



Reçu le :
12 novembre 2011
Accepté le :
24 avril 2012

Disponible en ligne sur

SciVerse ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Mastocytose bulleuse diffuse du nourrisson : une forme clinique rare

Bullous mastocytosis in infancy: A rare presentation

G. Deverrière^{a,*}, D. Carré^b, I. Nae^a, D. Cailliez^c, J. Bouloche^a

^a Service de pédiatrie, groupe hospitalier du Havre, 55 bis, rue Gustave-Flaubert, 76600 Le Havre, France

^b Service de dermatologie, groupe hospitalier du Havre, 55 bis, rue Gustave-Flaubert, 76600 Le Havre, France

^c Service d'anatomie pathologique, groupe hospitalier du Havre, 55 bis, rue Gustave-Flaubert, 76600 Le Havre, France

Summary

Mastocytosis is a rare condition related to an abnormal proliferation of mast cells and their accumulation in tissues. Cutaneous mastocytosis is the most common form and mainly affects newborns and infants. The symptoms are caused by the release of mediators contained in mast cells, including histamine. Mastocytosis may be associated with a mutation in the gene encoding the *c-kit* receptor. Clinically, there are different dermatological findings, which combine acute cutaneous, digestive, or even hemodynamic manifestations in varying degrees. The diagnosis is confirmed by the histological study of a skin sample. We report here the case of a 4-month-old infant suffering from diffuse cutaneous bullous mastocytosis, a very rare variety of mastocytosis. This infant had an erosive and bullous manifestation of dermatosis, initially confused with impetigo. The proliferation of bullous lesions led to her hospitalization. Codeine intake for pain was responsible for a large and extensive bullous reaction associated with anaphylactic shock. This context of bullous spread occurring after taking codeine led to the suspicion of bullous diffuse cutaneous mastocytosis, a diagnosis that was confirmed histologically. This observation demonstrates the difficulty of mastocytosis diagnosis, mostly due to its rarity, especially in its diffuse bullous forms. The rapid deterioration of this patient, after the codeine prescription, emphasizes the importance of the eviction of histamine-releaser compounds in the management of this disease.

© 2012 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Résumé

Les mastocytoses sont des affections rares, liées à une prolifération anormale de mastocytes et à leur accumulation tissulaire. La mastocytose cutanée est la forme la plus fréquente qui touche principalement les nouveau-nés et les nourrissons. Les symptômes sont dus à la libération des médiateurs contenus dans les mastocytes, dont l'histamine. La mastocytose est parfois associée à une mutation du gène codant pour le récepteur *c-kit*. Cliniquement, il existe différentes formes dermatologiques, qui associent à divers degrés des manifestations aiguës cutanées, digestives ou même hémodynamiques. Le diagnostic est confirmé par l'examen histologique d'un prélèvement cutané. Nous rapportons le cas d'un nourrisson de 4 mois atteint d'une mastocytose cutanée diffuse (MCD) bulleuse, variété très rare de mastocytose. Ce nourrisson avait une dermatose érosive et bulleuse, initialement confondue avec un impétigo. La multiplication des lésions bulleuses avait conduit à une hospitalisation. La prise de codéine, motivée par des soins douloureux, avait été responsable d'une grande poussée bulleuse extensive associée à un choc anaphylactique. Le contexte de pathologie bulleuse associé à cette réaction aiguë avait permis de suspecter une MCD bulleuse, confirmée histologiquement. Cette observation démontre la difficulté du diagnostic propre au caractère exceptionnel de la mastocytose, tout particulièrement dans sa forme bulleuse diffuse. La très rapide dégradation chez ce nourrisson, suite à la prise de codéine, souligne l'importance de l'éviction des médicaments histamino-libérateurs dans la prise en charge de cette affection.

© 2012 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

* Auteur correspondant.
e-mail : gdeverriere@hotmail.fr

1. Introduction

La mastocytose dans sa forme bulleuse est une affection rare de l'enfant. Elle est due à une prolifération de mastocytes aboutissant à une infiltration tissulaire. La localisation, le degré d'infiltration et le taux d'activation des mastocytes déterminent la grande diversité clinique. L'organe le plus fréquemment et visiblement impliqué est la peau. Les symptômes sont liés aux médiateurs libérés par les mastocytes, dont l'histamine. Nous rapportons le cas d'une mastocytose cutanée diffuse (MCD) bulleuse chez un nourrisson de 4 mois.

2. Observation

Cette petite fille de 4 mois était hospitalisée pour une éruption bulleuse récidivante. Dès sa naissance par césarienne, les parents avaient constaté un dermatographisme important. Il n'y avait pas d'antécédent familial dermatologique. Entre l'âge de 2 et 4 mois, elle avait reçu à 2 reprises un traitement antibiotique (oxacilline, acide fucidique, puis amoxicilline-acide clavulanique) pour une suspicion d'impétigo bulleux et l'évolution avait été favorable. Devant la persistance et l'aggravation des lésions, le médecin traitant nous l'avait adressée. À l'examen clinique, l'état général était conservé, sans fièvre. L'enfant présentait des lésions bulleuses tendues à contenu clair, parfois hémorragique (fig.1), sur une peau saine voire légèrement infiltrée et associées à des érosions post-bulleuses (fig.2). Les bulles étaient localisées au niveau du cou, de la face interne du bras, des jambes et des plis inguinaux. Il n'y avait ni aspect franc d'impétigo ni atteinte muqueuse. Par ailleurs, un dermatographisme (fig.3) et un signe de Darier positif étaient observés. Il n'y avait pas d'adénopathie ni d'hépatosplénomégalie. La mère rapportait des épisodes de selles liquides et de vomissements. Vingt minutes après la prise de codéine, prescrite en raison de soins locaux douloureux, était survenue une poussée urticarienne généralisée, accompagnée de bulles



Figure 1. Bulle à contenu hémorragique au pli inguinal gauche.



Figure 2. Érosion post-bulleuse sur la nuque.



Figure 3. Dermatographisme sur la jambe gauche.

rapidement extensives, de selles liquides abondantes, puis d'un choc de type anaphylactique. La méquitazine et la dexchlorphéniramine stabilisaient l'évolution. Le lendemain, devant l'étendue des lésions, l'apparition d'une fièvre, d'une hypo-albuminémie et d'un syndrome inflammatoire biologique à prédominance de neutrophiles, sans éosinophilie, l'enfant était transférée en réanimation. L'histologie et les immunomarquages d'une biopsie cutanée de bulle confirmaient le diagnostic de MCD bulleuse (fig. 4 et 5). La tryptasémie était très augmentée ($60,7 \mu\text{g/L}$; norme : $< 11,4 \mu\text{g/L}$). L'absence d'hépatosplénomégalie, la normalité du bilan hépatique, du myélogramme et des radiographies de squelette avaient permis d'éliminer une atteinte systémique. La patiente n'était pas porteuse de la mutation D816 V de *c-kit*. Un traitement par anti-histaminiques (anti-H1 et anti-H2) et corticoïdes locaux et l'éviction des facteurs favorisant la dégranulation des mastocytes étaient instaurés. La liste des familles de médicaments et aliments histamino-libérateurs était expliquée aux parents. Un stylo d'adrénaline était prescrit à utiliser en cas de choc anaphylactique. La survenue de

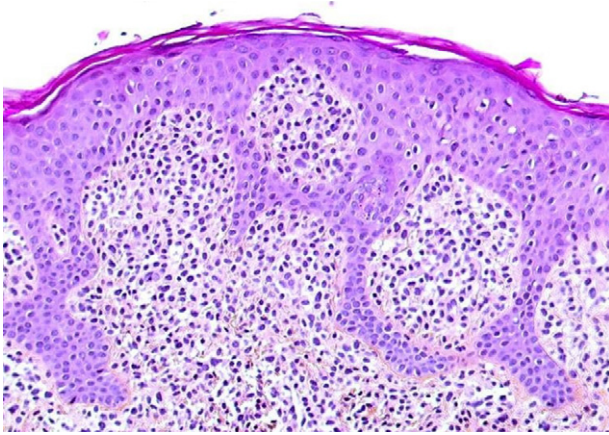


Figure 4. Examen histologique d'une biopsie cutanée de bulle, coloration bleu de toluidine : infiltrat mastocytaire dermique.

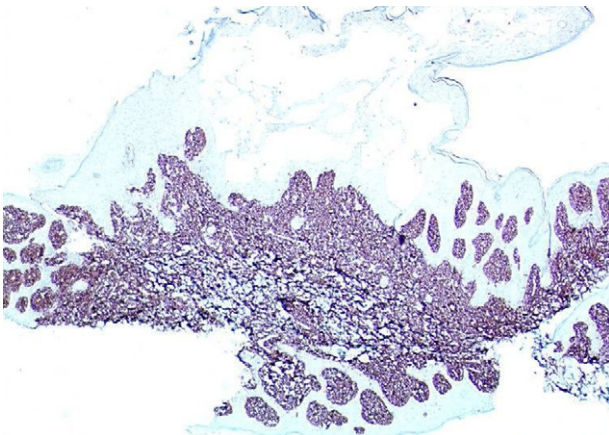


Figure 5. Immunomarquage de biopsie cutanée de bulle : marquage de CD117 de cellules du derme, surmonté d'une bulle.

plusieurs épisodes d'éruptions bulleuses, parfois sévères, avait conduit à instaurer une corticothérapie par voie générale.

3. Discussion

La mastocytose est une maladie rare résultant le plus souvent d'une mutation du récepteur Kit [1], présente chez les enfants dans près de 86 % des cas [2]. Cette mutation, absente dans cette observation, induit la prolifération et l'activation des mastocytes dans le tissu conjonctif, ainsi que la libération de leurs médiateurs, tels que l'histamine et la tryptase [1]. La mastocytose atteint parfois d'autres tissus, particulièrement la moelle osseuse et le tube digestif. Les manifestations liées à la dégranulation des mastocytes sont paroxystiques, de survenue spontanée ou induites par certains médicaments et aliments histamino-libérateurs [3]. Le frottement de la peau atteinte avec une pointe mousse entraîne une infiltration jusqu'à la formation d'une bulle, c'est le signe de Darier. Il

Tableau 1

Classification des formes de mastocytoses (2001) selon l'Organisation mondiale de la santé (OMS).

Mastocytose cutanée

- Mastocytose maculopapuleuse
- Mastocytose diffuse
- Mastocytome cutané

MS indolente

- Mastocytose type smouldering
- Mastocytose isolée sur biopsie médullaire

MS avec syndrome hématologique non mastocytaire associé

- Syndrome myéloprolifératif
- Syndrome myélodysplasique

MS agressive

Leucémie à mastocytes

- Leucémie mastocytaire aleucémique

Sarcome mastocytaire

Mastocytome extracutané

MS : mastocytose systémique.

est pathognomonique et n'est pas observé en zones de peau saine [1,4]. L'incidence de la mastocytose est de 5 à 10 par million et par an, les 2/3 concernant des enfants au cours de leurs 2 premières années de vie [5]. Deux pics sont observés, de 6 mois à 2 ans (55 %) puis de 20 à 40 ans (35 %) [1]. Les présentations cliniques sont variées [5]. La forme systémique est plutôt rencontrée chez l'adulte [6]. Dans 90 % des cas, les enfants ont une atteinte cutanée isolée [7]. La forme la plus fréquemment rapportée dans les séries pédiatriques est l'urticaire pigmentaire (65 %) et le mastocytome solitaire représente 10 % à 35 % des cas [8] (tableau 1). Dans cette observation, la petite fille présentait une MCD dans une forme bulleuse qui en fait sa rareté, la plupart des séries de mastocytose cutanée rapportant une faible incidence de la MCD [2,4,8]. Elle est plus rare mais également plus sévère. Elle implique l'ensemble du revêtement cutané avec une prédominance pour le tronc et le scalp [4]. L'atteinte est présente très tôt, souvent dès la naissance et est quasiment exclusivement retrouvée chez les nouveau-nés et les nourrissons [1,8].

La particularité de ce cas réside dans l'étendue des bulles. Les bulles sont diffuses, tendues, fragiles, parfois hémorragiques [4] associées à un prurit et un dermographisme intense [4–8]. Elles guérissent le plus souvent sans séquelles, mais exposent à un risque majeur de surinfection, en particulier en cas de vaste décollement cutané [9]. Chez les enfants présentant une atteinte cutanée bulleuse étendue, extensive, le risque de développer des manifestations systémiques est supérieur [10]. Ces manifestations sont à type de flush, de diarrhée, céphalées, dyspnée. Elles peuvent être responsables d'instabilité hémodynamique voire de choc anaphylactique ou de mort subite [7,10]. Ces complications sont liées à la libération d'histamine et s'observent même en l'absence de lésions cutanées [6]. Les symptômes gastro-intestinaux sont présents

dans 60 à 80 % des cas selon les séries, avec un risque d'ulcères gastriques et d'hémorragies digestives [11].

Le dosage de l'histamine est peu spécifique [6]. Actuellement, et bien qu'il puisse être normal, le seul dosage recommandé est celui de la tryptasémie [1,12]. Sa valeur dans un groupe témoin est d'environ 5 ng/mL [9]. Chez les adultes, une tryptasémie supérieure à 20 ng/mL a une spécificité de 98 % et une sensibilité de 83 à 93 % en faveur d'une atteinte systémique ; cette corrélation n'a cependant pas été démontrée chez l'enfant [5,13]. La tryptase sérique est un bon reflet de la prolifération mastocytaire et notamment de l'infiltration médullaire, mais des taux élevés peuvent être observés lors d'hémopathies myéloïdes, d'urticaire ou au cours d'un choc anaphylactique [3]. Le diagnostic de mastocytose est souvent confirmé histologiquement à la biopsie cutanée [14].

Le pronostic est généralement favorable avec une régression spontanée vers l'âge de 2–3 ans [1]. Le dermographisme ainsi qu'une hyperpigmentation persistent parfois à l'âge adulte [4].

Chez l'enfant, des explorations complémentaires ne sont justifiées qu'en présence d'anomalies hématologiques, de défaillance viscérale ou en cas de MCD [3,14]. Les diagnostics différentiels à envisager sont en premier lieu l'impétigo bulleux mais aussi l'épidermolyse staphylococcique, l'infection néonatale à herpès simplex, l'épidermolyse bulleuse héréditaire et la pemphigoïde bulleuse [15].

Le traitement repose principalement sur l'éviction des facteurs favorisant la dégranulation des mastocytes [1]. De nombreuses familles de médicaments sont impliquées. La codéine et la morphine sont parmi les plus connues et sont à contre-indiquer, la douleur elle-même peut être un facteur déclenchant [10,16]. En anesthésie, les curares de la famille du benzyloquinolines, excepté le cis-atracurium, sont à proscrire car hautement histamino-libérateurs. À un moindre degré, le néfopam et les solutés à bases de gélatines sont à éviter en cas de mastocytoses [16]. Dans notre observation, ce sont les symptômes aigus suivant l'administration de codéine qui avaient permis de faire rapidement évoluer le diagnostic. Les anti-histaminiques anti-H₁ et anti-H₂ sont à utiliser en première intention mais la corticothérapie locale peut également être efficace [4]. Dans les formes sévères, il est possible d'avoir recours à une corticothérapie systémique voire à un traitement par interféron alpha ou par thérapies cytoréductrices [7]. Dans certains cas, l'intérêt de l'imatinib-mésylate a été démontré. Il est cependant inactif en cas de mutation du site catalytique de *c-kit*, D816 V étant la mutation la plus fréquente. Cette mutation était absente dans notre observation. Les atteintes bulleuses sévères étant à haut risque de surinfection, elles justifient parfois la mise en place rapide d'une antibiothérapie [9,10]. Le cromoglycate disodique a parfois une efficacité sur les diarrhées et sur les flushs et le prurit [11]. Les enfants doivent être équipés d'un stylo d'adrénaline injectable à utiliser en cas d'hypotension profonde ou de choc [4,10].

4. Conclusion

La mastocytose bulleuse diffuse est une forme exceptionnelle de mastocytose cutanée. Son évolution est généralement bénigne, mais des complications peuvent survenir au décours de la maladie. L'approche diagnostique et thérapeutique est difficile, multidisciplinaire. La première cause de bulles du nourrisson reste l'impétigo, mais il faut savoir évoquer une mastocytose bulleuse devant l'association dermographisme, bulles, manifestations digestives. La majorité des cas pédiatriques évolue favorablement.

Déclaration d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de conflits d'intérêts en relation avec cet article.

Financement : Pas d'aide financière.

Références

- [1] Flageul B. Mastocytose cutanée. *Rev Prat* 2006;31:1745–51.
- [2] Bodemer C, Hermine O, Palmérini F, et al. Pediatric mastocytosis is a clonal disease associated with D816 V and other activating c-kit mutations. *J Invest Dermatol* 2010;130:804–15.
- [3] Georgin-Lavialle S, Barete S, Suarez F, et al. Actualités sur la compréhension et le traitement des mastocytoses systémiques. *Rev Med Interne* 2009;30:25–34.
- [4] Heide R, Tank B, Oranje AP. Mastocytosis in childhood. *Pediatr Dermatol* 2002;5:375–81.
- [5] Amon U, Hartmann K, Horny HP, et al. Mastocytosis—an update. *J Dtsch Dermatol Ges* 2010;8:695–711.
- [6] Arock M. Mastocytoses : classification, diagnostic biologique et traitement. *Ann Biol Clin* 2004;62:657–69.
- [7] Silva I, Carvalho S, Pinto PL, et al. Mastocytosis: a rare case of anaphylaxis in paediatric age and literature review. *Allergol Immunopathol* 2008;36:154–63.
- [8] Middelkamp Hup MA, Heide R, Tank B, et al. Comparison of mastocytosis with onset in children and in adults. *Eur Acad Dermatol Venereol* 2002;16:115–20.
- [9] Carter MC, Metcalfe DD. Paediatric mastocytosis. *Arch Dis Child* 2002;86:315–9.
- [10] Murphy M, Walsh D, Drumm B, et al. Bullous mastocytosis: a fatal outcome. *Pediatr Dermatol* 1999;16:452–5.
- [11] Sokol H, Georgin-Lavialle S, Grandpeix-Guyodo C, et al. Gastrointestinal involvement and manifestations in systemic mastocytosis. *Inflamm Bowel Dis* 2010;16:1247–53.
- [12] Heide R, Van Doorn K, Mulder PG, et al. Serum tryptase and SCORing (SCORing Mastocytosis) index as disease severity parameters in childhood and adult cutaneous mastocytosis. *Clin Exp Dermatol* 2008;34:462–8.
- [13] Brockow K, Akin C, Huber M, et al. Assessment of the of cutaneous involvement in children and adults with mastocytosis: relationship to symptomatology, tryptase levels, and bone marrow pathology. *J Am Acad Dermatol* 2003;48:508–16.
- [14] Hartmann K, Henz BM. Mastocytosis: recent advances in defining the disease. *Br J Dermatol* 2001;144:682–95.
- [15] Koga H, Kokubo T, Akaishi M, et al. Neonatal onset diffuse cutaneous mastocytosis: a case report and review of the literature. *Pediatr Dermatol* 2011;28:542–6.
- [16] Dewachter P, Mouton-Faivre C, Cazala JB, et al. Mastocytoses et anesthésie. *Ann Fr Anesth Reanim* 2009;28:61–73.