



This article appeared in a journal published by Elsevier. The attached copy is furnished to the author for internal non-commercial research and education use, including for instruction at the authors institution and sharing with colleagues.

Other uses, including reproduction and distribution, or selling or licensing copies, or posting to personal, institutional or third party websites are prohibited.

In most cases authors are permitted to post their version of the article (e.g. in Word or Tex form) to their personal website or institutional repository. Authors requiring further information regarding Elsevier's archiving and manuscript policies are encouraged to visit:

<http://www.elsevier.com/copyright>



Disponible en ligne sur
SciVerse ScienceDirect
 www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France
EM|consulte
 www.em-consulte.com



CAS CLINIQUE

Dermatite associée au thymome, à propos d'un cas à manifestations cliniques et histopathologiques originales : dermatite exfoliative paranéoplasique, érythème polymorphe, réaction du greffon contre l'hôte ou maladie auto-immune multiviscérale (TAMA) ?[☆]

Thymoma-associated dermatitis, a case with original clinical and histopathological expression: Paraneoplastic exfoliative dermatitis, erythema multiform, graft versus host reaction, or thymoma-associated multi-organ auto-immunity (TAMA)?

Z. Alhaidari^{a,*}, F. Degorce-Rubiales^b, L. Pinet^c,
 C. Perrin^d

^a Clinique vétérinaire, Cidex 248, RN 85, 06330 Roquefort-les-Pins, France

^b Laboratoire d'anatomie pathologique vétérinaire du Sud-Ouest, 129, route de Blagnac, 31201 Toulouse cedex 2, France

^c Clinique vétérinaire, 114, avenue du 3-Septembre, 06320 Cap d'Ail, France

^d Service d'anatomie pathologique, CHR-Hôpital Pasteur, 30, voie romaine, 06300 Nice, France

Reçu le 11 juin 2012 ; accepté le 28 septembre 2012

MOTS CLÉS

Chat ;
 Dermatite ;
 Thymome
 auto-immunité

Résumé Les auteurs rapportent un cas de dermatite féline associée à un thymome, original à la fois par sa présentation clinique, caractérisée par un prurit intense, un aspect cohésif des squames, une évolution fatale rapide, et par son aspect histologique, caractérisé par la présence d'images d'apoptose kératinocytaire dispersées sur toute la hauteur du massif épidermique et la détection post-mortem d'une atteinte du myocarde comme c'est le cas parfois chez l'Homme dans un syndrome dénommé maladie auto-immune multiviscérale (TAMA). Lors

[☆] Crédits de formation continue. La lecture de cet article ouvre droit à 0,05 CFC. La déclaration de lecture, individuelle et volontaire, est à effectuer auprès du CNVFCC (cf. sommaire).

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : z.alhaidari@wanadoo.fr (Z. Alhaidari).

de thymome chez le chat, l'atteinte dermatologique domine généralement le tableau clinique, mais l'atteinte d'autres organes est peut-être sous-estimée, ces lésions n'étant pas systématiquement recherchées. Elles résultent de l'action cytotoxique de lymphocytes T auto-réactifs non réprimés par les processus normaux de sélection thymique.

© 2012 AFVAC. Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

KEYWORDS

Feline;
Dermatitis;
Thymoma
auto-immunity

Summary The authors describe a case of thymoma-associated feline dermatitis original by both its clinical presentation characterized by an intense pruritus, a cohesive aspect of the scales, and an acute fatal evolution, and its histological aspect, with images of keratinocytes' apoptosis distributed in the full thickness of the epidermis and adnexae, whose post-mortem examination demonstrated a myocarditis as it is sometimes described in humans affected with a thymoma-associated multisystemic auto-immunity (TAMA). In the feline thymoma, the dermatological lesions are preponderant, but a multisystemic involvement is likely underestimated due to the fact that clinicians don't look systematically for these lesions. They result from the cytotoxic action of auto-reactive T lymphocytes which are not repressed by the normal processes of thymic selection.

© 2012 AFVAC. Published by Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

La dermatite exfoliative féline est une dermatose paranéoplasique associée le plus souvent à un thymome. Nous en rapportons un cas dont à la fois la présentation clinique et l'aspect histologique ne sont pas classiques.

Observation

Anamnèse

Une chatte européenne ovariectomisée et âgée de six ans et demi nous est adressée pour une dermatite érythrodermique en voie de généralisation malgré le traitement antibiotique (céfalexine, 75 mg deux fois par jour) et corticoïde (prednisolone 2,5 mg/j) prescrit par le vétérinaire traitant huit jours auparavant.

Cette chatte vit en appartement, sans accès à l'extérieur, sans congénères et sans antécédents pathologiques. Elle est nourrie avec des aliments industriels, boîtes et croquettes de grande surface. L'anamnèse retrouve uniquement un épisode algique sur le membre antérieur droit six à huit mois auparavant, avec une résolution spontanée.

Les propriétaires décrivent un larmoiement survenu au retour de vacances (neuf jours auparavant) et concomitant d'un prurit crânial pour lequel la chatte reçoit une injection de corticoïdes qui reste sans effets, puisque les lésions vont s'étendre progressivement au cou, aux épaules, à l'abdomen et à la face postérieure des cuisses sous la forme d'une érythrodermie. Le traitement mis en place, céfalexine et prednisolone n'entraîne pas d'amélioration, la dermatite continuant à se généraliser. Le bilan biochimique donne des valeurs dans l'intervalle des valeurs usuelles.

Examen clinique

L'examen clinique montre une peau épaissie, fissurée du fait de sa rigidité et de son manque d'extensibilité (Fig. 1), focalement ulcérée sur les flancs (Fig. 2) et la région périanale (Fig. 3). La chatte semble prisonnière d'une véritable gangue cornée. En revanche, toutes les muqueuses sont



Figure 1. Aspect fissuré de la peau, visible après tonte.

intactes : bouche, nez, conjonctives oculaires en dépit d'un larmoiement marqué (Fig. 4), vulve et anus. Les coussinets des quatre pattes s'exfolient (Fig. 5). L'état général reste toutefois conservé.



Figure 2. Ulcération cutanée sur les flancs.



Figure 3. Ulcération périanales.



Figure 4. Larmoiement important en dépit de l'absence de lésions conjonctivales.



Figure 5. Aspect exfoliatif des coussinets digités et métacarpiens droits.

Hypothèses diagnostiques

Les hypothèses diagnostiques envisagées sont celles d'un érythème polymorphe, d'une dermatite exfoliative féline ou d'un lymphome cutané.

Évolution et examens complémentaires

Nous demandons l'arrêt des traitements en place et revoyons la chatte cinq jours plus tard pour procéder à des biopsies cutanées sous anesthésie générale, la chatte étant excessivement difficile à manipuler. L'état général s'est alors franchement dégradé, la chatte est prostrée. Cependant, hormis l'aspect de la peau, le reste de l'examen clinique ne montre rien de remarquable. Le bilan hématologique révèle une lymphocytose marquée (6720 lymphocytes matures/mm³). Les PCR sur biopsies cutanées, réalisées dans le même geste biopsique, reviennent rapidement négatives pour les recherches d'herpèsvirus et de calicivirus félins.

L'examen histopathologique portant sur six biopsies réalisées respectivement sur le flanc gauche, l'interars, la face interne du bras gauche, la gorge, le crâne, et la pointe ischiale gauche, montre un épiderme parakératosique, avec formation focale de croûtes séro-cellulaires. Il est également hyperplasique, fortement spongiotique, avec par endroits des images de vésiculation. Il présente une exocytose lymphocytaire marquée qui monte jusqu'aux assises les plus superficielles. Les follicules pileux sont affectés de la même manière. Des images d'apoptose kératinocytaire isolée sont dispersées au sein de l'épiderme et des gaines épithéliales externes (Fig. 6 et 7). Les glandes sébacées sont régulièrement absentes (Fig. 8), hormis sur deux des six biopsies où elles apparaissent atrophiées et infiltrées par des lymphocytes. Le derme superficiel est œdémateux et présente un infiltrat interstitiel à dominante lymphocytaire, comportant également de nombreux mastocytes.

Toute prise médicamenteuse, même accidentelle, étant exclue chez cette chatte et les PCR pour recherche d'herpèsvirus et de calicivirus réalisées sur biopsies étant négatives, le diagnostic s'oriente en priorité vers une dermatite exfoliative paranéoplasique. Nous conseillons un bilan en imagerie, thoracique et abdominale. La chatte

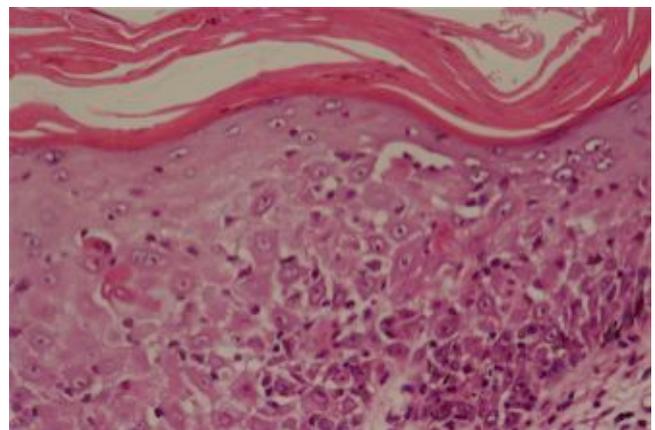


Figure 6. Peau, HE, × 400 : présence de cellules apoptotiques dispersées dans tout le massif épidermique.

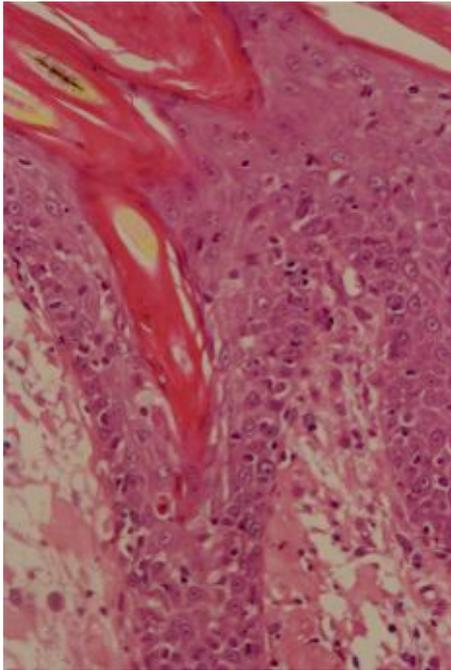


Figure 7. Peau, HE, $\times 200$: présence de cellules apoptotiques dans les gaines épithéliales externes des follicules pileux.

reçoit une injection sous-cutanée de céfovécine et une injection intramusculaire de dexaméthasone à la dose de 0,5 mg et de la bêtaméthasone est prescrite en relais par voie orale à la dose de 0,5 mg/j ; à défaut de pouvoir réaliser des balnéations antiseptiques, un émollient cutané à base de propylène glycol, D-Panthénol et glycérine (Ermidra N.D.) est appliqué quotidiennement.

Lorsque la chatte est revue pour son bilan d'imagerie, huit jours seulement après la consultation spécialisée, l'état général est tellement dégradé que le vétérinaire traitant préfère l'euthanasier.

L'autopsie ne révèle rien au niveau de l'abdomen, tous les organes ayant un aspect habituel. En revanche, une quantité importante de liquide séro-hémorragique occupe la cage thoracique et entraîne une atélectasie des poumons ; le cœur est totalement englobé dans une masse volumineuse (Fig. 9), qui est prélevée pour analyse histopathologique.

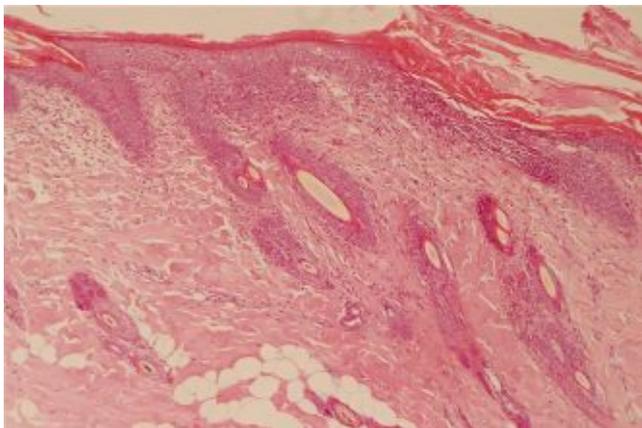


Figure 8. Peau, HE, $\times 40$: absence régulière de glandes sébacées.



Figure 9. Masse médiastinale mise en évidence à l'autopsie.

Cette analyse montre une masse tumorale se développant à partir du thymus. Au faible grossissement, on constate une infiltration de la capsule de l'organe, avec atteinte du tissu adipeux périphérique et du péricarde. Cette masse est constituée de deux types architecturaux principaux, associant soit de grandes cellules épithéliales au large cytoplasme et au noyau vésiculeux et nucléolé, dispersées au sein d'une population lymphocytaire immature non tumorale prédominante (type B1), soit des cellules épithéliales sans atypies ou avec des atypies minimales et des lymphocytes matures minoritaires présents autour des espaces péri-vasculaires (type B2). Cet aspect apparaît en faveur d'un thymome combiné B1-B2 envahissant les structures tissulaires adjacentes (notamment péricarde) (Fig. 10).

L'analyse histopathologique du myocarde adjacent à la tumeur révèle la présence d'un infiltrat cellulaire mononucléé lymphocytaire, non atypique, multifocal, parfois associé à des images de dégénérescence des cardiomyocytes (Fig. 11). Le parenchyme pulmonaire révèle une pneumonie interstitielle chronique non spécifique et une atélectasie.

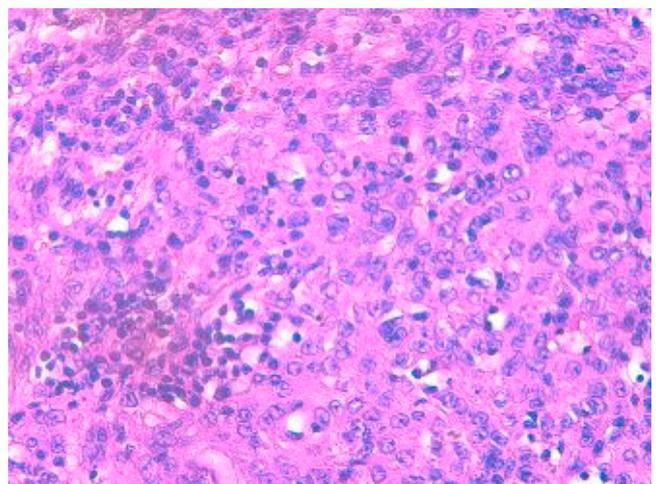


Figure 10. Thymus, HE, $\times 400$: masse constituée de grandes cellules épithéliales au large cytoplasme et au noyau vésiculeux et nucléolé, sans atypies ou avec atypies minimales accompagnées de lymphocytes matures minoritaires (thymome de type B2).

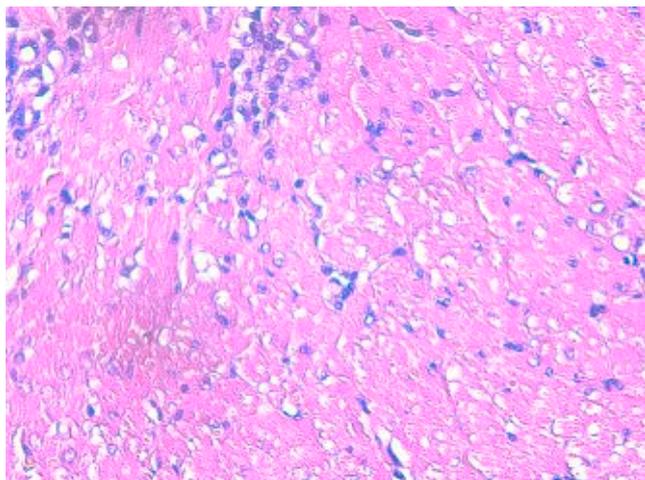


Figure 11. Myocarde, HE, $\times 400$: infiltrat interstitiel multifocal lymphocytaire (myocardite).

Discussion

La dermatite exfoliative paranéoplasique féline est classiquement secondaire à l'évolution d'un thymome. Le terme de thymome a longtemps été utilisé pour désigner diverses tumeurs envahissant le thymus. Actuellement, ce terme est strictement réservé aux tumeurs épithéliales thymiques ne présentant pas ou peu d'atypies, quelle que soit l'importance du contingent lymphocytaire associé [1].

La dermatite exfoliative paranéoplasique affecte des chats adultes ou âgés, sans prédisposition de sexe ni de race. Elle débute dans la plupart des cas en région crâniale, pour

se généraliser en quelques semaines. Le prurit est absent ou minimale, mais peut exceptionnellement être intense comme dans notre cas [2]. L'aspect exfoliatif est marqué, dans le cas présenté ici la couche cornée reste cohésive et l'absence de desquamation entraîne une rigidité du tégument, qui se fissure secondairement. Par ailleurs, l'hyperkératose concerne également les coussinets palmo-plantaires de cette chatte, ce qui n'a été que rarement décrit. À l'exception du tableau dermatologique, la présentation clinique est généralement fruste avec une évolution lente avant que des symptômes généraux ne se manifestent sous la forme d'une atteinte respiratoire, ou encore d'une myasthenia gravis paranéoplasique [2,3]. L'évolution de notre cas avec une dégradation rapidement catastrophique de l'état général n'est donc pas habituelle et pourrait être imputée à une réaction de type greffon contre l'hôte avec atteinte systémique, comme cela a été rapporté chez l'Homme [4] ou à une maladie auto-immune multiviscérale. Cependant, l'autopsie n'a pas relevé de lésions macroscopiques des organes autres que le thymus, le cœur et les poumons. Seuls certains organes ont été soumis à l'examen histopathologique. Outre le thymome infiltrant, l'histologie révèle un infiltrat myocardique interstitiel multifocal suggérant une myocardite. Il est toutefois difficile de distinguer ces lésions d'une éventuelle réaction de type greffon contre l'hôte qui serait dirigée contre les cardiomyocytes. Des lésions de myocardite sont décrites chez l'Homme atteint de thymome et sont parfois attribuées à une attaque auto-immune des cardiomyocytes.

Une lymphocytose paranéoplasique a été rapportée chez un chien présentant un thymome [5], mais l'origine paranéoplasique de la lymphocytose n'est pas démontrée dans notre cas, de même que la nature des lymphocytes matures n'est pas connue.

Tableau 1 Critères histologiques de diagnostic différentiel entre érythème polymorphe (Erythema multiforme [EM]), réaction du greffon contre l'hôte (Graft versus Host [GVH]), dermatite exfoliative féline, lymphome cutané épithéliotrope et pemphigus paranéoplasique (PNP) chez le chat.

| | EM GVH | Dermatite exfoliative féline | Lymphome cutané épithéliotrope | PNP |
|---|---|---|--|--|
| Infiltrat dermique à prédominance lymphocytaire | Infiltrat non monomorphe et non atypique D'interface et panépidermique avec satellitose Atteinte d'interface des annexes épidermiques | Infiltrat non monomorphe et non atypique D'interface et panépidermique avec satellitose Atteinte d'interface des annexes épidermiques | Infiltrat à tendance monomorphe et atypique Panépidermique avec micro-abcès de Pautrier Manchons périannexiels | Idem EM + acantholyse suprabasale |
| Corps apoptotiques | Panépidermiques Au sein des gaines folliculaires | Discrets et sporadiques basaux et sous-cornés | Absents sauf formes exceptionnelles | Idem EM |
| Hyperkératose ou parakératose épidermique | Absente à marquée | Généralement sévère | Absente à peu marquée | Absente à peu marquée |
| Atteinte des annexes pilo-sébacées | Pas d'atteinte pariétale des glandes sudorales épitrichiales | Pas d'atteinte pariétale des glandes sudorales épitrichiales | Infiltration pariétale des glandes sudorales épitrichiales | Pas d'atteinte pariétale des glandes sudorales épitrichiales |

Tableau 2 Nature de la réponse immunitaire dans la réaction du greffon contre l'hôte (GVH), l'érythème polymorphe, la dermatite exfoliative féline associée au thymome, et le lymphome cutané épithéliotrope.

| | Nature des antigènes épidermiques | Origine des lymphocytes | Nature de la réponse immune |
|--|--|--|-------------------------------------|
| GVH | Antigènes normaux de l'hôte considérés comme étrangers par le greffon | LT normaux mais appartenant au greffon | Normale |
| Érythème polymorphe | Antigènes épidermiques altérés par des haptènes médicamenteux ou par des virus | LT normaux répondant à la présence de néoantigènes | Normale |
| Dermatite exfoliative féline associée au thymome | Épiderme normal | LT auto-réactifs non réprimés par le processus de sélection thymique | Dysrégulation immune dans le thymus |
| Lymphome cutané épithéliotrope | Épiderme normal | LT néoplasiques parfois cytotoxiques | Normale? |

D'après Yager [11].
LT : lymphocytes T.

Histologiquement, la dermatite exfoliative féline est caractérisée par une dermatite d'interface généralement paucicellulaire avec une apoptose trans-épidermique discrète à modérée [6] (Tableau 1). Dans le cas étudié, les images d'apoptose sont nombreuses et dispersées sur toute la hauteur de l'épiderme et des gaines épithéliales folliculaires externes, l'infiltrat lymphocytaire ne reste pas limité aux assises basses et l'on ne retrouve aucune image de dégénérescence hydropique des cellules basales sur les six biopsies réalisées.

Il est par ailleurs intéressant de signaler que les manifestations dermatologiques de ce syndrome paranéoplasique associé à un thymome diffèrent selon les espèces, chez lesquelles il a été décrit dans la littérature médicale. Dans l'espèce canine, par exemple, les manifestations cutanées semblent plus occasionnelles et ont été rapportées sous le terme d'érythème polymorphe [7], tandis que chez l'Homme, on distingue des manifestations cutanées d'une atteinte systémique de type pseudo-réaction du greffon contre l'hôte (pseudo Graft versus Host [GVH]) [4], les organes les plus fréquemment impliqués étant le tube digestif, la peau, le foie et les articulations, et une réaction de type pseudo GVH limitée à la peau [8], qui est en fait une forme de pemphigus paranéoplasique, dont sept variantes cliniques ont été décrites à ce jour [9]. Cependant dans le pemphigus paranéoplasique chez l'Homme, la couche cornée n'est pas modifiée, comme c'était le cas ici, et si l'acantholyse suprabasale est parfois difficile à mettre en évidence, les coupes sériées finissent par la démontrer. Or chez cette chatte, aucun clivage suprabasal n'a été retrouvé, ni sur les biopsies diagnostiques, ni sur les biopsies réalisées post-mortem. Enfin, chez l'Homme le terme de pseudo GVH associé au thymome paraît impropre à certains auteurs [4], en l'absence de lymphocytes exogènes. Ils suggèrent de parler plutôt de maladie auto-immune multiviscérale associée au thymome (Thymoma-Associated Multi-organ Auto-immunity [TAMA]). Il faut noter toutefois que les lésions associées à une auto-immunité ne peuvent

être distinguées de celles des patients atteints d'une GVH aiguë [10]. Selon Gross [6], la distinction entre érythème polymorphe, dermatite exfoliative féline et réaction du greffon contre l'hôte, est probablement artificielle puisque ces trois affections résultent d'un même mécanisme pathogénique impliquant l'action cytotoxique de lymphocytes T dirigés contre les kératinocytes. Seule l'origine des lymphocytes diffère [11] (Tableau 2). Rappelons que les cellules épithéliales thymiques interviennent de manière essentielle dans les processus de différenciation, de sélection et de maturation des lymphocytes T et que normalement les lymphocytes T auto-réactifs sont éliminés par des macrophages à la jonction cortico-médullaire du thymus par un procédé dit de sélection négative [1]. Le thymus a ainsi une fonction majeure dans la maturation et l'éducation des lymphocytes T. Il commande notamment l'induction de la tolérance et de la reconnaissance du soi et du non-soi en éliminant les thymocytes dirigés contre des auto-antigènes. Dans les thymomes, les lymphocytes non tumoraux mûrent en échappant à ce contrôle, ce qui explique la fréquence des manifestations auto-immunes et paranéoplasiques chez l'Homme atteint, hypogammaglobulinémie, myasthénie et érythroblastopénie, myasthenia gravis, lupus érythémateux disséminé et thyroïdite auto-immune.

Déclaration d'intérêts

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

Références

- [1] Zachary JF, McGavin MD. Pathologic basis of veterinary disease. 5th edition St Louis: Elsevier Mosby; 2012.
- [2] Scott DW, Miller WH, Griffin CE. Muller and Kirk's small animal dermatology. 6th edition Philadelphia: W.B. Saunders Company; 2001.

- [3] Aronsohn M. Canine thymoma. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 1985;15(4):755–67.
- [4] Wadhera A, Maverakis E, Mitslades N, Lara PN, Fung MA, Lynch PJ. Thymoma-associated multi-organ auto-immunity: a graft versus host-like disease. *J Am Acad Dermatol* 2007;57:683–9.
- [5] Batlivala TP, Bacon NJ, Avery AC, Barabas K, Gunn-Christie RG, Conway J, et al. Paraneoplastic T cell lymphocytosis associated with a thymoma in a dog. *J Small Anim Pract* 2010;51(9):491–4.
- [6] Gross TL, Ihrke PJ, Walder EJ, Affolter VK. *Skin diseases of the dog and cat*. 2nd edition Oxford: Blackwell Science; 2005.
- [7] Tepper LC, Spiegel IB, Davis GJ. Diagnosis of erythema multiforme associated with thymoma in a dog and treated with thymectomy. *J Am Anim Hosp Assoc* 2011;47(2):19–25.
- [8] Holder J, North J, Bourke J, Colloby P, Fletcher A, Graham-Brown R, et al. Thymoma-associated cutaneous graft versus host-like reaction. *Clin Exp Dermatol* 2006;22:287–90.
- [9] Weedon D. The vesiculobullous reaction pattern. Chapter 6. In: *Weedon's skin pathology*. 3rd edition China: Churchill Livingstone Elsevier; 2010.
- [10] Hanafusa T, Azukizawa H, Kitaba S, Murota H, Umegaki N, Terao M, et al. Diminished regulatory T cells in cutaneous lesions of thymoma-associated multi-organ auto-immunity: a newly described paraneoplastic auto-immune disorder with fatal clinical course. *Clin Exp Immunol* 2011;166(2):164–70.
- [11] Yager JA. Lichenoid tissue reaction pattern, epidermal cytotoxicity pattern. In: *Proceedings of the ESVD Workshop in Dermatopathology*. Cremona; 2005. p. 31–48.