

Fasciite à éosinophiles survenue secondairement à une infection par *Borrelia burgdorferi*

V. BELOT (1), D. MULLEMAN (2), A. PERRINAUD (1), M. ABDALLAH-LOTF (1), M.-C. MACHET (3), L. MACHET (1)

Résumé

Introduction. La fasciite à éosinophiles associe un aspect sclérodermiforme de la peau, une hyperéosinophilie et une atteinte des fascias constatée à l'imagerie par résonance magnétique (IRM) et par l'examen histologique. L'étiologie est inconnue mais quelques observations ont suggéré une origine infectieuse. Nous rapportons l'association d'une fasciite à éosinophile à une infection à *Borrelia burgdorferi*.

Observation. Un homme de 54 ans consultait pour un œdème induré et un enraidissement des mollets associés à un œdème de la main gauche et de la face dorsale des doigts évoluant depuis 4 mois et apparus après une morsure de tique sur le dos du pied gauche. Il y avait une hyperéosinophilie à $1\ 010/\text{mm}^3$ et un syndrome inflammatoire modéré. La sérologie de la maladie de Lyme était positive par les méthodes ELISA et Western Blot. Le diagnostic de fasciite à éosinophiles était conforté par l'aspect en IRM et affirmé par l'examen histologique d'une biopsie cutanéomuculaire du mollet. La présence de *B. burgdorferi* n'a pas été recherchée dans le tissu atteint.

Discussion. Il s'agit d'une fasciite à éosinophiles associée à une infection par *B. burgdorferi* sensu lato. Il peut s'agir d'une association fortuite mais la piqûre de tique ayant précédé le début des signes de fasciite, il peut y avoir un lien de causalité. Des cas similaires ont été décrits dans la littérature avec notamment mise en évidence du spirochète au sein du tissu atteint. La fréquence de la fasciite à éosinophiles reste rare en regard de la prévalence de l'infection en zone d'endémie.

On peut cependant supposer que chez certains malades, peut-être génétiquement prédisposés, l'infection par *B. burgdorferi* puisse être à l'origine de fasciites.

La fasciite à éosinophiles, décrite pour la première fois par Shulman [1], est caractérisée histologiquement par une atteinte inflammatoire et sclérosante des fascias péri-musculaires sous-cutanés, sans altérations significatives

(1) Service de Dermatologie,

(2) Service de Rhumatologie,

(3) Service d'Anatomie Pathologique, Université François Rabelais, Centre Hospitalier Universitaire, Tours.

Tirés à part : L. MACHET, Service de Dermatologie, Centre Hospitalier Universitaire, 37044 Tours cedex 09.
E-mail : machet@med.univ-tours.fr

Summary

Background. Eosinophilic fasciitis (Shulman syndrome) is defined by the association of sclerodermatous skin changes involving underlying fascia and hypereosinophilia. While the aetiology is unknown, some observations suggest an infectious origin. We report the association of eosinophilic fasciitis with an infection involving *Borrelia burgdorferi*.

Patients and methods. A 54 year-old man consulted for a hardened oedema and stiffness of the calves associated with an oedema of the left hand evolving for 4 months. Routine blood tests showed hypereosinophilia at $1.01\ \text{G/l}$ and moderate inflammatory syndrome. Diagnosis of eosinophilic fasciitis was confirmed by MRI and muscle biopsy.

Since the patient had reported previous tick bites some months before onset, he was tested for Lyme disease. An ELISA test revealed IgG directed against *Borrelia burgdorferi* and this was confirmed by Western blot analysis.

Discussion. The association of eosinophilic fasciitis with Lyme disease raises the question of a real link or a fortuitous association between the two conditions. Similar cases have been described in the literature with or without isolation of the spirochete from skin or fascia lesions. The incidence of eosinophilic fasciitis remains low compared to the prevalence of the infection in endemic areas. We suggest that in some patients, perhaps genetically predisposed, infection with *B. burgdorferi* may be at the origin of fasciitis.

Eosinophilic fasciitis associated with *Borrelia burgdorferi* infection.

V. BELOT, D. MULLEMAN, A. PERRINAUD, M. ABDALLAH-LOTF, M.-C. MACHET, L. MACHET

Ann Dermatol Venerol 2007;134:673-7

du muscle. Outre la fibrose, on observe par l'examen histologique un infiltrat inflammatoire, avec une prédominance de macrophages et de lymphocytes T CD8+, certains contenant des molécules cytotoxiques comme le granzyme B [2]. Cette inflammation cytotoxique pourrait être déclenchée par des facteurs environnementaux ou infectieux [2, 3]. Les facteurs déclenchants ou fréquemment associés à la maladie sont les efforts physiques intenses et inhabituels. Plusieurs cas ont été décrits en association avec une maladie hématologique (myélome, leucémies), un lymphome T primitivement cutané ou ganglionnaire, certains cancers (sein, prostate), des

maladies auto-immunes, ou après prise de médicaments [3]. Des syndromes cliniquement et histologiquement très proches ont été rapportés après la consommation de L-tryptophane et l'ingestion d'huile toxique contenant de l'aniline [3].

Le rôle causal de *Borrelia burgdorferi* a été proposé dans certains cas de fasciite à éosinophiles [4-13] ou de morphées [14]. En effet, l'infection par les différentes espèces du complexe *B. burgdorferi* est responsable chez certains malades d'une complication cutanée tardive, l'acrodermatite chronique atrophiante, qui comporte au début un certain degré de fibrose [15, 16], puis qui évolue comme les morphées vers l'atrophie. Dans les morphées, le rôle de *B. burgdorferi* est controversé [17, 18], certaines études n'ayant pas montré de lien entre morphées et infection à *Borrelia* par des études cas-témoins de séroprévalence [19], ou par l'absence d'amplification de *Borrelia* à partir de biopsie cutanée en peau lésée [20]. Mais la discordance entre les études pourrait être expliquée par la diversité des espèces de *Borrelia* selon les régions du monde [14] – en particulier l'absence de lien aux États-Unis, mais un lien en Europe et au Japon – ou par une susceptibilité génétique [17], ou par des critères différents d'inclusions des malades, ou encore par le hasard.

Nous décrivons un cas de fasciite à éosinophiles associée à une infection par *B. burgdorferi* et discutons la question d'une association fortuite ou d'un lien de causalité.

Observation

Un homme de 54 ans était hospitalisé pour un œdème induré et un enraidissement des mollets évoluant depuis 4 mois, associés à un œdème de la main gauche et de la face dorsale des doigts. Il n'avait ni myalgie ni arthralgie mais une gêne à la mobilisation des genoux, des chevilles et de la main gauche. Il n'avait pas d'altération de l'état général en dehors d'une asthénie modérée. Un traitement par indométacine avait été inefficace. Il n'avait pas d'antécédent notable et ne prenait pas de médicament. Il n'y avait pas de notion d'effort physique intense, ni d'exposition à des produits toxiques, mais la notion de promenades en forêt en zone d'endémie de la maladie de Lyme et d'au moins une morsure de tique sur le dos du pied gauche 3 mois environ avant le début de la symptomatologie.

À l'examen clinique, la peau des membres inférieurs, en particulier aux pieds et aux jambes, avait un aspect scléreux et inflammatoire (fig. 1), limitant les mouvements des genoux. Les mouvements de flexion des doigts de la main gauche étaient limités avec un aspect rétracté des doigts, sans arthrite ni ténosynovite. Il n'y avait pas de sclérodactylie, ni de syndrome de Raynaud, ni d'ulcération digitale, ni de tégumentectasie. Il n'y avait pas d'atteinte du visage ni de dysphagie. Les examens musculaires, neurologique cardiaque et pulmonaire étaient normaux.

Les tests biologiques usuels étaient normaux en dehors d'une thrombocytose à 548 000/mm³, d'une hyperéosinophilie à 1 010/mm³ et d'un syndrome inflammatoire modéré avec une vitesse de sédimentation à 15 mm à la première

heure et une C réactive protéine à 18,9 mg/l. Le titre des anticorps anti-nucléaires était à 1/400. La recherche des anticorps anti-ADN, anti-antigènes nucléaires solubles, anti-kératine, facteur rhumatoïde était négative. Le doppler veineux des membres inférieurs était normal. La radiographie de la cheville gauche ne montrait pas de lésion ostéoarticulaire. Le sérodiagnostic de tréponématose (VDRL et TPHA) était négatif.

La sérologie de la borréliose de Lyme (IgG anti-*B. burgdorferi*) dosée 6 mois après le début des signes de fibrose était positive par méthode ELISA (densité optique 0,799, pour un seuil à 0,300). La présence d'anticorps dirigés contre *Borrelia burgdorferi* était identifiée par Western Blot avec la présence de plusieurs bandes (Ig-G anti-p14, p17, p30, p39, p43, p58, p100, et d'Ig G anti-OspC *B. garinii* ; kit Meridian, Laboratoire Pasteur Cerba, Pontoise).

Une imagerie par résonance magnétique (IRM) des jambes mettait en évidence un épaississement inflammatoire des aponévroses superficielle et profonde des jambes associée à une infiltration de la graisse sous-cutanée au tiers inférieur de la jambe (fig. 2). La biopsie cutanéomusculaire montrait un fascia épaissi, feuilleté, dissocié et très remanié par des plages d'œdème inflammatoire (fig. 3) contenant essentiellement des éléments mononucléés, parfois périvasculaires, et quelques polynucléaires éosinophiles (fig. 4). Parfois, ces plages renfermaient des dépôts fibrineux assez abondants, en bandes. L'épiderme avait un aspect normal, le derme était un peu fibreux, renfermant quelques petits infiltrats inflammatoires mononucléés. La recherche de *B. burgdorferi* sensu lato au sein de ce tissu pathologique n'a pas été effectuée. Le diagnostic était celui de fasciite à éosinophiles associée à une infection à *B. burgdorferi*.

Un traitement par amoxicilline (3 g/j) pendant 15 jours n'améliorait pas la symptomatologie. Un traitement par prednisolone à la posologie de 1 mg/kg/j était alors démarré et permettait une amélioration rapide des signes cliniques et inflammatoires. La corticothérapie était diminuée puis arrêtée au bout de 5 mois. Une rechute survenait 6 mois après l'arrêt du traitement, mais le malade refusait de reprendre une corticothérapie générale. Il était revu 2 ans plus tard, avec un certain degré de sclérose cutanée aux avant-bras, mais ni aux mains, ni aux membres inférieurs.

Discussion

Il s'agissait d'une fasciite à éosinophiles dont le diagnostic a été suspecté par l'aspect clinique, et affirmé par l'IRM [21] et l'examen histologique [10]. La survenue dans les suites d'une morsure de tique, s'accompagnant d'une sérologie positive pour une espèce du complexe *B. burgdorferi*, pose la question du caractère fortuit ou du lien de causalité entre l'infection et la survenue de la fasciite. Cette causalité ne peut être établie dans notre observation en l'absence de recherche d'ADN borrelien dans une biopsie musculaire, et demeure discutée dans la littérature [22].

L'infection par *B. burgdorferi* sensu lato est souvent asymptomatique en France [23], les complications tardives peuvent



Fig. 1. Aspect scléreux et œdémateux avec une dépilation partielle des jambes.

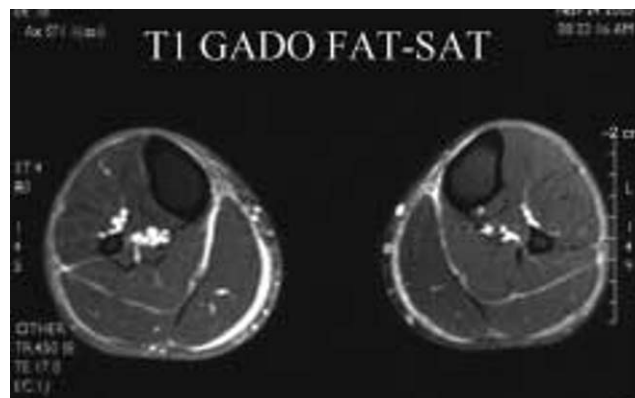


Fig. 2. IRM montrant un épaississement des aponévroses superficielles et profondes, prédominant du côté droit.

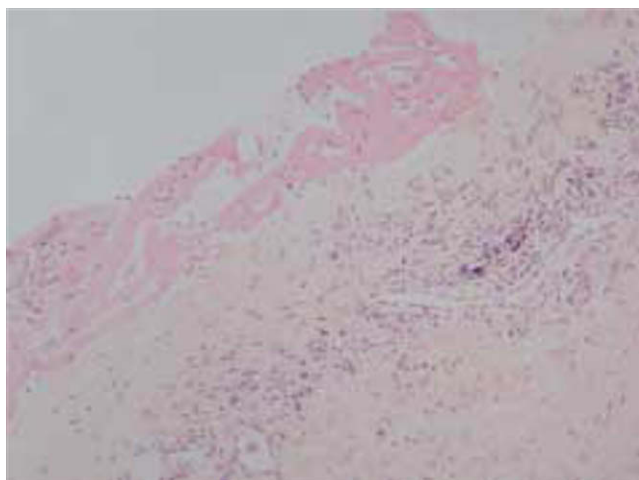


Fig. 3. Fascia épaissi, dissocié et remanié par des plages d'œdème inflammatoire, avec des dépôts de fibrine, sans vascularite. HES, $\times 10$.

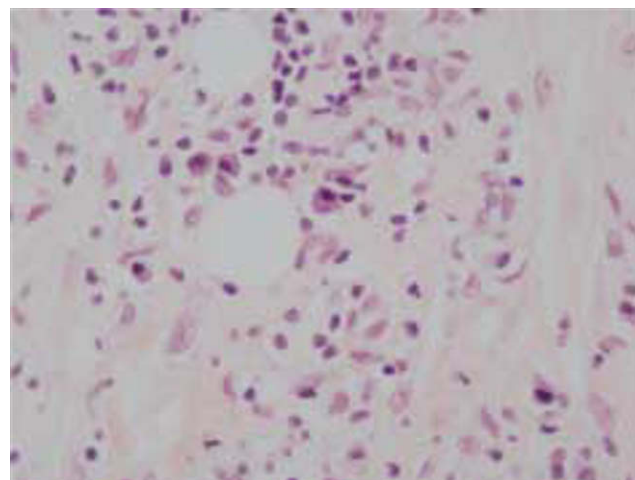


Fig. 4. Infiltrat inflammatoire polymorphe. HES, $\times 400$.

survenir sans érythème chronique migrant. Trois espèces du groupe *B. burgdorferi* sensu lato sont principalement en cause : *B. burgdorferi* sensu stricto, *B. garinii* et *B. afzelii*. L'espèce *B. garinii* peut être responsable d'un érythème chronique migrant [24], y compris en France [25], mais est le principal responsable des complications neurologiques en Europe, alors que *B. afzelii* est l'espèce la plus fréquemment responsable des lésions cutanées tardives de l'acrodermatite chronique atrophiante et que *B. burgdorferi* sensu stricto est le principal responsable d'arthrites [26]. L'espèce *B. garinii* peut toutefois être responsable d'acrodermatites chroniques atrophiantes : cinq cas dans une série de 21 malades [27]. De plus, *B. garinii* a été isolée à partir de biopsies cutanées de morphées ou de lichen scléreux en Allemagne et au Japon [14].

Une dizaine de fasciites à éosinophiles a été décrite au cours de la maladie de Lyme (tableau 1). Le spirochète a été mis en évidence dans la peau ou le fascia [8, 9] par histochimie, immunohistochimie ou PCR. Dans notre cas, comme ceux précédemment rapportés, la précession des signes cliniques par une morsure de tique et la sérologie positive pour

B. burgdorferi incitent à poser la question du lien de causalité entre l'infection et la fasciite. Le délai entre l'infection borrelienne et la survenue des signes de fasciite est variable dans les observations rapportées. Un cas japonais a été décrit un mois après la morsure de tique, avec un sérodiagnostic positif en IgM ; l'espèce en cause a été identifiée : *B. afzelii* [13]. Un autre cas japonais a été décrit 2 ans après la morsure [9]. Mais la morsure n'est pas toujours remarquée par le malade. En outre, la présence du germe n'a pas toujours été mise en évidence par immunohistochimie ou PCR [11, 22]. La ressemblance de certains épitopes de *B. burgdorferi* (OspA en particulier) avec des molécules d'adhésion situées sur les lymphocytes T pourrait être à l'origine des phénomènes inflammatoires chroniques articulaires ou cutanés [26]. Une prédisposition génétique (HLA DR4) est trouvée plus fréquemment chez les malades souffrant d'arthrite inflammatoire chronique après l'infection par *B. burgdorferi* [28]. Il est possible mais non démontré qu'il en soit de même pour les malades qui ont une fasciite, ou une acrodermatite chronique atrophiante.

Tableau I. – Principales caractéristiques des cas publiés rapportant l'association d'une fasciite à éosinophile et d'une infection à *Borrelia burgdorferi*.

1 ^{er} auteur Année, Pays	Patient Âge (ans), sexe	Biologie	Exposition aux tiques connue	Sérologie de <i>B. burgdorferi</i>	Mise en évidence <i>in situ</i> de <i>B. burgdorferi</i>			Efficacité des antibiotiques
					Culture	Histologie	PCR	
Staneck 1987, Autriche	50, H	Normale	Oui	ELISA+, (IgM-), Western blot+	NF	NF	NF	Oui
Sepp 1988, Autriche	59, F	Normale	Oui	ELISA+, (IgM-)	NF	NF	NF	Oui
Hashimoto 1996, Japon	49, H	Éosinophilie, HG	Oui	FASTLYME+, (IgM+)	Négative	CA -	Positive	Non
Granter 1996, États-Unis	63, F	Éosinophilie, HG	Non	ELISA+	NF	CA +	Positive	NR
	59, F	Éosinophilie	Oui	IFI+	NF	CA-, Ip+	NF	NR
	30, F	Éosinophilie	Non	ELISA-	NF	CA+	Négative	NA
	40, F	Éosinophilie	Non	NF		CA+	NF	NA
Mosconi 2002, Suisse	30, H	Éosinophilie, HG	Non	Western blot+	NF	NF	NF	Non
Kikuchi 2004, Japon	58, F	Éosinophilie, HG	Oui	IgM+	NF	NF	NF	Douteuse
Anton 2006, Espagne	72, H	Éosinophilie, HG	Oui	ELISA+ (IgM-) Western blot+	Négative	CA-	Négative	NA

IFI : immunofluorescence indirecte, PCR : *polymerase chain reaction* ; NF : non fait, HG : hypergammaglobulinémie, NR : non rapporté, NA : non applicable (corticothérapie générale sans antibiothérapie), CA : coloration à l'argent.

Nous ne savons pas actuellement si un traitement antibiotique peut être utile chez ces malades, d'une part pour améliorer la fibrose, d'autre part pour prévenir des complications tardives de la maladie de Lyme. L'absence d'efficacité du traitement par amoxicilline pendant 15 jours n'exclut pas le diagnostic dans l'observation que nous rapportons, car si la fibrose est réactionnelle à l'inflammation, il est peu probable que le seul traitement antibiotique l'améliore. La stimulation antigénique par *Borrelia* et la réponse inflammatoire créeraient les conditions de survenue d'une fibrose. Certains auteurs proposent d'appeler fasciite borrelienne ces cas, pour les séparer des fasciites à éosinophiles « idiopathiques » [10]. Ce cas ajouté à d'autres incite à chercher systématiquement à l'interrogatoire la notion de morsures de tique et à faire un sérodiagnostic de *Borrelia* chez les malades atteints de fasciite à éosinophiles qui ont été exposés au risque de morsures de tique. Toutefois, seule une étude contrôlée pourrait affirmer ou infirmer le bien-fondé d'une telle attitude.

Remerciements. Nous remercions le Dr Anne-Marie Bergemer-Fouquet (anatomopathologiste, CHU Tours), le Dr Rodolphe Roger (radiologue, CHU Tours) et le Dr Poveda (laboratoire Pasteur Cerba, Pontoise) pour leur aide.

Références

- Shulman LE. Diffuse fasciitis with hypergammaglobulinemia and eosinophilia: a new syndrome? *J Rheumatol* 1984;11:569-70.
- Toquet C, Hamidou MA, Renaudin K, Jarry A, Foulc P, Barbarot S, et al. In situ immunophenotype of the inflammatory infiltrate in eosinophilic fasciitis. *J Rheumatol* 2003;30:1811-5.
- Hachulla E, Janin A. Les fasciites inflammatoires non infectieuses : un syndrome-frontière. *Rev Med Interne* 1995;16:325-35.
- Staneck G, Konrad K, Jung M, Ehringer H. Shulman syndrome, a scleroderma subtype caused by *Borrelia burgdorferi*? *Lancet* 1987;1:1490.
- Ferradini L, Bagot M, Roujeau JC, Touraine R. *Borrelia burgdorferi* and Shulman syndrome. *Lancet* 1987;2:624.
- Sepp N, Schmutzhard E, Fritsch P. Shulman syndrome associated with *Borrelia burgdorferi* and complicated by carpal tunnel syndrome. *J Am Acad Dermatol* 1988;18:1361-2.
- Hirai K, Takemori N, Yanagawa N, Namiki M, Iizuka H, Miyamoto K. *Borrelia burgdorferi* and Shulman syndrome. *Lancet* 1992;340:1472.
- Granter SR, Barnhill RL, Hewins ME, Duray PH. Identification of *Borrelia burgdorferi* in diffuse fasciitis with peripheral eosinophilia: Borrelial fasciitis. *JAMA* 1994;272:1283-5.
- Hashimoto Y, Takahashi H, Matsuo S, Hirai K, Takemori N, Nakao M, et al. Polymerase chain reaction of *Borrelia burgdorferi* flagellin gene in Shulman syndrome. *Dermatology* 1996;192:136-9.
- Granter SR, Barnhill RL, Duray PH. Borrelial fasciitis: diffuse fasciitis and peripheral eosinophilia associated *Borrelia* infection. *Am J Dermatopathol* 1996;18:465-73.
- Bartz-Bazzanella P, Christoph R, Weiner E, Mugler M, Schroder JM, Genth E. Diffuse fasciitis nach einer Borrelien-infektion – ein kasuistischer Beitrag. *Z Rheumatol* 1997;56:214-21.
- Mosconi S, Streit M, Bronimann M, Braathen LR. Eosinophilic fasciitis (Shulman syndrome). *Dermatology* 2002;205:204-6.
- Kikuchi O, Murai H, Ikezoe K, Kawajiri M, Ohayagi Y, Isogai E, et al. Eosinophilic fasciitis associated with *Borrelia afzelii* infection. *Rinsho Shinkeigaku* 2004;44:299-302.
- Fujiwara H, Fujiwara K, Hashimoto K, Mehregan AH, Schaumburg-Lever G, Lange R, et al. Detection of *Borrelia burgdorferi* DNA (*B. garinii* or *B. afzelii*) in morphea and lichen sclerosus et atrophicus tissues of German and Japanese but not of US patients. *Arch Dermatol* 1997;133:41-4.
- Marsch WC, Mayet A, Wolter M. Cutaneous fibroses induced by *Borrelia burgdorferi*. *Br J Dermatol* 1993;128:674-8.
- Brehmer-Andersson E, Hovmark A, Asbrink E. Acrodermatitis chronica atrophicans: histopathologic findings and clinical correlations in 111 cases. *Acta Derm Venereol* 1998;78:207-13.
- Weide B, Walz T, Garbe C. Is morphea caused by *Borrelia burgdorferi*? A review. *Br J Dermatol* 2000;142:636-44.

18. Mori Y, Kahari VM, Varga J. Scleroderma-like cutaneous syndromes. *Curr Rheumatol Rep* 2002;4:113-22.
19. Vaillant L, Goudeau A. Localized scleroderma is not a *Borrelia burgdorferi* infection in France. *Dermatology* 1992;184:286-8.
20. De Vito JR, Merogi AJ, Vo T, Boh EE, Fung HK, Freeman SM, et al. Role of *Borrelia burgdorferi* in the pathogenesis of morphea/scleroderma and lichen sclerosus et atrophicus: a PCR study of thirty-five cases. *J Cutan Pathol* 1996;23:350-8.
21. Baumann F, Bruhlmann P, Andreisek G, Michel BA, Marincek B, Weishaupt D. MRI for diagnosis and monitoring of patients with eosinophilic fasciitis. *Am J Roentgenol* 2005;184:169-74.
22. Anton E. Failure to demonstrate *Borrelia burgdorferi*-specific DNA in lesions of eosinophilic fasciitis. *Histopathology* 2006;49:88-90.
23. Zhioua E, Rodhain F, Binet P, Perez-Eid C. Prevalence of antibodies to *Borrelia burgdorferi* in forestry workers of Ile de France, France. *Eur J Epidemiol* 1997;13:959-62.
24. Logar M, Ruzic-Sabljić E, Maraspin V, Lotric-Furlan S, Cimperman J, Jurca T, et al. Comparison of erythema migrans caused by *Borrelia afzelii* and *Borrelia garinii*. *Infection* 2004;32:15-9.
25. Antoni-Bach N, Jaulhac B, Hansmann Y, Limbach F, Lipsker D. Espèces de *Borrelia* responsables d'érythème migrant en Alsace. *Ann Dermatol Venereol* 2002;129:15-8.
26. Hengge UR, Tannapfel A, Tying SK, Erbel R, Arendt G, Ruzicka T. Lyme borreliosis. *Lancet Infect Dis* 2003;3:489-500.
27. Picken RN, Strle F, Picken MM, Ruzic-Sabljić E, Maraspin V, Lotric-Furlan S, et al. Identification of three species of *Borrelia burgdorferi* sensu lato (*B. burgdorferi* sensu stricto, *B. garinii*, and *B. afzelii*) among isolates from acrodermatitis chronica atrophicans lesions. *J Invest Dermatol* 1998;110:211-4.
28. Steere AC, Gross D, Meyer AL, Huber BT. Autoimmune mechanisms in antibiotic treatment-resistant Lyme arthritis. *J Autoimmun* 2001;16:263-8.