

QUAND ÇA DÉPASSE LA PEAU – SIGNES CUTANÉS ÉVOQUANT UNE MALADIE SYSTÉMIQUE DE L'ENFANT

Alexandra Smith, Martin Theiler, Lisa Weibel

Traduction: Rudolf Schlaepfer

Introduction

Les problèmes cutanés représentent pendant l'enfance, outre les maladies infectieuses, un des motifs de consultation en urgence les plus fréquents.

Régulièrement, nous nous voyons confrontés à la question: «Est-ce qu'il n'y a que la peau qui est touchée?».

Quels signes cutanés doivent nous alarmer? Est-ce que la tache est banale ou fait-elle partie d'un syndrome avec des problèmes internes associés? Jusqu'où pousser le diagnostic?

Par cet article, nous souhaitons, à l'aide de vignettes classiques, aiguïser le regard pour les manifestations cutanées qui sont des indicateurs pour une maladie systémique de l'enfant et décrire des démarches diagnostiques rationnelles.

1. Plaques annulaires du jeune nourrisson

Le nourrisson de 2 mois de la *figure 1a,b* nous a été adressé avec la suspicion de tinea corporis. Déjà quelques jours après la naissance, on avait remarqué des plaques annulaires légèrement desquamantes sur la poitrine. Par la suite, d'autres plaques sont apparues, notamment au visage, sur le haut du tronc et la région fessière. Cette présentation clinique très caractéristique de plaques annulaires situées surtout à la tête et dans la région périoculaire (connue sous le nom de «raccoon eyes», *fig. 2*), évoque très clairement le diagnostic de lupus érythémateux néonatal (LEN).

La mise en évidence d'anticorps anti-Ro/SSA et anti-La/SSB chez la mère et l'enfant a rapidement confirmé le diagnostic. L'implication cardiologique, notamment un bloc atrio-ventriculaire, présent chez environ 10-20% des enfants atteints d'un lupus néonatal, a été exclue au moyen d'une échocardiographie et d'un ECG.

Les manifestations cutanées typiques du LEN apparaissent généralement à l'âge de 6-7 semaines. Typiquement, il s'agit de macules et plaques annulaires, polycycliques, érythémateuses, évoquant un lupus érythémateux cutané subaigu (LECS).

Sont souvent atteints la tête et surtout la région périoculaire («raccoon eyes»)¹⁾.

Le LEN est le modèle typique d'une maladie auto-immune à transmission passive, des anticorps maternels pathogéniques étant transférés au fœtus par voie placentaire. La guérison et la disparition des lésions cutanées surviennent généralement avant l'âge de 8-12 mois, par l'élimination des anticorps maternels. Par contre, le bloc AV complet, respectivement la fibrose du myocarde due à une myocardite, sont malheureusement irréversibles. Il n'est pas rare que la mise en place permanente d'un stimulateur cardiaque soit nécessaire.

Le LEN est responsable de 80 % de tous les blocs AV néonataux²⁾. 20% des frères et sœurs d'un patient avec LEN et 2% des bébés nés de mères anti Ro/SSA-positives (50% étant asymptomatiques!) courent le risque de développer un LEN; pour cette raison, on recommande un monitoring échographique hebdomadaire du fœtus entre la 16^e et 24^e semaine de grossesse²⁾. Les nouveau-nés appartenant à ce groupe de risque ou les nourrissons avec suspicion clinique d'un LEN seront examinés précocement et, le cas échéant, suivis par le cardiologue pédiatre.

Lorsque le tableau clinique fait suspecter un LEN et pour les nouveau-nés de mères à risque (cf. ci-dessus), les analyses suivantes sont recommandées:

- Dosage des auto-anticorps
- Formule sanguine, paramètres hépatiques et rénaux
- Examen cardiologique avec ECG

L'intérêt clinique du LEN consiste donc à diagnostiquer précocement une éventuelle implication cardiaque et à identifier les mères porteuses d'anticorps pouvant mettre en danger une grossesse ultérieure.

2. Taches rouges au visage

Le nourrisson âgé de 4 semaines de la *figure 3* a développé, dès la 1^{re}-2^e semaine de vie, des taches/plaques rouges claires rapidement progressives, à la répartition segmentaire. À noter: les lésions n'étaient pas présentes, ou minimales, à la naissance. Cette dynamique est très typique de l'hémangiome infantile (selon la classification ISSVA, les hémangiomes infantiles sont classifiés parmi les tumeurs vasculaires³⁾).

Un hémangiome de plus de 5 cm du type plaque, à la tête, au cou ou sur la partie supérieure du tronc



Alexandra Smith

Correspondance:
alexandra.smith
@ksw.ch



Figure 1a: Plaques érythémateuses typiques avec discrète atrophie, au tronc. Diagnostic cf. texte



Figure 1b: Plaques érythémateuses typiques avec discrète atrophie, périoculaires et temporales, «raccoon eyes». Diagnostic cf. texte



Figure 2: Apparence périoculaire, foncée, en lunettes du raton-laveur

peut indiquer un syndrome PHACES (tableau 1), comprenant une large palette de malformations associées, surtout cardiovasculaires, du cerveau et de la ligne médiane.

Dans 75% des cas, il s'agit de filles⁽⁴⁾⁽⁵⁾. En présence d'un hémangiome évocateur, on trouve chez 30% des patients au moins une, en général plusieurs manifestations extra-cutanées du syndrome PHACES⁽⁴⁾. Notre

patiente (fig. 3) avait une aplasie de la thyroïde (anomalie de la ligne médiane) et de discrètes anomalies cérébro-vasculaires.

En cas de suspicion de syndrome PHACES, les investigations suivantes sont indiquées⁽⁴⁾:

- Examen ophtalmologique
- Consultation chez un cardiologue pédiatre
- Angiographie par résonance magnétique de la tête et du cou

Ces investigations devraient être effectuées avant la médication par bêtabloquants, presque toujours nécessaire.

Il est d'une importance essentielle, en présence d'un syndrome PHACES ou d'autres hémangiomes infantiles complexes, d'hospitaliser/transférer l'enfant rapidement dans un centre spécialisé⁽⁵⁾.

En présence de signes d'une anomalie vasculaire et/ou cérébro-vasculaire, on devrait augmenter le propranolol très prudemment, sous monitoring étroit en milieu hospitalier, tout en veillant à une bonne hydratation afin d'éviter une hypoperfusion cérébrale.

Tableau 1:

Syndrome PHACES⁽⁴⁾, acronyme pour:

- P** – Posterior fossa defect
- H** – Hemangioma (facial, de type plaque)
- A** – Arterial anomalies (surtout cérébro-vasculaires et aorte)
- C** – Cardiac defects (sténose de l'aorte)
- E** – Eyes anomalies
- S** – Sternal anomalies

Hémangiome «en barbe» – un signal d'alarme!

Les hémangiomes en plaque se situant sur le menton, la mâchoire inférieure et la région jugulaire, donc «en barbe» (fig. 4), constituent un signal d'alarme, évoquant la possibilité d'hémangiomes associés des voies respiratoires. Notamment pendant les trois premiers mois de vie, des symptômes comme un enrouement, de croup ou stridor doivent faire penser à un **hémangiome sous-glottique**.

En présence de symptômes cliniques suspects, il est d'une importance primordiale de clarifier rapidement le diagnostic par laryngotrachéoscopie et de débiter un traitement par propranolol et/ou laser⁽⁷⁾. L'IRM n'est dans ce cas pas l'imagerie de choix!

Malformation capillaire – un problème purement cosmétique?

Alors que les hémangiomes classiques ne sont pas visibles, ou seulement en tant que précurseurs très discrets, les malformations capillaires (MC, «tache de vin») sont présentes dans leur étendue complète dès le premier jour de vie.

Avec une prévalence de 0.3 %, elles sont nettement plus rares que les hémangiomes infantiles. Elles

Formation continue

grandissent proportionnellement avec le corps, persistent toute la vie et occasionnent surtout des problèmes esthétiques⁴⁾. Lorsque les MC se trouvent au visage, outre le problème cosmétique, certaines situations exigent une attention particulière. Situées sur la paupière (surtout supérieure), elles sont associées à un risque considérable de glaucome ipsilatéral, une urgence pédiatrique absolue. L'examen ophtalmologique pendant les premiers jours de vie est obligatoire, ainsi qu'un suivi régulier.

Lorsque les MC touchent la région fronto-temporale (fig. 5), il faut évoquer l'éventualité d'un syndrome de Sturge-Weber (triade MC fronto-temporale, glaucome ipsilatéral, angiomasose leptoméningée), à ne pas confondre avec le syndrome PHACES!

Des MC (naevus flammeus) au sens strict sont à différencier des naevi de la nuque (naevus simplex, naevus Unna, «Storchenbiss»), présents chez 50 % des nouveau-nés, qui régressent en général spontanément. Ils sont toujours symétriques, le plus souvent dans la ligne médiane de la nuque et du visage. Les paupières sont fréquemment touchées, sans association à un risque de glaucome.

3. «Érythème fessier persistant»

Le bébé de 6 mois sur la figure 6 souffrait depuis 3 – 4 mois d'un exanthème fessier fortement prurigineux, résistant aux traitements instaurés. Des papules brunâtres à rougeâtres prédominaient, par endroits hémorragiques et croûteuses, ainsi que des crevasses douloureuses aux aines et aisselles. Des lésions comparables étaient visibles aussi sur le cuir chevelu. En outre, le jour de la consultation, l'enfant avait une otite perforée ddc.

Le diagnostic différentiel de l'érythème fessier est vaste, le tableau 2 en donne un aperçu⁸⁾.

En règle générale, tout érythème fessier à l'évolution particulièrement tenace et réfractaire au traitement exige des investigations, incluant le cas échéant des analyses biologiques et une biopsie cutanée.

La présentation clinique de notre enfant (fig. 6), avec des efflorescences clairement hémorragiques, des hémorragies punctiformes suite à l'ablation de squames, des crevasses douloureuses et une répartition séborrhéique (cuir chevelu, plis cutanés, région fessière), est hautement suggestive d'une histiocytose à cellules de Langerhans (HCL). Le diagnostic a été confirmé par l'examen histologique et immunohistochimique, l'atteinte soupçonnée du rocher a été confirmée par un CT-scan.

Bien qu'il s'agisse d'une maladie rare dont l'incidence est d'environ 3-5:1'000'000 enfants, avec une pointe pendant les 3 premières années de vie, l'HCL est un diagnostic différentiel que le dermatologue pédiatre a toujours à l'esprit (cf. tableau 3). Il s'agit d'une accumulation et d'une prolifération clonales de cellules dendritiques (cellules de Langerhans), provenant



Figure 3: Hémangiome infantile segmentaire dans le cadre d'un syndrome PHACES



Figure 4: Hémangiome «en barbe»



Figure 5: Malformation capillaire, incluant la région fronto-temporale

Diagnostic différentiel de l'érythème fessier, d'après ⁸⁾	
	Localisation, caractéristiques
Érythème fessier irritatif	Plis cutanés relativement épargnés
Dermatite fessière à candida	Plis cutanés et surfaces convexes, lésions satellites typiques
Dermatite séborrhéique	Plis cutanés, souvent «croûtes de lait», rarement prurit
Psoriasis	Lésions à la délimitation nette, souvent confluentes, touchant d'autres parties du corps (nombril)
«Érythème fessier atypique et tenace»	
Histiocytose à cellules de Langerhans	Plis cutanés, aines, prurit intense, papules hémorragiques, cf. texte
Acrodermatite entéropathique, déficit en zinc	Plis cutanés, dermatite acrale et péri-buccale, trouble de la croissance et diarrhées, classiquement après le sevrage

Tableau 2: Diagnostic différentiel de l'érythème fessier.

Diagnostic différentiel de l'histiocytose à cellules de Langerhans cutanée ¹¹⁾	
Exanthème	Dermatite séborrhéique Psoriasis Purpura dû à une vasculite
Lésions nodulaires	Xanthogranulome juvénile Mastocytose Neuroblastome (blueberry muffin baby) Syndrome de Hashimoto-Pritzker

Tableau 3: Diagnostic différentiel de l'histiocytose à cellules de Langerhans cutanée¹¹⁾.

Figure 6: Exanthème papuleux réfractaire au traitement, avec des pétéchies discrètes et des crevasses. Pour le diagnostic cf. texte

de la moëlle osseuse, dans de multiples organes. Chez la plupart des patients, il a récemment été possible de mettre en évidence des mutations somatiques, activant la voie de signalisation intracellulaire MAPK (notamment mutations BRAF), ouvrant de nouvelles perspectives de thérapies ciblées par des inhibiteurs BRAF⁹⁾.

Outre la peau, l'os, les ganglions, le foie, la rate, entre autres, sont le plus fréquemment touchés¹⁰⁾. En cas de suspicion purement radiologique d'HCL (p.ex. ostéolyses), il vaut la peine d'examiner minutieusement la peau, des éléments même minimes pouvant livrer la clé par la confirmation histologique. Cela permet d'éviter des biopsies potentiellement risquées d'organes internes ou du squelette. La distinction entre l'HCL monosystémique au pronostic excellent et l'HCL multisystémique au pronostic très variable se fait d'après un programme d'investigation standardisé. Le traitement suit le «LCH-IV international collaborative treatment protocol for Langerhans cell histiocytosis» (www.histiocytosesociety.org)¹¹⁾.

4. Papules prurigineuses

La jeune fille âgée de 12 ans sur la figure 7 souffrait depuis 6 semaines de papules intensément prurigineuses, situées surtout sur le côté extenseur des extrémités, de type prurigo simplex subaigu.

Il n'y avait pas d'indices anamnestiques pour un eczéma atopique. Le **prurigo simplex subaigu**, comme on le rencontre régulièrement chez l'adulte (surtout des femmes) sans cause interne décelable, est une rareté chez l'enfant, ou n'apparaît qu'en association avec une dermatite atopique. Dans la situation décrite ici, le prurigo simplex subaigu est fortement suspect d'être le signe d'une maladie systémique. Des investigations à la recherche d'une maladie hépatique, néphrologique ou hémato-oncologique sous-jacente sont indiquées.

Notre patiente frappait par la présence d'une lymphadénopathie cervicale et axillaire et des LDH élevées, les autres paramètres biologiques étaient normaux. L'histologie des ganglions a confirmé la suspicion clinique et radiologique de **maladie de Hodgkin**.

La maladie de Hodgkin représente 5% des tumeurs malignes de l'enfant et adolescent et est fréquemment associée à un prurit intense ainsi qu'à d'autres symptômes cutanés¹²⁾:

- Prurigo simplex subaigu/eczéma
- Érythème noueux
- Mycosis fongoïde, lymphomes à cellules CD30 et T

Il faut distinguer du prurigo simplex subaigu le prurigo simplex aigu (prurigo strophulus, urticaire papuleuse) du petit enfant, qui est une réaction hypersensible aux piqûres d'insectes.

5. «Hair collar sign»

L'aplasia cutis congenita est une aplasie congénitale de la peau et éventuellement de structures plus pro-

Formation continue

fondes. Les causes sont multiples¹³. Si l'aplasie se situe sur le crâne près de la ligne médiane, elle peut être l'expression d'une dysraphie crânienne. Souvent on observe alors une hypertrichose en tourbillon autour de l'aplasie, avec des cheveux plus foncés et plus longs, ressemblant aux lignes isobares d'une carte météorologique (fig. 8a, b), appelée «Hair collar sign». Dans cette situation sont indiquées des investigations par imagerie (échographie ou mieux IRM) du crâne, surtout avant une intervention chirurgicale¹⁴. Une étude française récente a constaté une malformation associée dans plus de 40 % des cas¹².

6. Taches/papules bleues du nouveau-né

Ce nouveau-né âgé de 3 semaines (fig. 9) présentait déjà à la naissance une «tache bleutée» au visage. Par la suite sont apparues de nombreuses papules bleutées sur tout le corps. La grossesse et l'accouchement se sont déroulés sans problèmes et l'examen clinique s'est par ailleurs avéré normal.

L'apparition soudaine de macules ou papules rondes ou ovales, bleutées à rougeâtres, est caractéristique pour le phénotype du «blueberry muffin baby»¹⁶.

Dans l'ère pré-vaccinale, ce terme était utilisé pour décrire l'hématopoïèse extra-médullaire dermique compensatoire, dans le cadre d'infections congénitales (surtout rubéole). Ce tableau très marquant est employé de nos jours aussi dans le contexte d'anémies hémolytiques néonatales ou d'infiltrations néoplasiques.

Même si l'état général du nouveau-né est apparemment bon, le «blueberry muffin baby» représente un signe d'alarme, nécessitant des investigations immédiates.

Les diagnostics différentiels sont exposés dans le tableau 4.

Chez le nouveau-né de la figure 9, le diagnostic de leucémie néonatale a été posé en quelques heures seulement, à l'aide d'une biopsie de la peau. À cet instant, la formule sanguine complète (frottis sanguin périphérique), les analyses de chimie clinique et l'échographie abdominale étaient sans particularités. La biopsie cutanée est une méthode diagnostique simple, rapide et bien tolérée par les enfants.

La ponction de moelle osseuse a montré 48 % de blastes. La connaissance du phénotype du «blueberry muffin baby» permet le diagnostic et la mise en route rapides du traitement.

7. Les ongles – miroir de maladies antérieures

La fillette âgée de 2 ans a développé sur une période de 4 semaines les altérations des ongles visibles dans la figure 10. Le décollement transversal de la partie proximale de l'ongle de son lit est caractéristique de l'onychomadèse. Comme sa variante minimale, les lignes de Beau (traits/sillons blancs), l'onychomadèse



Figure 7: Papules multiples, fortement prurigineuses, privilégiant le côté extenseur des extrémités, avec excoriations, croûtes et cicatrices. Pour le diagnostic cf. texte



Figure 8a: «Hair collar sign»



Figure 8b: «Hair collar sign»

est due à un arrêt temporaire de la croissance de la matrice unguéale. Contrairement aux modifications suite à un traumatisme, les sillons respectivement le décollement de l'ongle suivent la courbure de la lunule.

Afin de détecter la cause de l'onychomadèse, un coup d'oeil sur les antécédents récents est utile. La plupart du temps, on trouve, environ 3 – 10 semaines avant l'apparition des altérations unguéales, une infection à coxsackie, souvent sous forme de petites endémies, occasionnant un cumul de modifications unguéales dans la consultation. D'autres infections, dont

Blueberry Muffin Baby – Diagnostic différentiel d'après ¹⁶⁾
Érythroïdèse extra-médullaire (dermique)
Infections congénitales
TORCH (Toxoplasmose, Other (p.ex. coxsackie, syphilis, parvovirus B19 etc), Rubéole, Cytomégalie, Herpès)
Anémie hémolytique néonatale
Incompatibilité Rhésus, AB0, Sphérocytose
Syndrome de transfusion foeto-foetale
Néoplasies:
Leucémies congénitales
Histiocytose à cellules de Langerhans
Rhabdomyosarcome
Neuroblastome

Tableau 4: «Blueberry Muffin Baby» – Diagnostic différentiel d'après¹⁶⁾



Figure 9: «Blueberry Muffin Baby»



Figure 10: Ongles avec lignes de Beau et onychomadèse

la scarlatine et le norovirus, ou des maladies inflammatoires sévères, comme le syndrome de Kawasaki ou de Stevens-Johnson, peuvent être à l'origine de ces altérations¹⁷⁾.

Auteurs

Dr. med. Alexandra Smith, Pädiatrische Dermatologie, Departement Kinder- und Jugendmedizin, Kantonsspital Winterthur

Dr. med. Martin Theiler¹, PD Dr. med. Lisa Weibel¹

¹Pädiatrische Dermatologie, Zentrum Kinderhaut, Universitäts-Kinderspital Zürich

Les auteurs n'ont déclaré aucun lien financier ou personnel en rapport avec cet article.

L'inquiétude des parents est grande, il est donc d'autant plus important de connaître ces modifications unguéales bénignes, pour pouvoir ainsi éclairer les familles sur les possibles causes et la guérison sans suites.

Références

- 1) Nobbe S, Weber R, Kamarashev J, Trueb RM, Weibel L. Neonatal lupus. *The Journal of pediatrics* 2011;**158**:341.e341.
- 2) Buyon JP, Clancy RM, Friedman DM. Cardiac manifestations of neonatal lupus erythematosus: guidelines to management, integrating clues from the bench and bedside. *Nature clinical practice Rheumatology* 2009;**5**:139-148.
- 3) ISSVA. International Society for the Study of Vascular Anomalies <<http://www.issva.org/>>.
- 4) Metry D, Heyer G, Hess C, Garzon M, Haggstrom A, Frommelt P, et al. Consensus Statement on Diagnostic Criteria for PHACE Syndrome. *Pediatrics* 2009;**124**:1447-1456.
- 5) Garzon MC, Epstein LG, Heyer GL, Frommelt PC, Orbach DB, Baylis AL, et al. PHACE Syndrome: Consensus-Derived Diagnosis and Care Recommendations. *The Journal of pediatrics* 2016;**178**:24-33.e22.
- 6) Smith A, et al. Schweizer Richtlinien zur Propranolol-Therapie infantiler Hamangiome. *Paediatrica* 2016;**27**:11-16.
- 7) Weibel L. Vascular anomalies in children. *VASA Zeitschrift fur Gefasskrankheiten* 2011;**40**:439-447.
- 8) Lewis-Jones S. Nappy Rash. In: Lewis-Jones S, ed. *Pediatric Dermatology*. Oxford: Oxford University Press; 2010. p. 192-199.
- 9) Chakraborty R, Hampton OA, Shen X, Simko SJ, Shih A, Abhyankar H, et al. Mutually exclusive recurrent somatic mutations in MAP2K1 and BRAF support a central role for ERK activation in LCH pathogenesis. *Blood* 2014;**124**:3007-3015.
- 10) Grois N, Potschger U, Prosch H, Minkov M, Arico M, Braier J, et al. Risk factors for diabetes insipidus in langerhans cell histiocytosis. *Pediatric blood & cancer* 2006;**46**:228-233.
- 11) Minkoff M. Langerhans-Zell-Histiocytose. *Monatsschr Kinderheilkd* 2012;**160**:958 – 966.
- 12) Rubenstein M, Duvic M. Cutaneous manifestations of Hodgkin's disease. *International journal of dermatology* 2006;**45**:251-256.
- 13) Frieden IJ. Aplasia cutis congenita: a clinical review and proposal for classification. *Journal of the American Academy of Dermatology* 1986;**14**:646-660.
- 14) Stevens CA, Galen W. The hair collar sign. *American journal of medical genetics Part A* 2008;**146a**:484-487.
- 15) Bessis D, Bigorre M, Malissen N, Captier G, Chiaverini C, Abasq C, et al. The scalp hair collar and tuft signs: A retrospective multicenter study of 78 patients with a systematic review of the literature. *Journal of the American Academy of Dermatology* 2017;**76**:478-487.
- 16) Holland KE, Galbraith SS, Drolet BA. Neonatal violaceous skin lesions: expanding the differential of the «blueberry muffin baby». *Advances in dermatology* 2005;**21**:153-192.
- 17) Kasper RS, Nobbe S, Theiler M, Weibel L. Sudden painless nail shedding. Hand-foot-and-mouth disease (HFMD). *JAMA pediatrics* 2015;**169**:405-406.

Origine des figures

Fig. 2: No. 539434 original R by Ruth Rudolph, pixelio.de

Fig. 1, 3 à 10: Clinique pédiatrique universitaire Zurich, L. Weibel