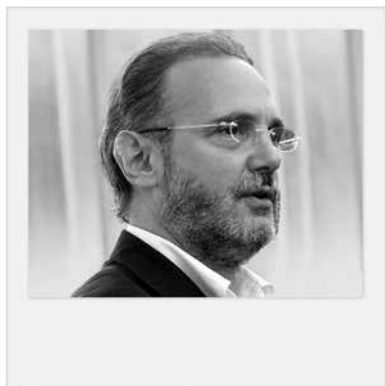


MISES AU POINT INTERACTIVES

Thyroïde et peau



→ P. BÉRBIS

Service de Dermatologie,
Hôpital Nord, MARSEILLE.Manifestations cutanées
accompagnant
les dysthyroïdies

Les signes cutanés accompagnant les dysthyroïdies sont, sauf le myxœdème pré tibial, non spécifiques et rarement révélateurs.

>>> Hyperthyroïdie : la peau est chaude ; il existe souvent une hyperhidrose. On peut noter une alopecie diffuse, des ongles cassants et friables, une onycholyse distale, un prurit, un myxœdème pré tibial.

>>> Hypothyroïdie : la peau est épaisse, sèche. Les cheveux et les poils sont raréfiés et cassants (dépilation de la queue du sourcil classique). Les ongles sont striés, cassants ; il existe parfois une kératodermie palmoplantaire.

Myxœdème pré tibial

Le myxœdème pré tibial (MPT) est associé de manière largement prédominante à la maladie de Basedow (99 %). Les cas associés à la thyroïdite d'Hashimoto sont très rares. L'exophtalmie se développe 1 à 2 ans après le diagnostic d'hyperthyroïdie, le MPT en moyenne 1 an après le début de l'exophtalmie, mais des développements plus tardifs sont fréquents. Le MPT est exceptionnellement prévalent. L'acropachie est plus tardive [1]. Le MPT ne s'observe que chez 0,5 à 4,3 % des patients atteints de maladie de Basedow.

Pathogénie

Le mécanisme pathogénique du MPT est comparable à celui conduisant à l'exophtalmie, à savoir une accumulation tissulaire de glycosaminoglycanes (GAG). Cette accumulation se fait au sein du derme puis de l'hypoderme. La présence de récepteurs à la TSH a été montrée sur les fibroblastes cutanés [2]. L'activation fibroblastique avec synthèse accrue et hypersécrétion de GAG est la conséquence de la fixation des auto-anticorps antirécepteurs à la TSH sur ces fibroblastes. *In vitro*, le sérum de patients atteints de maladie de Basedow et de MPT stimulent des fibroblastes normaux pour produire des GAG [3]. Dès lors, comment expliquer la localisation pré tibiale largement préférentielle et l'inconstance du MPT : surexpression de ces récepteurs de la région pré tibiale ?

Un mécanisme immunologique non spécifique associé n'est pas à exclure (infiltrat dermique lymphocytaire T

activé : sécrétion d'IL1 et de TGF pouvant stimuler les fibroblastes) [4]. Enfin, l'hypodébit lymphatique des membres inférieurs pourrait favoriser l'accumulation des cytokines et expliquer cette topographie spécifique. Les formes éléphantiasiques sont la résultante probable de la compression des lymphatiques par l'accumulation des dépôts de mucine.

Aspects cliniques

La topographie de loin la plus fréquente se situe, de manière bilatérale et symétrique, au niveau des régions pré tibiales. L'atteinte du dos des orteils a été rapportée comme une forme précoce et doit être connue. Des topographies plus rares ont été notées, de manière très anecdotique, laissant supposer le caractère finalement diffus du MPT (dermopathie thyroïdienne) : dos, cicatrices post-traumatiques, brûlures. Dans sa forme typique, le MPT se présente comme un épaississement cutané de couleur rosée en plaques circonscrites, d'épaisseur et de taille variable (**fig. 1**). Une hyperhidrose, une hyperkératose, une dilatation des orifices pileux avec aspect en peau d'orange sont fréquentes. Les formes diffuses représentent 40 % des MPT, les formes en plaques 25 %, les formes



FIG. 1 : Myxœdème pré tibial : aspect clinique.

nodulaires 15 %, les formes éléphantiasiques 5 % [1].

Le tabagisme est un facteur d'aggravation reconnu de l'exophtalmie [5]. Il n'y a pas d'études disponibles pour le MPT. L'acropachie [6], plus rare que le MPT (20 % des MPT), se manifeste par un épaissement des parties molles des extrémités (doigts/orteils). Elle est, en règle, asymptomatique.

Au plan radiologique, on note un épaissement fusiforme des parties molles des doigts et une ossification périostée des phalanges. Elle serait la conséquence d'une activation auto-immune des fibroblastes périostés.

Aspects microscopiques

L'aspect le plus caractéristique est celui d'une accumulation de GAG dans le derme réticulaire, se traduisant par une fixation intense du bleu alcian (mucine) (**fig. 2**). Les fibres collagènes sont fragmentées et réduites. Il existe fréquemment un infiltrat lymphocytaire, une élévation modérée du nombre de mastocytes. L'épiderme est plus ou moins acanthosique, papillomateux, hyperkératosique [7]. En microscopie électronique, on note un réticulum endoplasmique fibroblastique dilaté, témoin d'une hyperactivité de synthèse et de sécrétion, ainsi qu'un matériel

amorphe dense avec électrons à la surface des fibroblastes [8].

Traitement

La lutte contre les facteurs d'aggravation (tabac, surpoids [formes éléphantiasiques]) doit être mise en œuvre. La normalisation de la fonction thyroïdienne n'a, en règle, pas d'impact significatif sur le MPT, à la différence de l'exophtalmie. Les dermocorticoïdes sous occlusion nécessairement ont un effet très partiel ; les traitements doivent être prolongés [9]. Les injections intralésionnelles de corticoïdes peuvent avoir un intérêt dans les formes nodulaires uniquement [10]. L'expérience des traitements systémiques s'est faite dans la littérature à travers leur prescription pour l'exophtalmie associée au MPT, notamment la corticothérapie générale. Les immunoglobulines intraveineuses ont pu apporter une amélioration significative dans quelques cas [11], mais se sont révélées inefficaces dans un cas d'atteinte éléphantiasique [12]. Le rituximab (Mabthera, un anti-CD20) n'a fait l'objet que de quelques cas seulement. Cette molécule a montré son efficacité dans diverses pathologies auto-immunes (substratum auto-immun supposé du MPT). Dans l'observation de Heyes *et al.* [13], seule l'association plasmaphérèses-rituximab a permis une amélioration d'un cas sévère. La chirurgie peut avoir un intérêt dans certaines formes nodulaires, avec cependant un risque de récurrence sur les cicatrices.

Évolution à long terme

Schwartz *et al.* [14] ont rapporté les données d'un suivi sur 25 ans de patients atteints de maladie de Basedow traitée. Les éléments relatifs à ceux qui présentaient un MPT sont particulièrement intéressants (rémission complète dans 50 % des cas à 17 ans, jusqu'à 70 % à 25 ans).

Association urticaire chronique spontanée (UCS)-thyroïdite auto-immune (TAI)

1. Données épidémiologiques

L'identification du lien UCS-TAI a été rapportée pour la première fois en 1983 [15] : 140 patients présentant une UCS, 17 (12 %) possédaient des titres élevés d'anticorps antithyroïdiens (AAT), 8 d'entre eux une dysthyroïdie. Seuls 5 % des sujets contrôles avaient des AAT positifs. Une nette prépondérance féminine était notée (15/2). On note en effet, pour cette association, une prévalence féminine très nette. Pour Zauli *et al.* [16], une TAI est notée chez 23 % des patients présentant une UCS. Un dysfonctionnement thyroïdien est noté chez 42 % de ces patients. En règle générale, il s'agit essentiellement d'études ponctuelles. Il est possible que des suivis longitudinaux accentueraient la fréquence de cette association. La TAI est une maladie d'Hashimoto dans la très grande majorité des cas, une maladie de Basedow beaucoup plus rarement (cas anecdotiques).

L'association UCS-TAI a été également observée chez l'enfant [17]. 87 enfants et adolescents de 7 à 17 ans présentant une UCS ont fait l'objet d'un suivi prolongé (7 ans). 8 (4,3 %) ont développé des auto-anticorps antithyroïdiens ; 3 ont développé une hypothyroïdie dans le suivi. Le traitement de l'hypothyroïdie n'a pas permis d'améliorer l'urticaire dans cette série. Elle met en avant la nécessité de répéter les bilans thyroïdiens en cas d'UCS.

2. Liens pathogéniques

Les AAT sont-ils les témoins d'un terrain auto-immun associé à l'UCS ou pathogènes ? L'UCS est perçue actuellement comme une maladie auto-immune probable. Le test au sérum autologue (TSA) est positif dans un nombre très significatif de cas. Des auto-anticorps

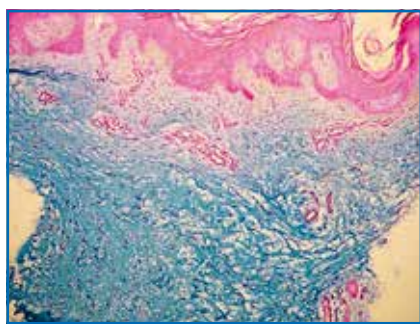


FIG. 2 : Myxoedème pré tibial : aspect microscopique – accumulation de mucine (coloration au bleu alcian).

MISES AU POINT INTERACTIVES

de type IgG dirigés contre la sous-unité alpha de FcεRI (récepteur de haute affinité pour les IgE) ont été mis en évidence chez des patients présentant une UCS. Les FcεRI sont présents à la surface des cellules de Langerhans (rôle dans la pathogénie de la dermatite atopique), des mastocytes, des basophiles. La liaison auto-Ac-FcεRI entraînerait la dégranulation mastocytaire. *In vitro*, le sérum des patients présentant l'association UCS + TAI (Hashimoto) entraîne la dégranulation de basophiles normaux, même en l'absence d'auto-Ac anti-FcεRI, posant ainsi la question du rôle direct des auto-Ac antithyroïdiens. Il semble par ailleurs exister une autoréactivité mastocytaire chez certains patients présentant une TAI. Dans la série de 154 patients présentant une TAI sans UCS, un TSA était positif dans 51 % des cas. [18]. L'hypothèse d'une réactivité AAT-FcεRI mastocytaire peut donc être soulevée mais non prouvée encore. Une action immunomodulatrice de la TSH pourrait aussi être avancée.

3. TAI : facteur de gravité au cours de l'UCS ?

Une étude a noté une évolution globalement plus sévère de l'urticaire en cas de TAI associée [19]. Missaka *et al.* [20] ont noté, au cours d'une étude ayant inclus 115 patients présentant une UCS, un risque d'angioedème 16 fois supérieur dans le groupe UCS + TAI.

4. L-thyroxine et UCS

Quelques cas anecdotiques [21] ont montré l'efficacité d'un traitement par L-thyroxine chez des patients présentant

une UCS multirésistante. Ces données, pour intéressantes qu'elles soient, ne peuvent cependant être appliquées dans la pratique quotidienne en l'absence d'étude structurée évaluant notamment la tolérance d'un tel traitement chez des euthyroïdiens.

Bibliographie

1. FATOURECHI V. Thyroid dermopathy and acropachy. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 2012;26:553-565.
2. CIANFARANI F, BALDINI E, CAVALLI A *et al.* TSH receptor and thyroid-specific gene expression in human skin. *J Invest Dermatol*, 2010;130:93-101.
3. CHEUNG HS, NICOLOFF JT, KAMIEL MB *et al.* Stimulation of fibroblast biosynthetic activity by serum of patients with pretibial myxedema. *J Invest Dermatol*, 1978;71:12-17.
4. PRABHAKAR BS, BAHN RS, SMITH TJ. Current perspective on the pathogenesis of Graves' disease and ophthalmopathy. *Endocr Rev*, 2003;24:802-835.
5. PRUMMEL MF, WIERSINGA WM. Smoking and risk of Graves' disease. *JAMA*, 1993;269:479-482.
6. FATOURECHI V, AHMED DD, SCHWARTZ KM. Thyroid acropachy: report of 40 patients treated at a single institution in a 26-year period. *J Clin Endocrinol Metab*, 2002;87:5435-5441.
7. KONRAD K, BRENNER W, PEHAMBERGER H. Ultrastructural and immunological findings in Graves' disease with pretibial myxedema. *J Cutan Pathol*, 1980;7:99-108.
8. ISHII M, FURUKAWA M, OKADA M *et al.* The use of improved ruthenium red staining for the ultrastructural detection of proteoglycan aggregates in normal skin and lichen myxodermatosus. *J Cutan Pathol*, 1984;11:292-295.
9. VOLDEN G. Successful treatment of chronic skin diseases with clobetasol propionate and a hydrocolloid occlusive dressing. *Acta Derm Venereol*, 1992;72:69-71.
10. DENG A, SONG D. Multipoint subcutaneous injection of long-acting glucocorticoid as a cure for pretibial myxedema. *Thyroid*, 2011;21:83-85.
11. ANTONELLI A, NAVARRANNE A, PALLA R *et al.* Pretibial myxedema and high-dose intravenous immunoglobulin treatment. *Thyroid*, 1994;4:399-408.
12. TERHEYDEN P, KAHALY GJ, ZILLIKENS D *et al.* Lack of response of elephantiasic pretibial myxoedema to treatment with high-dose intravenous immunoglobulins. *Clin Exp Dermatol*, 2003;28:224-226.
13. HEYES C, NOLAN R, LEAHY M *et al.* Treatment-resistant elephantiasic thyroid dermopathy responding to rituximab and plasmapheresis. *Australas J Dermatol*, 2012;53:e1-e4.
14. SCHWARTZ KM, FATOURECHI V, AHMED DD *et al.* Dermopathy of Graves' disease (pretibial myxedema): long-term outcome. *J Clin Endocrinol Metab*, 2002;87:438-446.
15. LEZNOFF A, JOSSE RG, DENBURG J *et al.* Association of chronic urticaria and angioedema with thyroid autoimmunity. *Arch Dermatol*, 1983;119:636-640.
16. ZAULI D, DELEONARDI G, FODERARO S *et al.* Thyroid autoimmunity in chronic urticaria. *Allergy Asthma Proc*, 2001;22:93-95.
17. LEVY Y, SEGAL N, WEINTROB N *et al.* Chronic urticaria: association with thyroid autoimmunity. *Arch Dis Child*, 2003;88:517-519.
18. TURKOGLU Z, ZINDANCI I, TURKOGLU O *et al.* Skin autoreactivity in Hashimoto's thyroiditis patients without urticaria: autologous serum skin test positivity correlation with thyroid antibodies, sonographical volume and grading. *Eur J Dermatol*, 2012;22:345-350.
19. TOUBI E, KESSEL A, AVSHOVICH N *et al.* Clinical and laboratory parameters in predicting chronic urticaria duration: a prospective study of 139 patients. *Allergy*, 2004;59:869-873.
20. MISSAKA RF, PENATTI HC, SILVARES MR *et al.* Autoimmune thyroid disease as a risk factor for angioedema in patients with chronic idiopathic urticaria: a case-control study. *Sao Paulo Med J*, 2012;130:294-298.
21. RUMBYRT JS, KATZ JL, SCHOCKET AL. Resolution of chronic urticaria in patients with thyroid autoimmunity. *J Allergy Clin Immunol*, 1995;96:901-905.

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.