




Disponible en ligne sur
 ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

www.em-consulte.com



CLINIQUE

Pseudoxanthome élastique de l'enfant

Pseudoxanthoma elasticum in childhood

Y. Le Corre^a, M. Naouri^b, L. Martin^{a,*},
la Société française de dermatologie pédiatrique

^a Service de dermatologie, université d'Angers, centre hospitalier universitaire d'Angers, 4, rue Larrey, 49933 Angers cedex 9, France

^b Service de dermatologie, université François-Rabelais, centre hospitalier universitaire, Tours, France

Reçu le 9 septembre 2008 ; accepté le 25 septembre 2008
Disponible sur Internet le 10 avril 2009

Introduction

Le pseudoxanthome élastique (PXE) est une affection autosomique récessive du tissu conjonctif caractérisée histologiquement par la minéralisation et la fragmentation progressive des fibres élastiques du derme, de la membrane de Bruch de la rétine et des parois artérielles [1]. Le PXE est secondaire à des mutations du gène *ABCC6* sur le chromosome 16p13.1 [2]. Au moins une mutation de *ABCC6* est retrouvée chez plus de 90% des patients [3]. *ABCC6* code pour une protéine de transport membranaire exprimée essentiellement dans le foie. Le PXE doit donc être considéré comme une maladie métabolique systémique avec défaut primaire hépatique. Il est probable qu'un (ou plusieurs) facteur(s) sérique(s) non encore identifié(s) perturbe(nt) la synthèse ou l'intégrité des fibres élastiques.

La prévalence du PXE est estimée à 1/25 000 [1]. Il existe une très grande hétérogénéité dans l'âge de début, l'étendue et la sévérité des symptômes. Le diagnostic est habituellement fait chez l'adulte jeune. Les publications de cas pédiatriques sont rares. Pourtant les circonstances du diagnostic chez l'enfant semblent identiques à celles de l'adulte jeune. Certains cas pédiatriques sont révélés par des complications graves.

Présentation habituelle du PXE chez l'enfant

L'expertise du dermatologue est essentielle dans la reconnaissance des premiers signes cutanés qui sont habituellement les papules jaunâtres des faces latérales du cou (Fig. 1 et 2). Asymptomatiques, initialement discrètes et d'extension lente, elles sont souvent négligées par les enfants et leurs parents. Dans notre série pédiatrique [4], l'âge moyen au diagnostic était de dix ans, avec un délai entre l'apparition des premières lésions et le diagnostic de 2,5 ans. Neldner rapportait en 1988 dans une série de 100 cas de PXE, tous âges confondus, un âge moyen au diagnostic de 13 ans et un délai diagnostique de neuf ans [5]. Les lésions cutanées apparaissent donc vraisemblablement dans l'enfance chez la plupart des patients. Leur présence à la naissance a été décrite [5]. D'autres présentations cutanées rares à type d'élastome perforant serpigneux [6], de pigmentation réticulée ou de papules inflammatoires acnéiformes ont également été rapportées.

Des modifications de la rétine surviennent également dès l'enfance. Elles sont asymptomatiques mais visibles à l'examen du fond d'œil. Celui-ci étant rarement réalisé chez l'enfant, les lésions rétinienne demeurent une circonstance rare de diagnostic. L'aspect de peau d'orange rétinienne est très évocateur du diagnostic et est présent chez la plupart des enfants porteurs d'un PXE (Fig. 3). Il illustre l'atteinte précoce de la membrane de Bruch, qui

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : LuMartin@chu-angers.fr (L. Martin).



Figure 1. Papules jaunâtres confluentes du cou épargnant initialement la nuque chez un garçon de sept ans.



Figure 2. Discrètes papules pubiennes, iliaques et inguinales bilatérales chez une fille de dix ans.



Figure 3. Aspect « peau d'orange » de la rétine chez un garçon de huit ans. Absence de stries angioïdes péripapillaires.

peut précéder de dix ans l'apparition des premières stries angioïdes [7]. Ces dernières sont des lignes de couleur grise ou marron-rouge, irrégulières, irradiant autour de la papille. Elles apparaissent le plus souvent entre 15 et 25 ans et seraient présentes chez 100% des patients après l'âge de 30 ans [5,8]. Elles sont rares chez l'enfant. Les « queues de comètes », taches saumons, macules rondes jaunâtres, ou de façon moins commune les drusens (dépôts rétinien de matériel amorphe) sont d'autres signes qui doivent faire évoquer le diagnostic de PXE à l'ophtalmologiste.

Les manifestations cardiovasculaires, autre atteinte cardinale du PXE, sont rares chez l'enfant. L'artérite des membres, si elle existe, est rarement symptomatique. Une atténuation des pouls périphériques est parfois notée dès l'enfance¹, mais la claudication intermittente des membres survient plus volontiers après l'âge de 20 ans.

La découverte de calcifications tissulaires notamment des reins, de la rate, du pancréas ou des testicules doit aussi faire évoquer le diagnostic de PXE [8,9]. Ces calcifications sont asymptomatiques et leur découverte souvent fortuite lors d'une échographie ou sur des radiographies. Le recours de plus en plus fréquent à l'imagerie chez l'enfant en fait toutefois un point d'appel important pour le diagnostic de PXE. Il n'existe pas d'anomalie biologique associée.

Formes sévères inauguraux

Plusieurs cas de présentation sévère de PXE chez l'enfant ont été publiés. Le plus souvent, il s'agit de cas sporadiques et leur véritable prévalence est probablement surestimée. Dans cette étude rétrospective, nous rapportons un taux de complications ophtalmologiques et cardiovasculaires de 8% avant l'âge de 15 ans [4].

L'évolution des lésions cutanées est habituellement lente, avec une atteinte des régions flexurales. Les cas d'atteinte cutanée, étendue et rapidement évolutive à type de *cutis laxa* et associée à un déficit en facteurs de coagulation dépendants de la vitamine K, n'ont pas encore été rapportés chez l'enfant. Ce phénotype PXE variant a récemment été rattaché à des mutations du gène *GGCX* qui code pour une carboxylase active en présence de vitamine K [10]. Les complications hémorragiques rétinien peuvent survenir chez l'enfant. Elles sont volontiers provoquées par un traumatisme orbitaire ou de la face. Métamorphopsies, scotome et perte de la vision centrale ont été rapportés avant l'âge de 15 ans [11]. Des complications cardiovasculaires peuvent, rarement, survenir chez l'enfant. Elles sont alors sévères avec angine de poitrine précoce, infarctus du myocarde et nécessité de pontage aortocoronarien. La mort subite est possible. Il s'agit souvent de cas isolés et leur prévalence exacte est difficilement appréciable [4,12–17]. Quelques cas d'hypertension rénovasculaire [18–20] ou de prolapsus de la valve mitrale [21] ont également été rapportés. Une claudication intermittente des membres inférieurs a été recensée chez trois sur 31 patients de moins de 19 ans dans la série de Neldner, avec seulement un cas avant l'âge de dix ans [5]. Les AVC ischémiques ou hémorragiques surviennent habituellement après l'âge de 50 ans, mais il existe quelques observations pédiatriques [6,22]. Les hémorragies digestives chez l'enfant sont également exceptionnelles [5,23,24]. Elles peuvent être cataclysmiques, récidivantes

et sont de traitement difficile. Elles sont parfois induites par la prise d'un AINS. L'examen endoscopique de l'estomac est normal ou montre des papules jaunâtres semblables aux lésions cutanées.

Proposition de prise en charge du PXE chez l'enfant

Un diagnostic précoce de PXE est possiblement le garant d'un meilleur pronostic. Cependant, nous ne disposons d'aucune étude permettant de l'affirmer. Le diagnostic doit reposer sur la biopsie cutanée et l'examen du fond d'œil. Un aspect normal ou atypique de la peau ne préjuge pas de la présence d'une élastorrhexie histologique [25,26]. La biopsie cutanée doit donc être systématique. On réalisera une électrophorèse de l'hémoglobine et un bilan d'hémostase afin d'écartier les formes de PXE acquis en relation avec une bêta-thalassémie [27] et les PXE variants liés au gène *GGCX*. Ce dernier diagnostic devra être évoqué tout particulièrement si l'enfant présente une histoire de saignements muqueux répétés.

La mise en place de mesures de prévention et de surveillance vise à limiter la progression et les complications de la maladie. Il n'existe pas de recommandations validées pour le suivi du PXE en l'absence de symptôme. Le rythme auquel doit être contrôlé le fond d'œil chez l'enfant n'est pas connu. Nous proposons une autosurveillance par un dépistage mensuel d'altérations de la vision centrale avec la grille d'Amsler dès le début de la scolarisation. La mesure de la pression artérielle, la palpation des pouls périphériques et l'auscultation du cœur seront réalisées régulièrement, au minimum une fois par an. L'intérêt de la réalisation d'une échocardiographie ou de dopplers répétés des membres n'est pas connu. Ceux-ci devront, en revanche, être réalisés si apparaît une claudication intermittente, des douleurs thoraciques ou un souffle cardiaque.

À ce jour, il n'existe pas de traitement étiologique du PXE. La prise en charge thérapeutique consiste en un ensemble de mesures prophylactiques. Il s'agit en premier lieu de réduire le risque cardiovasculaire en limitant les facteurs de risque : tabagisme, diététique équilibrée et lutte contre la surcharge pondérale. On encouragera également la pratique d'une activité physique régulière, en évitant les sports à risque de traumatisme de la face (sports de contact ou de balle). Un régime pauvre en calcium a été proposé afin de prévenir la minéralisation des fibres élastiques. Cependant, la démonstration du lien entre consommation de calcium dans l'enfance et sévérité des lésions à l'âge adulte reste très discutable dans une étude rétrospective unique [28]. Nous ne recommandons donc pas de restriction des apports calciques. Takata et al. ont récemment proposé l'utilisation d'un traitement par tocophérol acétate et acide ascorbique [29]. Un stress oxydatif modéré affecte en effet les fibroblastes PXE *in vitro*. Des essais thérapeutiques sont toutefois nécessaires avant de proposer ce traitement.

Les patients et leurs parents devront être prévenus du risque hémorragique inhérent à la prise de certains médicaments (aspirine, AINS). Ces médicaments devront autant que possible être proscrits. L'innocuité d'une contraception œstroprogestative chez la jeune fille ayant un PXE n'est pas

connue. Le PXE se transmet selon un mode autosomique récessif. Toutefois, les parents devront être informés de l'existence d'un risque pour certains patients hétérozygotes de devenir symptomatiques, généralement de façon tardive et bénigne [30].

Les complications restent exceptionnelles dans l'enfance. Pour la majorité des jeunes patients, le PXE sera une maladie qui n'affectera que peu leur façon de vivre. Il convient donc d'adopter une attitude et un discours rassurants pour ces familles où l'annonce de la maladie génétique se révèle souvent très anxiogène.

Références

- [1] Chassaing N, Martin L, Calvas P, Le Bert M, Hovnanian A. Pseudoxanthoma elasticum: a clinical, pathophysiological and genetic update including 11 novel *ABCC6* mutations. *J Med Genet* 2005;42:881–92.
- [2] Le Saux O, Urban Z, Tschuch C, Csiszar K, Bacchelli B, Quaglino D, et al. Mutations in a gene encoding an ABC transporter cause pseudoxanthoma elasticum. *Nat Genet* 2000;25:223–7.
- [3] Chassaing N, Martin L, Bourthoumieu S, Calvas P, Hovnanian A. Contribution of *ABCC6* genomic rearrangements to the diagnosis of pseudoxanthoma elasticum in French patients. *Hum Mutat* 2007;28:1046.
- [4] Naouri M, Boisseau C, Bonicel P, Daudon P, Bonneau D, Chassaing N, Martin L. Manifestations of pseudoxanthoma elasticum in childhood (soumis pour publication).
- [5] Neldner KH. Pseudoxanthoma elasticum. *Clin Dermatol* 1988;6:1–159.
- [6] Meyer S, Zanardo L, Kaminski WE, Horn P, Schmitz G, Hohenleutner U, et al. Elastosis perforans serpiginosa-like pseudoxanthoma elasticum in a child with severe Moya Moya disease. *Br J Dermatol* 2005;153:431–4.
- [7] Hacker SM, Ramos-Caro FA, Beers BB, Flowers FP. Juvenile pseudoxanthoma elasticum: recognition and management. *Pediatr Dermatol* 1993;10:19–25.
- [8] Vanakker OM, Voet D, Petrovic M, van Robaey F, Leroy BP, Coucke P, et al. Visceral and testicular calcifications as part of the phenotype in pseudoxanthoma elasticum: ultrasound findings in Belgian patients and healthy carriers. *Br J Radiol* 2006;79:221–5.
- [9] Bercovitch RS, Januario JA, Terry SF, Boekelheide K, Podis AD, Dupuy DE, et al. Testicular microlithiasis in association with pseudoxanthoma elasticum. *Radiology* 2005;237:550–4.
- [10] Vanakker OM, Martin L, Gheduzzi D, Leroy BP, Loeys BL, Guerci VI, et al. Pseudoxanthoma elasticum-like phenotype with cutis laxa and multiple coagulation factor deficiency represents a separate genetic entity. *J Invest Dermatol* 2007;127:581–7.
- [11] Sharif KW, Doig WM, Kinsella FP. Visual impairment in a case of juvenile Paget's disease with pseudoxanthoma elasticum: an 11-year follow-up. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 1989;26:299–302.
- [12] Schachner L, Young D. Pseudoxanthoma elasticum with severe cardiovascular disease in a child. *Am J Dis Child* 1974;127:571–5.
- [13] Bete JM, Banas Jr JS, Moran J, Pinn V, Levine HJ. Coronary artery disease in an 18-year-old with pseudoxanthoma elasticum: successful surgical therapy. *Am J Cardiol* 1975;36:515–20.
- [14] Nishida H, Endo M, Koyanagi H, Ichihara T, Takao A, Maruyama M. Coronary artery bypass in a 15-year-old girl with pseudoxanthoma elasticum. *Ann Thorac Surg* 1990;49:483–5.
- [15] Kévorikian JP, Masquet C, Kural-Ménasché S, Le Dref O, Beaufrils P. New report of severe coronary artery disease in an 18-

- year-old girl with pseudoxanthoma elasticum. Case report and review of the literature. *Angiology* 1997;48:735–41.
- [16] Kieć-Wilk B, Surdacki A, Dembińska-Kieć A, Michalowska J, Stachura-Dereń M, Dubiel JS, et al. Acute myocardial infarction and a new *ABCC6* mutation in a 16-year-old boy with pseudoxanthoma elasticum. *Int J Cardiol* 2007;116:261–2.
- [17] Sakata S, Su JC, Robertson S, Yin M, Chow C. Varied presentations of pseudoxanthoma elasticum in a family. *J Paediatr Child Health* 2006;42:817–20 [Erratum in: *J Paediatr Child Health* 2007;43:200].
- [18] Gubler MC, Antignac C, Broyer M, Garel L, Lenoir G, Niaudet P, et al. Diffuse arterial calcified elastopathy: a new cause of renovascular hypertension in children. *Int J Pediatr Nephrol* 1985;6:47–54.
- [19] Ekim M, Tümer N, Atmaca L, Anadolu R, Salih M, Dönmez O, et al. Pseudoxanthoma elasticum: a rare cause of hypertension in children. *Pediatr Nephrol* 1998;12:183–5.
- [20] Kuzmanovska DB, Sahpazova E, Grujovska S, Sukareva E, Petrussevska G. Orange-like skin lesion and hypertension: what is the link? *Nephrol Dial Transplant* 2004;19:2407–9.
- [21] Radford DJ, Pohlner PG. Formation of pannus on prosthetic valves in a child with pseudoxanthoma elasticum. *Cardiol Young* 2002;12:183–5.
- [22] Barrie L, Mazereeuw-Hautier J, Garat H, Bonafe JL. Pseudoxanthome élastique de survenue précoce avec atteinte cardiovasculaire sévère. *Ann Dermatol Venereol* 2004;131:275–8.
- [23] Makharia GK, Thapa BR, Poddar U, Narasimhan KL, Girish CS, Vaiphei K, et al. Pseudoxanthoma elasticum: a rare cause of recurrent gastrointestinal bleeding in a child. *Indian J Gastroenterol* 2004;23:231–2.
- [24] Antiga E, Melani L, Caproni M, Fabbri P. An unusual cause of gastrointestinal bleeding in a young girl. *CMAJ* 2006;175:583.
- [25] Lebwahl M, Phelps RG, Yannuzzi L, Chang S, Schwartz I, Fuchs W. Diagnosis of pseudoxanthoma elasticum by scar biopsy in patients without characteristic skin lesions. *N Engl J Med* 1987;317:347–50.
- [26] Lebwahl M, Halperin J, Phelps RG. Brief report: occult pseudoxanthoma elasticum in patients with premature cardiovascular disease. *N Engl J Med* 1993;329:1237–9.
- [27] Aessopos A, Farmakis D, Loukopoulos D. Elastic tissue abnormalities resembling pseudoxanthoma elasticum in beta thalassemia and the sickling syndromes. *Blood* 2002;99:30–5.
- [28] Renie WA, Pyeritz RE, Combs J, Fine SL. Pseudoxanthoma elasticum: high calcium intake in early life correlates with severity. *Am J Med Genet* 1984;19:235–44.
- [29] Takata T, Ikeda M, Kodama H, Kitagawa N. Treatment of pseudoxanthoma elasticum with tocopherol acetate and ascorbic acid. *Pediatr Dermatol* 2007;24:424–5.
- [30] Martin L, Maître F, Bonicel P, Daudon P, Verny C, Bonneau D, et al. Heterozygosity for a single mutation in the *ABCC6* gene may closely mimic PXE. Consequences of this phenotype overlap for the definition of PXE. *Arch Dermatol* 2008;144:301–6.