

COMMENT J'EXPLORE.... une pathologie d'aspect microscopique cutané apparemment sain

P. QUATRESOOZ (1), G.E. PIÉRARD (2)

RÉSUMÉ : Certaines affections dermatologiques, dénommées «dermatoses invisibles» sont définies par un tableau clinique qui ne se traduit que par des altérations histologiques très discrètes. Il peut en résulter une discordance anatomo-clinique préjudiciable à l'établissement du diagnostic. Dans d'autres cas où la peau est cliniquement saine, l'examen histologique permet de détecter des indices ou des preuves d'une pathologie systémique. Une analyse systématique du matériel histologique, appuyée sur des colorations histochimiques et immunohistochimiques, ouvre alors les portes du diagnostic.

INTRODUCTION

Si, dans la majorité des examens microscopiques de biopsies cutanées, un diagnostic différentiel peut déjà être évoqué à faible grossissement, certaines affections dermatologiques sont source de discordances anatomo-cliniques. C'est ainsi que certaines dermatoses présentent des signes cliniques bien visibles pour le clinicien, alors que leur traduction microscopique est, de manière surprenante, très subtile. Ces pathologies sont dénommées "dermatoses invisibles" depuis une vingtaine d'années (1). Bien qu'elles soient relativement fréquentes, ces maladies restent peu abordées dans les traités de dermatologie et de dermatopathologie (2).

Cette situation risque de conduire au diagnostic erroné de "peau apparemment saine". Ce piège est contourné par un examen dermatopathologique systématique et minutieux à la recherche de l'indice caché (2). Dans ces cas, le diagnostic histologique repose sur l'examen systématique des différentes structures cutanées incluant l'épiderme, le derme, les annexes et

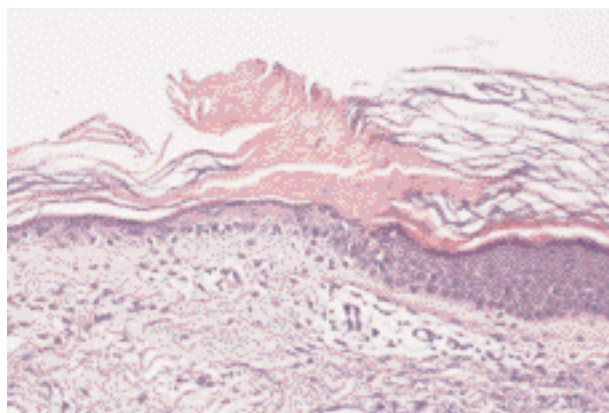


Fig. 1 : Porokératose : colonne localisée de parakératose.

(1) Chef de Laboratoire adjoint, (2) Chargé de Cours, Chef de Service, Service de Dermatopathologie, CHU Sart tilman

HOW I EXPLORE ...

A DISORDER WITH AN APPARENTLY HEALTHY MICROSCOPIC ASPECT OF THE SKIN.

SUMMARY : Some dermatologic disorders named «Invisible dermatoses» are defined by obvious clinical signs while histologic alterations remain discrete. This situation may lead to clinico-pathological discrepancies impeding the establishment of a diagnosis. In other cases, the skin looks clinically normal but the histological examination allows to disclose some systemic diseases. Systematic analysis of the skin biopsy complemented by histochemical and immunohistochemical techniques may help reach the diagnosis.

KEYWORDS : Skin biopsy - Invisible dermatosis - Histology

l'hypoderme. La coloration standard par l'hématoxyline-éosine doit, le plus souvent, être complétée par des méthodes histochimiques et/ou immunohistochimiques. La microscopie électronique est parfois indispensable (3). La recherche de la maladie de Lafora en est un exemple.

STRATÉGIE DERMATOPATHOLOGIQUE

En présence d'une biopsie cutanée qui, au premier abord, ne révèle qu'un aspect histologique dans les limites de la normale à la coloration standard, alors que les renseignements cliniques évoquent une pathologie cutanée, il convient d'adopter une attitude d'analyse microscopique systématique (2). Les différents compartiments histologiques de la peau doivent être soigneusement examinés en partant de la surface épidermique vers la profondeur, parfois en les comparant à une biopsie prélevée en zone cliniquement saine. Les altérations peuvent ainsi porter sur le compartiment épidermique incluant les troubles de kératinisation et les anomalies de pigmentation; sur le compartiment dermique où les troubles touchent surtout la matrice extracel-

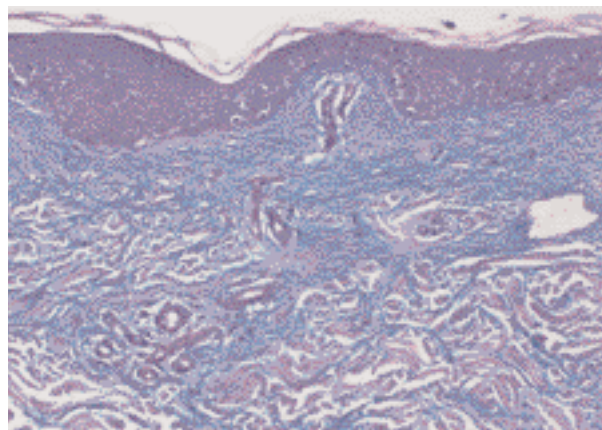


Fig. 2 : Dépôts de mucopolysaccharides acides (fer colloïdal).

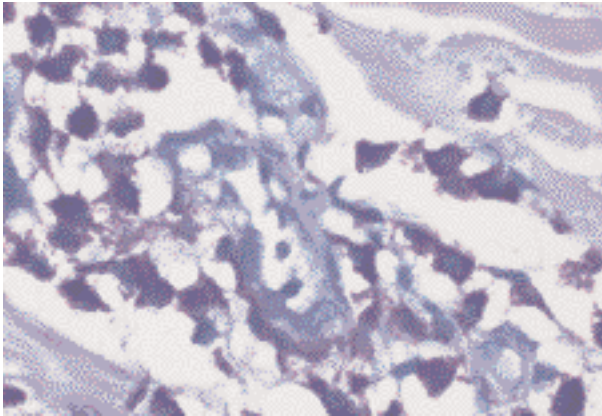
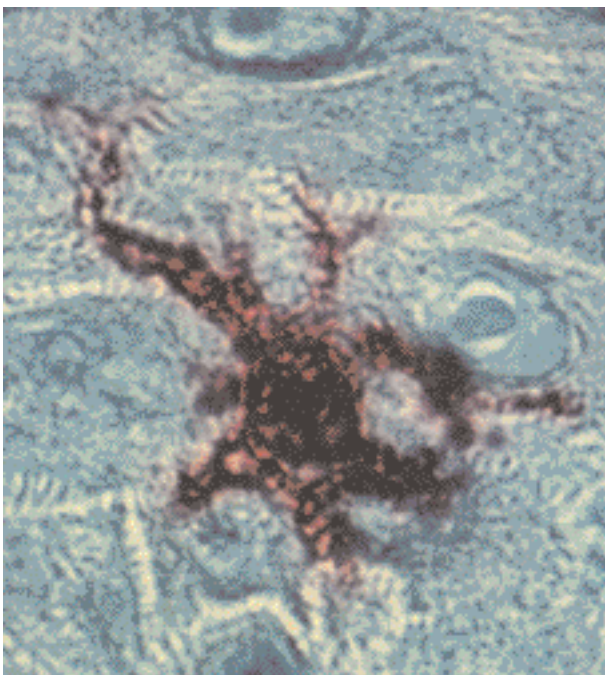


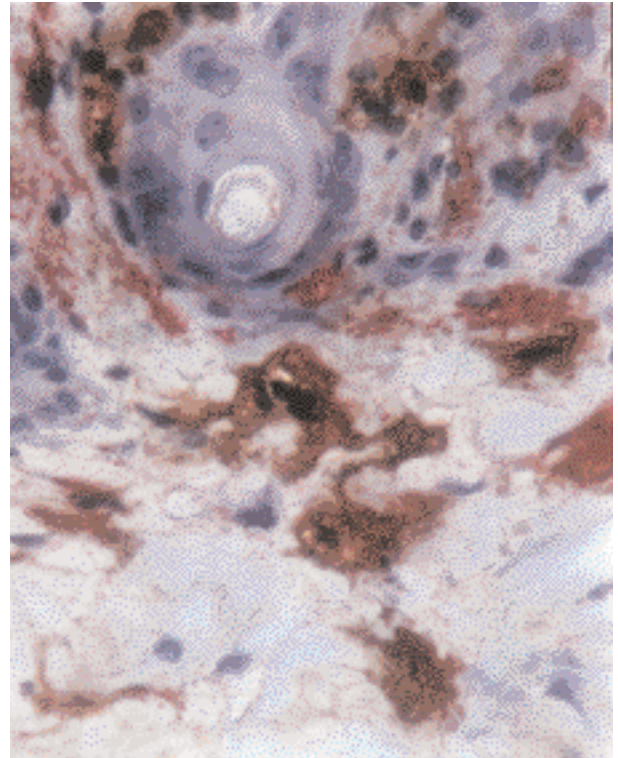
Fig. 3 : Diagnostic d'une mastocytose par coloration au Giemsa.



a) Cellules de Langerhans (anticorps anti-CD1a)

lulaire; sur le compartiment annexiel où l'on peut observer des anomalies en nombre, en taille ou encore des dépôts périannexiels et, enfin, sur le compartiment hypodermique dont l'étude nécessite une biopsie suffisamment profonde.

La réalisation de coupes semi-sériées s'avère souvent d'une grande aide, mais elle retarde les conclusions du protocole histologique. De même, l'histochimie et l'immunohistochimie sont des aides diagnostiques précieuses, voire indispensables pour la mise en évidence de lignées cellulaires particulières, d'agents infectieux (champignons, bactéries,...), d'altérations de la matrice extracellulaire (syndrome d'Ehlers-Danlos) ou de divers dépôts intradermiques (pigments, mucine,...).



b) Dendrocyte dermique altéré par l'administration de méthotrexate (anticorps anti-Facteur XIIIa). Cet aspect est l'indice d'un risque d'aplasie médullaire iatrogène.

Fig. 4 : Révélation immunohistochimique de cellules dendritiques.

ANALYSE SYSTÉMATIQUE PAR HISTOCHIMIE

Schématiquement, nous envisageons successivement les anomalies épidermiques, dermiques, hypodermiques et annexielles.

A. ANOMALIES ÉPIDERMIQUES

Les différentes couches de l'épiderme doivent être soigneusement observées. Dans les mycoses superficielles, la couche cornée renferme les agents mycéliens (*Candida spp*, *Malassezia spp*, dermatophytes) révélés par la coloration au PAS ou au Gomori-Grocott. La couche cornée peut être hyperplasiée en association avec des troubles de la kératinisation et de la structure de la couche granuleuse. Elle est souvent à type d'hyperkératose compacte dans les ichtyoses, les hyperkératoses palmo-plantaires et les xéroses.

Une réduction et une irrégularité de l'épaisseur de la couche granuleuse peuvent suggérer une dermatite atopique. Les porokératoses se caractérisent par la présence d'une lamelle cornoïde correspondant à une colonne localisée de parakératose (Fig. 1). Tout épaissement du corps muqueux de Malpighi peut représenter un indice de troubles pigmentaires, même s'ils sont discrets

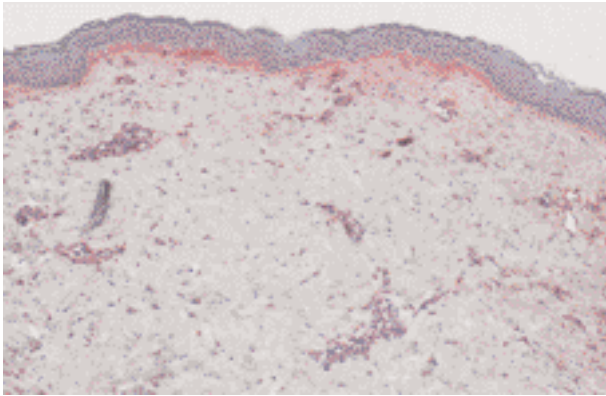


Fig. 5 : Dépôts d'immunoglobulines à la jonction dermo-épidermique dans un lupus érythémateux.

(dermatose confluente et réticulée de Gougerot et Carteaud, hamartome de Becker, ...). Une telle acanthose peut s'accompagner d'atypies nucléocytoplasmiques comme dans l'acanthome à larges cellules.

Des atypies nucléaires peuvent aussi se cantonner à la couche basale sans troubles de kératinisation, ni inflammation associée dans les kératoses actiniques incipiens.

Les hyper-et hypomélanoses de la couche basale (taches café au lait, lentigines, vitiligo, hypomélanose de Ito, piébaldisme, ...). apparaissent parfois très discrètes en histologie standard et nécessitent une mise en évidence histochemique et immunohistochemique afin de mieux visualiser le pigment, sa localisation et le nombre de mélanocytes.

B- ANOMALIES DERMIFIQUES

Les modifications du stroma conjonctif sont souvent tellement subtiles que les colorations histochemiques s'imposent quasi systématiquement lorsqu'une anomalie est suspectée. En histologie standard, un examen soigneux décèle un œdème dermique associé à un très discret infiltrat inflammatoire dans l'urticaire.

La coloration au bleu alcian ou au fer colloïdal met en évidence les dépôts de mucopolysaccharides acides et de mucines permettant le diagnostic des mucinoses dermiques, des formes débutantes de granulome annulaire, ainsi des connectivites. Les mucopolysaccharides acides sont visualisés en bleu (Fig. 2).

La coloration au Giemsa révèle un nombre accru de mastocytes périvasculaires signant une mastocytose (Fig. 3). Cette coloration démontre également la métachromasie de granules dans les fibroblastes dans les cas de mucopolysaccharidoses.

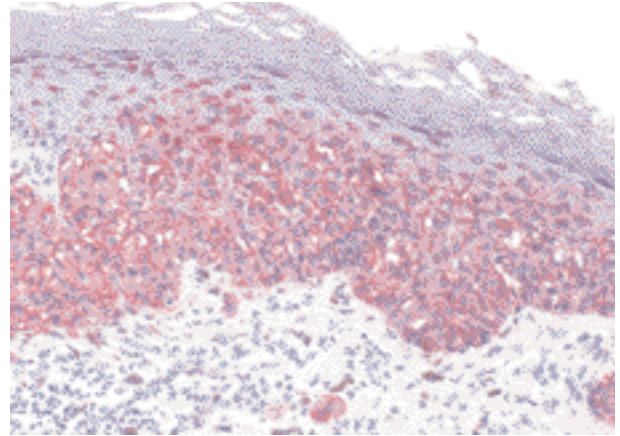


Fig. 6 : Micrométastases satellites détectées par immunohistochimie dans un mélanome.

Les colorations au trichrome de Masson et à l'orcéine permettent une étude affinée du tissu conjonctif dermique. A la coloration au trichrome de Masson, le collagène apparaît en vert et les fibres musculaires en rouge. Les fibres élastiques et les fibres réticulées sont révélées en noir par, respectivement, la coloration à l'orcéine et les colorations à base d'imprégnation argentique telle que la coloration de Gomori. Les altérations des fibres élastiques, en nombre et/ou en structure, s'observent, entre autres, dans le cutis laxa, l'anéto-dermie, l'acrokérato-élastoïdose de Costa. Les fibres altérées de collagène mises en évidence par la coloration au trichrome ou au rouge sirius constituent les hamartomes conjonctifs (4) et les atrophies dermiques de type Pasini-Pierini. L'hémossidérine est révélée sous forme de granules bleus par la coloration au bleu de Prusse ou au fer colloïdal. Dans l'amyloïdose maculeuse et pigmentée, les dépôts éosinophiles du derme papillaire sont révélés en rouge et apparaissent biréfringents en lumière polarisée à la coloration par le rouge Congo, ou en violet à la coloration au violet de méthyle.

Parmi les infections, citons la lèpre indéterminée et certaines mycobactérioses dont les bacilles sont colorés par la coloration de Zhiel. Dans certaines parasitoses comme l'onchocercose, la réalisation de coupes semi-sériées augmente les chances de détecter les microfilières (5).

La tache mongolique, ainsi que les naevus de Ito et de Ota se caractérisent par la présence dans le derme de dépôts pigmentaires mélaniques, parfois très discrets.

C- ANOMALIES HYPODERMIQUES

La seule pathologie «invisible» de l'hypoderme est la lipotrophie caractérisée par des lobules adipeux de petite taille et dont le diagnostic nécessite une biopsie profonde

emportant de la peau saine adjacente pour comparaison.

D- ANOMALIES DES ANNEXES

Une diminution du nombre des glandes sudoripares eccrines se rencontre dans la dysplasie ectodermique anhidrotique.

Les anomalies de taille et de nombre des follicules pileux s'observent dans la pelade. Des dépôts pigmentaires peuvent également se retrouver dans le derme périannexiel sous forme de granules noirâtres de mercure ou d'argent dans l'argyrie (6), de granules brunâtres dans l'hémochromatose et l'hémosidérose.

EXPLORATION PAR IMMUNOHISTOCHEMIE ET MICROSCOPIE ÉLECTRONIQUE

Parfois, l'histochemie est incapable de résoudre le problème d'identification de l'anomalie cutanée. Une solution peut être recherchée par l'immunohistochemie ou par la microscopie électronique.

L'immunohistochemie décèle, par exemple, certaines lignées cellulaires qui restent souvent invisibles à l'histologie conventionnelle (Fig. 4 a, b). Des dépôts d'immunoglobulines et de complément sont révélés en cas de maladies auto-immunes (lupus érythémateux par exemple) (7) (Fig. 5). Elle débusque aussi des micrométastases dans les mélanomes satellites par ailleurs indiscernables en histologie standard (8, 9) (Fig. 6). L'emploi de divers anticorps est un outil précieux lorsqu'une identification de certaines molécules (chaînes α du collagène) ou antigènes de différenciation doivent être identifiés pour poser un diagnostic précis (10). A titre d'exemple, la disparition ou la fragmentation de la distribution de la chaîne $\alpha 5$ du collagène IV dans les membranes basales de la peau est typique du syndrome d'Alport (11).

CONCLUSION

En désaccord avec le vieil adage selon lequel une lésion cutanée cliniquement décelée est une lésion déjà évoluée (12), il apparaît que, dans un certain nombre de pathologies dermatologiques, l'aspect histologique est nettement moins évident que l'aspect clinique et nécessite une prise en charge très systématisée par le laboratoire.

En définitive, l'accent est mis sur l'importance capitale de la confrontation anatomo-clinique et sur l'impérieuse nécessité pour le clinicien de mentionner des renseignements cliniques complets et précis sur la demande d'analyse accompagnant la biopsie cutanée. En effet,

sans ces orientations dans les cas des pathologies discutées dans cet article, le dermatopathologiste aura beaucoup de difficultés à orienter les analyses complémentaires nécessaires à l'établissement du diagnostic.

RÉFÉRENCES

1. Brownstein MH, Rabinowitz AD.— The invisible dermatoses. *J Am Acad Dermatol*, 1983, **8**, 579-588.
2. Grossin M.— Invisible dermatoses. *Ann Pathol*, 1993, **13**, 53-54.
3. Hermanns-Lê T.— Comment j'explore... certaines pathologie vasculaires par examen ultrastructural de la peau. *Rev Med Liège*, 2004, **59**, 598-600.
4. Piérard GE, Lapière ChM.— Nevi of connective tissue. A reappraisal of their classification. *Am J Dermatopathol*, 1985, **7**, 325-333.
5. Rurangirwa A, Ben Mosbah T, Arrese Estrada J, et al.— Manifestations cutanées de l'onchocercose. *Rev Med Liège*, **44**, 592-594, 1989.
6. Nikkels AF, Piérard GE.— Framing the future of anti-fungals in atopic dermatitis. *Dermatology*, 2003, **206**, 398-400.
7. Arrese JE, Ben Mosbah T, Piérard-Franchimont C, et al.— Importancia diagnostica de los depositos de inmunoglobulinas y complemento en afecciones cutaneas : nuevas tecnicas y perspectivas. *Med Cutan Ibero-Latino Americana*, 1993, **21**, 131-135.
8. Quatresooz P, Arrese JE, Piérard-Franchimont C, et al.— Immunohistochemical aid at risk stratification of melanocytic neoplasms. *Int J Oncol*, 2004, **24**, 211-216.
9. Claessens N, Piérard GE, Piérard-Franchimont C, et al.— Immunohistochemical detection of incipient melanoma micrometastases. Relationship with sentinel lymph node involvement. *Melanoma Res*, sous presse.
10. Paquet P, Arrese JE, Beguin Y, Piérard GE.— *Clinicopathological differential diagnosis of drug-induced toxic epidermal necrolysis (Lyell's syndrome) and acute graft-versus-host reaction*. Dans : Current topics in pathology, vol 94, Dermatopathology. Ed. par R. Cerio. Publ. Springer Verlag, Berlin, pp 65-78, 2001.
11. Delanaye P, Nikkels AF, Martalo O, et al.— Comment j'explore ... le syndrome d'Alport par la biopsie cutanée. Quand la peau parle pour le rein. *Rev Med Liège*, 2002, **57**, 670-671.
12. Kligman AM.— The invisible dermatoses. *Arch Dermatol*, 1991, **127**, 1375-1382.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Dr. P. Quatresooz, Service de Dermatopathologie, CHU du Sart Tilman, 4000 Liège