

# SYNDROME D'ACTIVATION MASTOCYTAIRE SÉVÈRE CHEZ UN PATIENT DE 15 ANS PRÉSENTANT UN SYNDROME D'EHLERS-DANLOS DE TYPE HYPERMOBILE

DAENS S (1, 6), GROSSIN D (2, 6), HERMANN-S-LÉ T (3), PEETERS D (4), MANICOURT D (5, 6)

**RÉSUMÉ :** Nous présentons le cas d'un jeune patient âgé de 15 ans atteint d'un syndrome d'Ehlers-Danlos (SED) de type hypermobile (sa mère, ses deux frères et sa sœur présentent le même phénotype que lui). Il présente principalement un syndrome d'activation mastocytaire (SAMA) sévère avec une atteinte démesurée au niveau de la peau exposée au simple contact (avec l'eau, les draps, les vêtements), mais également de la fatigue des céphalées ainsi que des éruptions qui sont exacerbées après la douche avec l'envie impérieuse de se reposer (le «signe de la douche»). Nous décrivons le SAMA, sa prise en charge médicamenteuse simple, rapide et efficace et dépourvue d'effets secondaires notables ainsi que son association fréquente au SED. Nous introduisons finalement le terme original de «SAMÉD» à ce SAMA associé, lié ou intriqué au SED.

**MOTS-CLÉS :** *Ehlers-Danlos - SEDh - SAMA - SAMÉD - Biopsie cutanée - Mastocyte*

## SEVERE MAST CELL ACTIVATION SYNDROME IN A 15-YEAR-OLD PATIENT WITH AN HYPERMOBILE EHLERS-DANLOS SYNDROME

**SUMMARY :** We report the history of a 15-year old patient with a hypermobile Ehlers-Danlos syndrome (hEDS) (his mother, his two brothers and his sister have the same phenotype as him). He suffered mainly from a severe mast cell activation syndrome (MCAS) with an overreaction of the skin to any kind of contact (water of the shower, clothes, bed sheets) but he had also fatigue, headaches, and rash. This impressive rash was exacerbated after the shower and he had the urge to rest («shower's sign»). We describe the MCAS and its easy, fast and very effective medication management, without any significant side effects as well as its frequent association with the hEDS. We finally introduce the original term of «MASED» to this MCAS, associated, linked or entangled to hEDS.

**KEYWORDS :** *Ehlers-Danlos - hEDS - MCAS - MASED - Skin biopsy - Mast cell*

## INTRODUCTION

Les syndromes d'Ehlers-Danlos (SED) sont des désordres héréditaires du tissu conjonctif actuellement classifiés en 13 types, dont le plus fréquent est le type hypermobile (plus de 90% des cas selon notre expérience commune de plus de 3.000 patients). Les mutations génétiques en cause dans le SED de type hypermobile (SEDh) ne sont actuellement pas connues (1,2). Le Syndrome d'Activation Mastocytaire (SAMA) a été rapporté récemment comme une fréquente comorbidité du SEDh (3).

## CAS CLINIQUE

Nous rapportons le cas d'un garçon âgé de 15 ans souffrant de douleurs et d'instabilité articulaires, de myalgies, de douleurs abdominales,

de céphalées frontales et de fatigue intense avec troubles du sommeil. Le patient présente une dentition irrégulière et un palais ogival (haut et étroit), ses sclères sont bleutées. La peau peut être étirée sur 3 cm au niveau du cou et 4 cm à l'avant-bras. Le score de Beighton (évalué sur 9 points en appréciant l'hypermobilité en testant 10 articulations) est seulement de 4 sur 9 à cause de contractures musculo-tendineuses au niveau des coudes et des genoux; celles-ci sont fréquentes dans cette maladie, et particulièrement chez les enfants et adolescents, faussant ainsi le score, attendu comme plus élevé. Les chevilles, les épaules et les hanches sont également hypermobiles ainsi que d'autres doigts des mains. Les pieds sont typiquement de type Lelièvre (faux pied creux) et on observe des papules piézo-géniques aux talons et aux faces internes des pieds. Il existe une discrète cyphoscoliose dorsale et une scoliose lombaire. La peau, bien que sèche au niveau des membres inférieurs avec une kératose pilaire (caractéristique souvent rencontrée dans notre pratique), est douce et veloutée au niveau du tronc et des membres supérieurs. Il y a des «striae distensae» au niveau du tronc, mais également à la face interne des cuisses et à la racine des bras. On observe de multiples cicatrices atrophiques, non papyracées.

Le plus impressionnant est un dermatographe avec des lésions maculopapuleuses, érythémateuses et très prurigineuses diffusément réparties sur le tronc, les épaules et la

(1) Rhumatologie, Clinique Antoine Depage, Bruxelles, Belgique.

(2) Médecine Générale, Centre ELLAsanté, Paris, France.

(3) Dermatologie, Centre de diagnostic, Verviers, Belgique

(4) Dermatologie, Grand Hôpital de Charleroi (GHDC), Charleroi, Belgique.

(5) Rhumatologie, Université Catholique de Louvain, Bruxelles, Belgique.

(6) Membre du Groupe d'Etude et de Recherche du Syndrome d'Ehlers-Danlos (GERSED).

racine des membres supérieurs (Figure 1). Ces lésions sont ressenties comme des «brûlures» intenses. Cette sensation ainsi que les rougeurs sont aggravées par la prise de la douche (avec une envie de se reposer et de se coucher après celle-ci, ce que nous avons appelé «le signe de la douche», tant le signe est fréquent dans le SEDh accompagné de SAMA) ou par le simple contact avec le drap de lit, empêchant de dormir. L'examen cardio-pulmonaire est banal ainsi que l'échographie cardiaque trans-thoracique et l'angio-CT scanner de l'aorte thoraco-abdominale. Les signes et symptômes cliniques remplissent les critères du SEDh de la nouvelle classification internationale 2017 (2). La mère du patient ainsi que sa sœur et ses frères présentent le même phénotype de SEDh. Son père n'a pas de plainte. Par ailleurs, aucun d'entre eux ne remplit les critères de 2010, révisés à Gand, pour le syndrome de Marfan.

La biopsie cutanée (Figure 2) confirme, en microscopie électronique, la compatibilité avec un SEDh : faisceaux de collagène comprenant des fibrilles de diamètres différents, des espaces interfibrillaires variables, des dépôts de matériel granulo-filamenteux au sein des faisceaux de collagène, des fibrilles en forme de petites fleurs («flower-like») dont le diamètre est proche des fibres adjacentes). Le nombre de mastocytes ne semble pas augmenté dans cette biopsie.

Les lésions cutanées sévères de ce patient nous ont fait rapidement penser à un SAMA. Un traitement à base de lévocétirizine (10 mg par jour) associé à de la ranitidine (300 mg par jour) ainsi qu'à du montelukast (10 mg par jour) et de la vitamine C (1.000 mg par jour) a été instauré. Après deux semaines, le patient a vu disparaître la quasi-totalité des lésions cutanées, son prurit, le «signe de la douche» (Figure 3) et ainsi sa qualité de vie s'améliorer considérablement. Il a pu reprendre les cours et, enfin, reprendre une vie sociale.

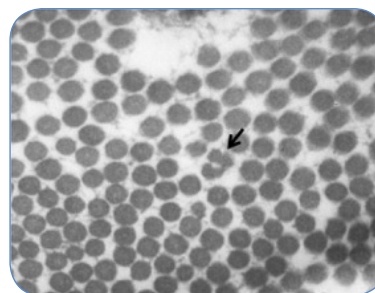
## DISCUSSION

Le SAMA est une affection due à une trop grande facilité ou hyperréactivité des mastocytes à la dégranulation. Ils peuvent dégranuler en masse pour des stimulations légères, inhabituelles, inadaptées, connues ou inconnues. La numération des mastocytes est pourtant dans les limites normales et élimine ainsi le diagnostic de mastocytose. Le mastocyte provient d'une cellule souche pluripotente de la moelle osseuse, mais finit sa maturation dans les tissus conjonctifs, particulièrement dans la peau,

**Figure 1.** Vue postérieure du thorax du patient avant traitement. Lésions maculopapulaires érythémateuses diffuses et dermatographisme



**Figure 2.** Biopsie cutanée en microscopie électronique (x 10.000). Présence de fibrilles de collagène en forme de fleurs (—>).



**Figure 3.** Vue postérieure du thorax du patient après 4 semaines de traitement : quasi disparition de l'ensemble des lésions cutanées et des plaintes. «Striae distensae» bien visibles dans le bas du dos et sur les flancs



mais aussi dans les muqueuses digestives, respiratoires et uro-génitales. Les mastocytes des tissus sont différenciables par certaines substances produites : au niveau conjonctif, telle la peau, ils contiennent de la tryptase; au niveau des muqueuses respiratoires et digestives, de la tryptase et de la chymase. Ils se localisent près des vaisseaux sanguins, des nerfs et des vaisseaux lymphatiques, pouvant ainsi, grâce aux diverses substances libérées, influencer à distance d'autres tissus, mais également le système nerveux autonome. Les symptômes observés peuvent ainsi concerner tous les organes. Leur type et leur intensité sont très variables d'un individu à l'autre et peuvent varier dans le temps chez un même individu.

Les principaux symptômes du SAMA peuvent se résumer ainsi :

- Au niveau cutané : rougeurs avec sensation de chaleur (flush), démangeaisons, urticaire, dermatoglyphisme.
- Au niveau digestif : douleurs, troubles du transit : diarrhée et/ou constipation, nausées, vomissements, ballonnements, flatulences, aérophagie, éructations.
- Au niveau cardiovasculaire : palpitations, malaises avec, parfois, baisse de la pression artérielle, voire réaction anaphylactique, syncopes, tachycardies posturales.
- Au niveau musculo-squelettique : tout type de douleurs articulaires, osseuses, musculaires et/ou tendineuses.
- Au niveau uro-génital : pollakiurie (> 6 mictions /jour), sensations de brûlures urinaires, cystites interstitielles, troubles de la libido.
- Au niveau pulmonaire et ORL : toux, gêne respiratoire, conjonctivite et sinusite de type allergique, rhinites parfois chroniques.
- Au niveau neurologique et psychique : fatigue anormale, troubles du sommeil, céphalées, sensations de vertiges, troubles de l'humeur : tristesse inhabituelle, anxiété, irritabilité, difficultés de concentration et de mémoire.

Dans certains cas, considérant les divers signes et symptômes, le diagnostic de SED et/ou de SAMA peut être difficile à poser car la frontière sémiologique entre ces deux entités n'est pas toujours claire. Le diagnostic est uniquement clinique devant la négativité des examens complémentaires.

Au cours de la dégranulation des mastocytes, les principales substances libérées expliquent la diversité des symptômes : histamine, héparine, prostaglandines, facteur d'activation plaquettaire, enzyme de conversion de l'angiotensine, leucotriènes, enzymes protéolytiques, cyto-

kines, chimiokines, facteur de nécrose tumorale alpha (TNF alpha).

Les traitements du SAMA peuvent donc venir compléter ceux du SED si c'est nécessaire. Les antihistaminiques de type anti-H1 (lévocétirizine, loratadine, mizolastine...) associés aux antihistaminiques de type anti-H2 (ranitidine, famotidine...) utilisés en première intention pour bloquer les récepteurs histaminiques mastocytaires. Le kétotifène et le montelukast peuvent avoir un intérêt comme antagonistes des récepteurs aux leucotriènes, également antihistaminiques et renforçateurs de membranes. Le cromoglycate de sodium oral est intéressant comme renforçateur de membrane des mastocytes. On peut aussi rajouter des médicaments simples telles que la vitamine C, l'acide acétylsalicylique, les cannabinoïdes, ou encore des analogues flavonoïdes. Les corticoïdes ne sont pas encouragés, sauf en cas d'atteinte aiguë des voies respiratoires ou d'atteinte cutanée très importante. Devant ce bénéfice d'une ouverture thérapeutique nouvelle, simple, efficace, avec peu d'effets secondaires, il devient important de rechercher ces signes spécifiques évoquant un SAMA associé à un SED.

## CONCLUSION

Nous avons présenté le cas d'un jeune patient atteint d'un SEDh et d'un SAMA cutané sévère avec divers signes généraux pouvant s'intriquer ou se confondre avec ceux décrits dans le SEDh et/ou ses comorbidités (2). Il est essentiel et primordial de pouvoir reconnaître la présence d'un SAMA car son traitement, qui comporte des effets secondaires peu fréquents, est simple et extrêmement efficace. Le traitement du SEDh et du SAMA peuvent ainsi aisément s'associer et se compléter pour le mieux vivre des patients atteints de ce que nous pourrions vulgariser sous le terme de «SAMED» (Syndrome d'Activation Mastocytaire du syndrome d'Ehlers-Danlos). Une question reste en suspens dans le SED vu la présence fréquente d'un SAMA associé : les mastocytes sont-ils fragiles et plus enclin à dégranuler parce qu'ils finissent leur maturation dans un tissu conjonctif pathologique typique du SEDh (cause extrinsèque) ou à cause d'une modification concernant la structure-même du mastocyte, induite par le SEDh (facteur intrinsèque) ?

## BIBLIOGRAPHIE

---

1. Tinkle B, Castori M, Berglund B, et al.— Hypermobile Ehlers–Danlos syndrome (a.k.a. Ehlers–Danlos syndrome Type III and Ehlers–Danlos syndrome hypermobility type) : clinical description and natural history. *Am J Med Genet Semin Med Genet*, 2017, **175**, 48-69.
2. Malfait F, Francomano C, Byers P, et al.— The 2017 International Classification of the Ehlers–Danlos Syndromes. *Am J Med Genet Semin Med Genet*, 2017, **175**, 8-26.
3. Seneviratne SL, Maitland A, Afrin L.— Mast cell disorders in Ehlers–Danlos syndrome. *Am J Med Genet Semin Med Genet*, 2017, **175**, 226-236.

Les demandes de tirés à part doivent être adressées au Dr Stéphane Daens, Wijngaardstraat 127, 1703 Schepdaal, Belgique.

Email : [docteurdaens@hotmail.com](mailto:docteurdaens@hotmail.com)