteurs de croissance ont été impliqués ; le facteur de croissance dérivé des plaquettes (PDGF) (37), le *transforming growth factor beta* (TGF beta) (38) ou le facteur de croissance vasculaire dérivé de l'endothélium (VEGF) (39).

Dans les formes primaires, des études ont mis en évidence des mutations de gènes impliqués dans le métabolisme des prostaglandines (40) (41).

Comme on le voit, aucune théorie uniciste ne permet à l'heure actuelle d'expliquer les mécanismes menant à l'apparition de l'HOA et de l'HD.

TRAITEMENTS

L'HD est le plus souvent indolore et disparaît avec la correction du facteur causal. Les patients ne se rendent pas compte de la déformation de leurs doigts dans plus de 70% des cas (42). En cas de cancer, l'HOA quant à elle, peut persister sans pour autant signifier la persistance et

l'évolution du cancer sous-jacent (43) mais disparaît le plus souvent rapidement après chirurgie ou chimiothérapie (44). *A contrario*, l'HOA peut s'améliorer sous chimiothérapie malgré l'absence de réponse de la tumeur primitive (45). Le Gefitinib (Iressa[®]), un inhibiteur oral de la tyrosine kinase du récepteur de croissance épidermique (EGFR) a également montré de l'efficacité sur les manifestations ostéoarticulaires faisant suspecter l'implication de l'EGFR (46). La colchicine (47) et les biphosphonates se sont montrés efficaces sur les douleurs (48-49)

EN CONCLUSION

L'hippocratisme digital et l'ostéoarthropathie hypertrophique peuvent exister seuls ou en associations. Ils peuvent également constituer une entité complète (ou non) et sont régulièrement révélateurs de pathologies sérieuses sous-jacentes. Leurs reconnaissances est importante dans la pratique clinique quotidienne.

RÉFÉRENCES

- Hippocrates. *Prognosis N°17*. Loeb Classical Library, 1923 ; 2 :25.
- Pigeaux DM. Recherches nouvelles sur l'étiologie, la symptomatologie et le mécanisme du développement fusiforme de l'extrémité des doigts. *Arch Gen Med* 1832 ; 29 :174.
- Von Bamberger E. Case report. *Wien Klin Wochenschr* 1889 ; 2 :226.
- Marie P. De l'ostéarthropathie hypertrophique pneumique. *Rev Med* 1890 ; 10 :1.
- Locke E. Secondary hypertrophic osteoarthropathy and its relation to simple club-fingers. *Arch Intern Med* 1915 ; 15 :659-77.
- Martinez-Lavin M, Bobadilla M, Casanova J, Attie F, Martinez M. Hypertrophic osteoarthropathy in cyanogenic congenital heart disease. *Arthr Rheum* 1982 ; 25 :1186-93.
- Mendlowitz M. Clubbing and hypertrophic osteoarthropathy. *Medicine* 1942 ; 21 :269-306.
- Harsen-Flaschen J, Nordberg J. Clubbing and hypertrophic osteoarthropathy. *Clinic Chest Med* 1987 ; 8 :287-98.
- Vandemergel X, Blocklet D, Decaux G. Association between periostitis and deep infection. Report of three cases. *Acta Clin Belgica* 2002 ; 57 :91.
- Siraqusa M, Schepis C, Cosentino FI, Spada RS, Toscano G, Ferri R. Nails pathology in patients with hemiplegia. *Br J Dermatol* 2001 ; 144 :557-60.
- Vandemergel X, Blocklet D, Decaux G. Periostitis and hypertrophic osteoarthropathy : etiologies and bone scan patterns in 115 cases. *Eur J Int Med* 2004 ; 15 :375-80.
- Supradeeptha C, Shandihya SM, Reddy KV, Satyprasad J. Pachydermatoperiostosis : a case report of complete form and literature review. *J Clin orthop trauma* 2014 ; 5 :27-32.
- Martinez-Lavin M. Digital clubbing and hypertrophic osteoarthropathy : An unifying hypothesis. *J Rheum* 1987 ; 14 :6-7.
- Vandemergel X, Ilisei D, Hardy S, Lefebvre M. Incomplete form of Hypertrophic osteoarthropathy in a patient with breast cancer. *Rev Med Liège* 2015 ; 70 :486-7.
- Rhee SM, Park KJ, Ha YC. Hypertrophic osteoarthropathy in patient Crohn's disease. A case report. *J Bone Metab* 2014 ; 21 :151-154.
- Tsai MY, Jo-Ching W, Wu F-Z. Hypertrophic osteoarthropathy in a patient with lung cancer. *Intern Med* 2014 ; 53 :2757-58.
- Vandemergel X, Renneboog B. Prevalence, aetiologies and significance of clubbing in a department of general internal medicine. *Eur J Int Med* 2008 ; 19 :325-9.
- Reginato AJ, Petrokubi R, Jasper CA. Juvenile hypertrophic osteoarthropathy associated with primary sclerosing cholangitis. *Arthr Rheum* 1980 ; 23 :1391-95.
- Hira HS, Kumar J, Tyagi SK, Jain SK. A study of hepatopulmonary syndrome among patients of cirrhosis of liver and portal hypertension. *Indian J Chest Dis Allied Sci* 2003 ; 45 :165-171.
- Magazine R, Shetty R, Goneppanavar U, Mohapatra AK. Idiopathic clubbing confined to lower limb digits and idiopathic pulmonary fibrosis: an unusual association. *Case Rep Pulmonol* 2012 ; ID 684285.
- Kanematsu T, Kitaichi M, Nishimura K, Nagai S, Izumi T. Clubbing of the fingers and smooth-muscle proliferation in fibrotic changes in the lung in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 1994 ; 105 :339-42.
- Semple T, Mc Cluskie RA. Generalized hypertrophic osteoarthropathy in association with bronchial carcinoma. A review based on 24 cases. *Br Med J* 1955 ; 754-9.
- Sridhar KS, Lobo CF, Altman RD. Digital clubbing and lung cancer. *Chest* 1998 ; 114 :1535-7.
- Kitis G, Thompson H, Allan RN. Finger clubbing in inflammatory bowel disease : its prevalence and pathogenesis. *BMJ* 1979 ; 2 :825-8.
- Pierrugues R, Pansard E. Periostosis and Crohn disease : value of methotrexate. *Gastroenterol Clin Biol* 1995 ; 19 :954-5.
- Garg N, Kandpal B, Garg N, Tewari S, Kapoor A, Goel P, Sinha N. Characteristics of infective endocarditis in a developing country-clinical profile and outcome in 192 Indian patients, 1992-2001. *Int J Cardiol* 2005 ; 98 :253-60.
- Alonso-Bartholomé P, Martinez-Taboada VM, Pina T, Blanco R, Rodriguez-Valverde V. Hypertrophic osteoarthropathy secondary to vascular prosthesis infection : report of 3 cases and review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 2006 ; 85 :183-9.
- Marie I, Levesque H, Levaude MH, Cailleux N, Lecomte F, François A, et al. Hypertrophic osteoarthropathy can indicate recurrence of Whipple's disease. *Arthr Rheum* 1999 ; 42 :2002-6.
- Hazouard E, Jacquemain C, Rivoire B, Besnier JM, de Muret A, Diot P : Hippocratisme digital associé à une protéinose alvéolaire primitive : implication possible des facteurs de croissance. *Presse Med* 2000 ; 29.
- Bhandari S, Wodzinski MA, Reilly JT. Reversible digital clubbing in acute myeloid leukemia. *Post Grad Med J* 1994 ; 70 :457-8.
- Harris PJ. Hypertrophic pulmonary osteoarthropathy and human deficiency virus. *Ann Med Int* 1988 ; 109 :250.
- Nakamura CT, Ng GY, Paton JY, Keens TG, Witmer JC, Bautista-Bolduc D, et al. Correlation between digital clubbing and pulmonary function in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonology* 2002 ; 33 :332-338.
- Paton JY, Bautista DB, Stabile MW, Waldman AE, Nassar AG, Platzker AC, et al. Digital clubbing and pulmonary function abnormalities in children with lung disease. *Pediatr Pulmonol* 1991 ; 10 :25-29.
- Vandemergel X, Jaumotte C, Renneboog B. In COPD, hypoxemia is not correlated with existence of clubbing. *Acta Clin Belgica* 2005 ; 60 :309.
- Flavell G. Reversal of pulmonary hypertrophic osteoarthropathy by vagotomy. *Lancet* 1956 ; 260 :1.
- Huckstep RL, Bodkin PE. Vagotomy in hypertrophic pulmonary osteoarthropathy associated with bronchial carcinoma. *Lancet* 1958 ; 343 :5.
- Dickinson CJ, Martin JF. Megakaryocytes and platelet clumps as the cause of finger clubbing. *Lancet* 1987 ; 8573 :1434-5.
- Hirakata Y, Kitamura S. Elevated serum transforming growth factor B1 level in primary lung cancer patients with finger clubbing. *Eur J Clin Invest* 1996 ; 26 :820-3.

RÉFÉRENCES

39. Silvera LH, Martinez-Lavin M, Pineda C, Fonseca MC, Navarro C, Nava A. Vascular endothelial growth factor and hypertrophic osteoarthropathy. *Clin and Exp Rheumatol* 2000 ;18 :57-62.
40. Guda K, Fink SP, Milne GL, Molyneaux N, Ravi L, Lewis SM, Danneberg AJ, et al. Inactivating mutation in the prostaglandin receptor gene, SLCO2A1, associated with familial clubbing, colon neoplasia, and NSAID resistance. *Cancer Prev Res* 2014 ;8 :805-12.
41. Zhang Z, He JW, Fu WZ, Zhang CQ, Zhang ZL. Two novel mutations in the SLCO2A1 gene in a chinese patient with primary hypertrophic osteoarthropathy. *Gene* 2014 ;534 :421-3.
42. Onadeko BO, Kolawolw TM. The clinical and aetiological pattern of finger clubbing and hypertrophic osteoarthropathy in Nigerians. *Trop Geor Med* 1979 ;31 :191-9.
43. Orts D, Hernandez L, Barroso E, Romero S. Hypertrophic osteoarthropathy in lung cancer : are the radiographic bone changes reversible after curative resection ? *Monaldi Arch Chest Dis* 2000 ;55 :122-123.
44. Magdeleinat P, Icard Ph, Regnard JF, Nicolosi M, Oulid-Aissa D, Sarnacki S, Levasseur Ph. Etude rétrospective de 53 cancers broncho-pulmonaires primitifs résécables associés à un syndrome de Pierre Marie. *Rev Pneumol Clin* 1999 ;55 :94-99.
45. Dalgleish A.G. Hypertrophic pulmonary osteoarthropathy : response to chemotherapy without documented tumor response. *Aust NZ Med* 1983 ;13 :513-16.
46. Hayashi M, Sekikawa A, Saijo A, Takada W, Yamawaki I, Ohkawa SI. Successful treatment of hypertrophic osteoarthropathy by Gefitinib in a case with lung adenocarcinoma. *Anticancer Research* 2005 ;25 :2435-38.
47. Festen JJM, Kuipers FC, Schaars AH. Multifocal recurrent periostitis responsive to colchicine. *Scand J Rheumatology* 1985 ;14 :8-14.
48. Garske LA, Bell SC. Pamidronate results in symptom control of hypertrophic pulmonary osteoarthropathy in cystic fibrosis. *Chest* 2002 ;121 :1363-1364.
49. Suzuma T, Sakurai T, Yoshimura G, Umemura T, Tamaki T, Yoshimasu T, et al. Pamidronate-induced remission of pain associated with hypertrophic osteoarthropathy in chemoendocrine therapy-refractory inoperable metastatic breast carcinoma. *Anti-Cancer Drugs*. 2001 ;12 :731-4.

AFFILIATIONS

- ¹ Stagiaire en Médecine, Service de Médecine Interne Générale, Centres Hospitaliers Jolimont

Correspondance

Dr. XAVIER VANDEMERGEL

Centres Hospitaliers Jolimont
Rue Samiette 1, 1400 Nivelles
0032/67885330

Xavier.Vandemergel@jolimont.be