



Fasciite à éosinophiles ou syndrome de Shulman

Rev Med Suisse 2012; 8: 854-8

L. Arlettaz
M. Abdou
F. Pardon
E. Dayer

Eosinophilic fasciitis (Shulman disease)

Eosinophilic fasciitis is a rare connective tissue disease, described by Shulman in 1974. This syndrome is characterized by a symmetrical swelling of the skin associated with eosinophilia. A progressive induration of the skin replaces the swelling. Arms and legs are the most affected sites. The face and hands are usually not involved and the patients don't complain of Raynaud phenomenon. No circulating autoantibodies are found.

Diagnosis is made with history, MRI and histology. MRI detects fascial thickening and contrast enhancement of this fascia. A full thickness skin to muscle biopsy is necessary to confirm the diagnosis. It shows an inflammation and thickening of the fascia with lymphocytes and plasmocytes.

High doses of corticosteroids are reported to be effective in more than 70% of the cases. Immunosuppressive drugs are sometimes necessary to induce clinical remission.

La fasciite à éosinophiles est une maladie rare, décrite par Shulman en 1974. Elle associe des œdèmes des membres à une éosinophilie. L'œdème laisse progressivement la place à une induration sous-cutanée, touchant les avant-bras et les jambes. Les mains et le visage sont en général épargnés. Il n'y a pas de phénomène de Raynaud ni de marqueur d'auto-immunité. Le diagnostic est évoqué par la clinique, conforté par l'IRM et confirmé par l'histologie. L'IRM montre un épaissement des fascias superficiels et profonds, mieux visualisé après injection de produit de contraste. La biopsie montre un infiltrat lymphoplasmocytaire des fascias, avec fibrose. Le derme et le muscle sont peu touchés.

Les stéroïdes sont efficaces dans la majorité des cas. Des immunosuppresseurs doivent être associés en cas de cortico-résistance.

INTRODUCTION

La fasciite à éosinophiles (FE) est une maladie rare, dont les deux premiers cas ont été décrits en 1974 par Shulman.¹⁻³ Il s'agissait de deux hommes de 53 et 19 ans, qui présentaient une

induration sous-cutanée progressive, épargnant la face et les extrémités. Ces patients ne souffraient pas de phénomène de Raynaud et ne présentaient pas d'atteinte viscérale. Le bilan biologique montrait une importante éosinophilie sans marqueurs d'auto-immunité.

Ce tableau a, depuis lors, été décrit de nombreuses fois (environ 250 cas dans la littérature), confirmant la description de Shulman et identifiant une entité clinique nouvelle.

Le but de cette revue est de reprendre brièvement, à l'occasion d'un cas clinique, les différents aspects qui caractérisent cette maladie, et de revoir les traitements utilisés dans les publications les plus récentes.

DESCRIPTION DU CAS

Il s'agit d'une patiente de 60 ans, en bonne santé habituelle, qui présente dès avril 2011 un œdème isolé des deux chevilles. Un traitement de diurétiques à faible dose est instauré, sans efficacité. L'œdème progresse, touchant les quatre membres et le tronc. Dès septembre, il est remplacé par un durcissement progressif de la peau des membres, avec apparition d'une restriction de la mobilité articulaire et des douleurs des poignets et des chevilles. La formule sanguine simple est normale, de même que la fonction rénale. Un bilan immunologique ne montre pas de signes d'auto-immunité.

Lorsque la patiente consulte en janvier 2012, on note une induration de la peau des bras et des jambes surtout, avec un aspect en «peau d'orange» sur les bras. Le score de Rodnan modifié est évalué à 18/51 (ce score évalue l'extension de l'atteinte cutanée sur dix-sept sites bien définis).⁴ Il n'y a pas d'atteinte du visage ni des mains. Les veines des bras sont bien visibles et forment une dépression linéaire (signe du canyon) (figure 1). A l'anamnèse, on ne retrouve pas de phéno-



Figure 1. Signe du canyon: la vidange veineuse fait apparaître un sillon (flèche)

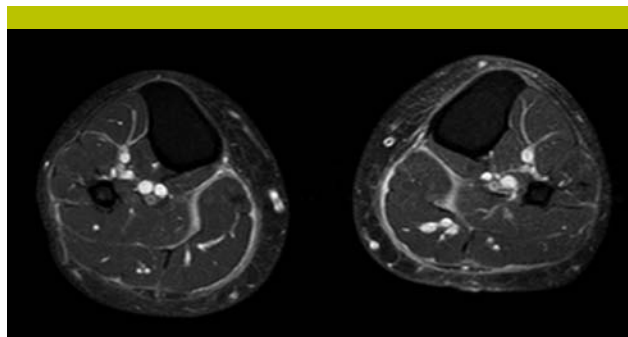


Figure 2. IRM des membres inférieurs

Séquences T1 (fat suppression): épaississement des fascias musculaires sans signe d'atteinte inflammatoire des muscles.

mène de Raynaud, pas d'ulcères digitaux. Le bilan sanguin montre une éosinophilie discrète (7%, 0,53 G/l), associée à un syndrome inflammatoire discret (CRP (protéine C réactive) à 15,8 µg/l). Le facteur antinucléaire (FAN) et les anti-nucléoprotéines sont négatifs. Une IRM des membres est effectuée (figure 2), qui montre un épaississement avec prise de contraste des fascias musculaires, sans signe d'atteinte musculaire ou osseuse. Une biopsie cutanée profonde confirme le diagnostic de fasciite à éosinophiles (figure 3). Une capillaroscopie a été effectuée et est normale.

Le bilan complémentaire montre une gammopathie monoclonale à IgA (immunoglobulines A) kappa à 10 g/l (0,83 à 2,66 g/l). La biopsie de moelle montre une plasmocytose avec un maximum de 15% de plasmocytes. Le reste du bilan biologique et radiologique est dans la norme. La patiente a bénéficié d'un traitement de Solu-Medrol 0,5 g/jour durant trois jours, puis de prednisone à la dose de 1 mg/kg/jour, avec schéma dégressif. L'efficacité du traitement, évaluée à un mois, montre une réponse partielle. La gammopathie monoclonale est contrôlée régulièrement, sans autre sanction thérapeutique pour l'instant.

ÉPIDÉMIOLOGIE

La fasciite à éosinophiles ou syndrome de Shulman est une maladie rare qui présente deux pics d'incidence: entre 20 et 30 ans et entre 45 et 60 ans.⁵ Des cas pédiatriques sont décrits,⁶ de même que des cas gériatriques.

La grande majorité des maladies surviennent de manière sporadique et il ne semble pas y avoir, à quelques exceptions près, de cas familiaux.^{7,8}

CLINIQUE

L'évolution de la FE s'effectue en général en deux étapes.⁵ Tout d'abord, durant une *phase inaugurale*, les patients développent des symptômes aspécifiques de type œdèmes

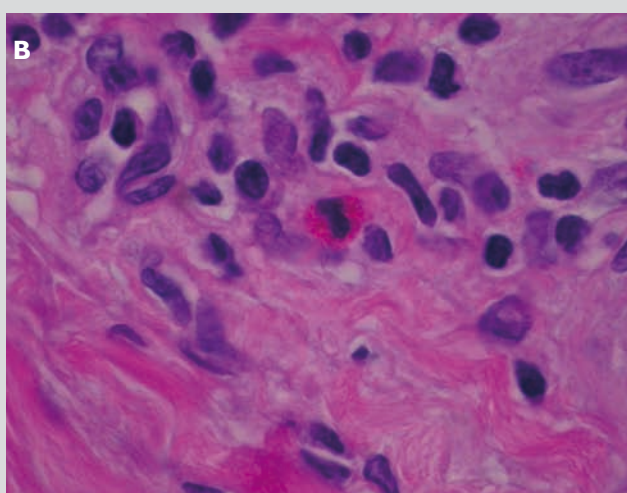
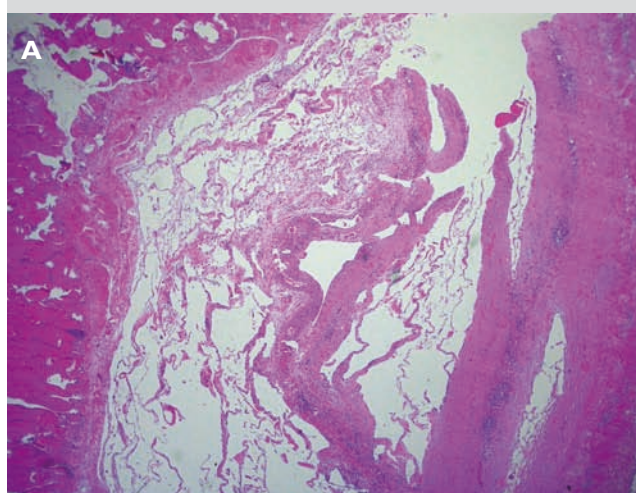


Figure 3. Histologie: fascia musculaire

A. Derme à droite et muscle à gauche: œdème, inflammation et épaississement fibreux du fascia (à droite et au centre). Peu d'inflammation dans le muscle (à gauche) (coloration HE 10 X). **B.** Détail de l'infiltrat inflammatoire du fascia: lymphocytes et quelques éosinophiles (coloration HE 40 X).

des membres, sensibles à douloureux, symétriques, associés parfois à des arthralgies. Progressivement, la *phase d'état* s'installe et l'œdème disparaît, laissant la place à une induration cutanée progressive non douloureuse. C'est souvent à ce moment que des investigations plus poussées sont conduites, face à la suspicion de sclérose systémique (SSc). L'atteinte cutanée est symétrique, touche préférentiellement les avant-bras et les jambes. Selon les patients, ou avec le temps, l'atteinte progresse jusqu'aux cuisses, aux bras, voire au tronc. La rigidification des tissus profonds est associée à une diminution de la mobilité articulaire et à la survenue de syndromes du tunnel carpien.⁹ L'atteinte articulaire est rarement sévère. On peut cependant trouver des arthrites franches, affectant surtout les poignets et les chevilles.¹⁰

Plusieurs aspects de la maladie permettent d'orienter le diagnostic et de différencier la FE de la SSc. Tout d'abord, les patients présentent une induration cutanée qui épargne le visage et les extrémités, alors qu'elle affecte ces zones de manière caractéristique dans la SSc. Les patients souffrant de FE n'ont pas de phénomène de Raynaud et pas de sclérodactylie; la capillaroscopie sous-unguéale est normale. Ils ne présentent pas non plus les atteintes systémiques retrouvées lors de SSc. L'aspect de l'induration cutanée est aussi relativement caractéristique. En effet, il s'agit d'une infiltration inflammatoire et d'un épaississement *des fascias* musculaires. Les tissus sous-cutanés profonds sont moins touchés, et, dans la grande majorité des cas, ni le muscle, ni le derme superficiel ne sont affectés. Ceci donne un aspect particulier à la peau, décrite comme «en peau d'orange». Lorsque les membres supérieurs sont surélevés, la vidange veineuse laisse la place à un sillon entre les tissus sous-cutanés indurés (signe du canyon) (figure 1). Ce signe est spécifique de la FE et ne se retrouve pas dans la SSc, où la fibrose cutanée est plus superficielle et n'épargne pas le trajet de ces veines.⁵

Finalement, certains patients développent des zones de fibrose cutanée plus superficielle, de type plaques de morphée localisées. Ces lésions n'indiquent pas qu'il s'agit d'une forme de transition vers la SSc, elles semblent au contraire assez caractéristiques de la FE, puisque retrouvées jusqu'à 30% des cas décrits.^{5,11,12}

APPROCHE DIAGNOSTIQUE

Il n'existe pas de critères de diagnostic publiés pour cette maladie rare.

La *clinique* oriente le diagnostic. Il faut y penser en présence d'une éosinophilie sanguine, associée à un œdème sensible et douloureux des membres. Par la suite, l'apparition de l'induration cutanée est inquiétante et bien remarquée par les patients.

Le *bilan biologique* montre une éosinophilie dans 80-90% des cas, parfois importante. Cette éosinophilie a tendance à diminuer, voire à disparaître lorsque l'induration cutanée apparaît. Ainsi, l'éosinophilie, même si elle est évocatrice, n'est pas essentielle au diagnostic.^{11,12} La vitesse de sédimentation est fréquemment élevée, de même que le dosage des immunoglobulines montre une hypergammaglobulinémie le plus souvent polyclonale. Le bilan immuno-

logique est par contre normal, en l'absence de marqueur d'auto-immunité.

L'IRM est d'une grande utilité pour confirmer le diagnostic. Elle met en évidence un épaississement des fascias musculaires superficiels en T1, ainsi qu'en T2 (suppression de graisse) ou STIR (*short T1 inversion recovery*, permet de supprimer le signal venant de la graisse). Il existe un rehaussement des fascias après injection de gadolinium.^{13,14} Les fascias musculaires profonds sont aussi anormaux dans la majorité des cas. L'IRM permet d'orienter la biopsie sur une zone atteinte^{5,15} car, au final, le diagnostic formel repose sur *l'histologie*. Il est important que la biopsie chirurgicale comprenne un fragment complet de la *peau au muscle*. La FE est caractérisée par la présence d'un infiltrat inflammatoire et par un épaississement des fascias musculaires superficiels avec densification du collagène. Le muscle sous-jacent n'est en principe pas atteint, bien que cela ait été décrit. Par contre, les fascias profonds sont le plus souvent atteints, comme suggéré par l'imagerie. Du côté cutané, l'inflammation diminue vers la surface, avec une atteinte en général plus discrète de l'hypoderme, et parfois du derme.

L'infiltrat est de type lympho-plasmocytaire, avec un pourcentage variable d'éosinophiles, selon les cas. Les éosinophiles peuvent même être absents des fascias, alors qu'ils sont présents dans le sang. Elisabeth Palazzo et coll. nomment d'ailleurs le chapitre dédié à cette maladie «Fasciite avec éosinophilie» plutôt que «Fasciite à éosinophiles».⁵

RECHERCHE DE PATHOLOGIES ASSOCIÉES

Des associations entre FE et plusieurs autres pathologies ont été décrites, principalement des hémopathies.⁵ Certaines semblent de réelles associations, la fréquence de ces pathologies semble en effet augmentée en cas de FE: aplasies médullaires globales, anémies aplastiques, purpura thrombopénique auto-immun, gammopathies monoclonales. D'autres atteintes sont décrites dans la littérature, mais l'association semble fortuite: myélomes multiples, leucémies myéломocytaires, maladie de Hodgkin, etc. Ces atteintes, si elles sont présentes, définissent le pronostic de la FE.

En pratique, le diagnostic de FE implique un bilan hématologique, avec formule sanguine complète, dosage des immunoglobulines, recherche de gammopathie monoclonale et recherche de signes d'hémolyse. De plus, un suivi des paramètres hématologiques au décours de la maladie est important puisque ces hémopathies peuvent se développer dans un second temps. Les patients âgés ont plus de risque de présenter une hémopathie associée à la FE. La prévalence de ces associations est de l'ordre de 10% en tout.^{5,10}

Concernant notre patiente, on ne trouve dans la littérature qu'une seule publication rapportant un cas d'association entre myélome multiple et FE.¹⁶ La présence d'une gammopathie monoclonale est par contre décrite fréquemment en association à la FE. Notre patiente ne présente pas les critères diagnostiques de myélome multiple pour l'instant. Sur la base de la littérature actuelle, il n'est pas possible de conclure que la FE influence son risque d'évoluer vers un myélome multiple.



ÉTILOGIE

L'étiologie de la FE reste mystérieuse. Classiquement, on retrouve la mention d'un *effort inhabituel* précédant la survenue de la maladie. Les efforts décrits sont d'ordre sportif, mais aussi liés à un déménagement,^{5,10} à un «ménagement inhabituel»,¹⁷ à une marche... Il ne semble *pas y avoir d'association entre la survenue de cette maladie et un groupe HLA (antigènes des leucocytes humains)* particulier. Les quelques cas familiaux publiés ne partagent pas les mêmes HLA.⁷

Une origine toxique est souvent mentionnée, avec en particulier la consommation de L-tryptophane et d'huiles toxiques dites «espagnoles». Concernant cette première substance, des contaminants industriels comme le ditryptophane acétaldéhyde, retrouvés dans des aliments enrichis en L-tryptophane, ont été incriminés dans des tableaux cliniques sévères, avec atteintes semblables à des fasciites à éosinophiles, mais associées à des séquelles neurologiques et musculaires complexes, répondant peu aux stéroïdes.^{5,18}

Quant au syndrome de l'huile toxique, il s'agit d'une épidémie survenue dans les années 1980, avec plus de 300 morts, principalement en Espagne, secondaire à la consommation d'huile de colza dénaturée avec de l'aniline. A nouveau, les patients développaient une atteinte semblable à la fasciite à éosinophiles, mais compliquée d'une hépatosplénomégalie, d'un œdème pulmonaire parfois sévère, d'une faiblesse musculaire, etc.^{5,19,20}

Ces pathologies d'origine toxique constituent plutôt des diagnostics différentiels de la FE, que des causes à cette pathologie.

Finalement, des origines infectieuses sont mentionnées, telles que des borrélioses ou des infections virales. Dans ces cas, les preuves semblent insuffisantes pour affirmer un lien de causalité entre l'infection et la FE.²¹

TRAITEMENTS

Étant donné la rareté de la maladie, il n'existe pas d'étude contrôlée permettant d'orienter la prise en charge thérapeutique. Il existe par contre un grand nombre de *case reports* et quelques revues systématiques de cas, rapportant les traitements utilisés et leur efficacité.^{9,11,12}

Les stéroïdes constituent le traitement de référence pour cette pathologie. La grande majorité des patients décrits ont reçu, dès le diagnostic, des stéroïdes à dose relativement élevée, de l'ordre de 0,5 à 1 mg/kg/jour. L'effet est immédiat sur le plan biologique avec disparition de l'éosinophilie et du syndrome inflammatoire. L'évolution de l'atteinte des fascias prend beaucoup plus de temps et est très variable d'un patient à l'autre (trois à cinq semaines ou aucun effet après plusieurs mois). Ainsi, après deux à trois mois de traitement par stéroïdes seuls, et en l'absence d'amélioration sur le plan cutané, divers immunosuppresseurs ou immunomodulateurs ont été utilisés, comme le méthotrexate, la ciclosporine, l'azathioprine, l'hydroxychloroquine. Il n'existe pas de recommandations *evidence-based*, plusieurs auteurs associent dès le début de la prise en charge, un immunosuppresseur et des stéroïdes. Il n'est pas possible de comparer pour l'instant l'efficacité de ces différentes substances.

Dans la revue de D. Lebeaux,¹² sur les 32 patients suivis

au long cours, tous ont reçu des stéroïdes, pour une durée moyenne de 45,7 mois (!). 44% des patients ont aussi reçu un traitement de seconde ligne, à savoir le méthotrexate dans 86% des cas, l'azathioprine dans 14% des cas et l'hydroxychloroquine dans 6% des cas. 94% (17/18) des patients, traités par stéroïdes seuls, ont obtenu une rémission complète des symptômes, contre seulement 36% (5/14) des patients immunosupprimés. Ceux-ci présentaient donc une maladie plus sévère. Ces auteurs montrent aussi que l'utilisation de hautes doses de stéroïdes comme traitement d'induction (Solu-Medrol 0,5 g à 1 g/jour durant trois jours) semble être associée à plus de rémissions complètes.

Plusieurs publications récentes font état de l'efficacité d'anti-TNF-alpha (*tumor necrosis factor*) (infliximab) dans des cas résistant aux stéroïdes et aux immunosuppresseurs.^{6,22,23}

PRONOSTIC

La FE est une maladie de bon pronostic, si elle n'est pas associée à une hémopathie sévère.

Endo et coll. ont revu les différents paramètres associés à l'absence de rémission complète de la maladie.¹¹ La présence de plaques de morphee, l'atteinte du tronc, un long délai diagnostique et la FE pédiatrique sont associés à plus de risque de séquelles au long cours.¹¹ Sur le plan histologique, plus la fibrose du *derme* est importante, plus le risque de séquelles augmente.¹² Finalement, comme mentionné ci-dessus, un traitement par hautes doses de stéroïdes lors du diagnostic semble diminuer le besoin en immunosuppresseurs par la suite et améliorer le pronostic cutané au long cours.¹²

CONCLUSION

La FE (ou le syndrome de Shulman) est une maladie rare. Elle peut être invalidante, mais répond en général bien à un traitement de stéroïdes seuls ou en association avec des immunosuppresseurs au besoin. Le fait que certains aspects de cette maladie soient proches d'autres pathologies inflammatoires plus fréquentes laisse penser que la FE est probablement sous-diagnostiquée. Il est important d'y songer car le pronostic et la réponse au traitement sont meilleurs que pour ces autres connectivites. ■

Conflits d'intérêt

Les auteurs ne déclarent aucun conflit d'intérêt.

Adresses

Drs Lionel Arlettaz et Eric Dayer
Service de génétique et d'immunologie
Dr Mohamed Abdou
Service d'histocytopathologie
Institut Central (ICHV)
Hôpital du Valais
Avenue Grand Champsec 86, 1951 Sion
lionel.arlettaz@hopitalvs.ch
mohamed.abdou@hopitalvs.ch
eric.dayer@hopitalvs.ch

Dr Françoise Pardon
Rue de Lausanne 20, 1950 Sion



Implications pratiques

- > La fasciite à éosinophiles est une maladie rare, d'origine indéterminée. Elle se présente d'abord comme un œdème douloureux des membres, associé fréquemment à une éosinophilie. Puis, apparaît une induration de la peau des membres, avec épargne des mains, des pieds et du visage
- > Sur le plan histologique, il s'agit d'une inflammation principalement lympho-plasmocytaire des fascias musculaires, associée à un épaississement important de ces fascias
- > Le diagnostic repose sur une clinique évocatrice, des images compatibles avec un épaississement des fascias et prise de contraste à l'IRM, ainsi qu'un infiltrat inflammatoire des fascias sur l'analyse histologique. Le prélèvement cutané doit être profond et intéresser la peau, le fascia et un peu du muscle sous-jacent
- > Une fois le diagnostic posé, il faut réaliser un bilan hémato-logique à la recherche d'une hémopathie de type anémie aplastique, purpura thrombopénique ou hémopathie maligne
- > Le traitement repose sur la corticothérapie souvent au long cours. L'association d'un immunosuppresseur est nécessaire dans un peu moins de la moitié des cas. Le pronostic est en général bon, avec régression au moins partielle de tous les symptômes dans la plupart des cas

Bibliographie

- 1 Shulman LE. Diffuse fasciitis with hypergammaglobulinemia and eosinophilia. A new syndrome. *J Rheumatol* 1974;1(Suppl. 1):46.
- 2 Shulman LE. Diffuse fasciitis with eosinophilia: A new syndrome? *Trans Assoc Am Physicians* 1975;88:70-86.
- 3 Shulman LE. Diffuse fasciitis with hypergammaglobulinemia and eosinophilia: A new syndrome? *J Rheumatol* 1984;11:569-70.
- 4 Clements PJ, Lachenbruch PA, Seibold JR, et al. Skin thickness score in systemic sclerosis: An assessment of interobserver variability in 3 independent studies. *J Rheumatol* 1993;20:1892-6.
- 5 ** Guillevin L, Meyer O, Sibilia J, et al. Fasciite avec éosinophiles (syndrome de Shulman). 5^e édition. *Traité des maladies et syndromes systémiques*. Paris: Flammarion Médecine Sciences, 2008:571-82.
- 6 Poliak N, Orange JS, Pawel BR, Weiss PF. Eosinophilic fasciitis mimicking angioedema and treatment response to infliximab in a pediatric patient. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2011;106:444-5.
- 7 Rosenfeld K, Stodell MA. Eosinophilic fasciitis in a father and son. *Ann Rheum Dis* 1994;53:281.
- 8 Thomson GT, MacDougall B, Watson PH, Chalmers IM. Eosinophilic fasciitis in a pair of siblings. *Arthritis Rheum* 1989;32:96-9.
- 9 * Bischoff L, Derk CT. Eosinophilic fasciitis: Demographics, disease pattern and response to treatment: Report of 12 cases and review of the literature. *Int J Dermatol* 2008;47:29-35.
- 10 * Lakhanpal S, Ginsburg WW, Michet CJ, Doyle JA, Moore SB. Eosinophilic fasciitis: Clinical spectrum and therapeutic response in 52 cases. *Semin Arthritis Rheum* 1988;17:221-31.
- 11 * Endo Y, Tamura A, Matsushima Y, et al. Eosinophilic fasciitis: Report of two cases and a systematic review of the literature dealing with clinical variables that predict outcome. *Clin Rheumatol* 2007;26:1445-51.
- 12 ** Lebeaux D, Frances C, Barete S, et al. Eosinophilic fasciitis (Shulman disease): New insights into the therapeutic management from a series of 34 patients. *Rheumatology (Oxford)* 2012;51:557-61.
- 13 Baumann F, Bruhlmann P, Andreisek G, et al. MRI for diagnosis and monitoring of patients with eosinophilic fasciitis. *AJR Am J Roentgenol* 2005;184:169-74.
- 14 Desvignes-Engelbert A, Sauliere N, Loeuille D, Blum A, Chary-Valckenaere I. From diagnosis to remission: Place of MRI in eosinophilic fasciitis. *Clin Rheumatol* 2010;29:1461-4.
- 15 Grados D, Martinez-Morillo M, Tejera B, Olive A. A comment on «from diagnosis to remission: Place of MRI in eosinophilic fasciitis». *Clin Rheumatol* 2011;30:441-2.
- 16 Khanna D, Verity A, Grossman JM. Eosinophilic fasciitis with multiple myeloma: A new haematological association. *Ann Rheum Dis* 2002;61:1111-2.
- 17 Chun JH, Lee KH, Sung MS, Park CJ. Two cases of eosinophilic fasciitis. *Ann Dermatol* 2011;23:81-4.
- 18 Allen JA, Peterson A, Sufit R, et al. Post-epidemic eosinophilia-myalgia syndrome associated with L-tryptophan. *Arthritis Rheum* 2011;63:3633-9.
- 19 Messeguer A. Potential implication of aniline derivatives in the Toxic Oil Syndrome (TOS). *Chem Biol Interact* 2011;192:136-41.
- 20 Ruiz-Mendez MV. Contribution of denaturing and deodorization processes of oils to toxic oil syndrome. *Chem Biol Interact* 2011;192:142-4.
- 21 Houtman PM, Jansen TL, Weel J, Grond JK. Borrelial fasciitis: As yet insufficient proof for a distinct entity. *Rheumatol Int* 2009;29:1385-8.
- 22 Khanna D, Agrawal H, Clements PJ. Infliximab may be effective in the treatment of steroid-resistant eosinophilic fasciitis: Report of three cases. *Rheumatology (Oxford)* 2010;49:1184-8.
- 23 Tzaribachev N, Holzer U, Schedel J, et al. Infliximab effective in steroid-dependent juvenile eosinophilic fasciitis. *Rheumatology (Oxford)* 2008;47:930-2.

* à lire

** à lire absolument