

## PSEUDO-XANTHOME ÉLASTIQUE : ÉTUDE AVEC MICROANALYSE DE RAYONS X(1)

J. M. FERNÁNDEZ VOZMEDIANO\*, N. ALONSO BLASI\*, F. ALONSO TRUJILLO\*, M. A. ROMERO CABRERA\*,  
S. GOMEZ SALVADOR\*\*, A. FERNANDEZ-REPETO Y VALLS\*\*\*

### RÉSUMÉ

Nous présentons un cas typique de pseudo-xanthome élastique (PXE), avec des lésions cutanées très voyantes, un grand nombre de stries angioïdes et sans atteinte artérielle périphérique détectable actuellement. Du point de vue génétique, nous croyons qu'on

peut le considérer comme un type récessif I. Une microanalyse X (EMMA) révèle un important dépôt de Ca et P au niveau des zones affectées et un manque presque total de Si sur ces zones. (See summary on p. 200)

Le pseudo-xanthome élastique (PXE) est une dysplasie congénitale du tissu élastique du derme, qui est habituellement associée à des lésions oculaires (syndrome de Grönblad-Strandberg) et peut affecter le système artériel réalisant l'élastorrhexie systématisée (3).

On en doit la première description clinique à Rigal en 1881. Darier en 1896, l'a dénommée PXE et a précisé les altérations histologiques dermiques typiques du processus. En 1929, Grönblad établit la relation existante entre les altérations oculaires, stries angioïdes (SA) et les lésions cutanées et, plus tard, en 1940, Touraine confirma la diffusion de l'atteinte élastique et signala la fréquence des altérations artérielles.

Du point de vue clinique, le syndrome complet se caractérise par des lésions cutanées et muqueuses typiques (PXE), des altérations rétinienne (SA et hémorragies rétinienne), ainsi que des altérations vasculaires (hémorragies gastro-intestinales, cardiopathie ischémique, pathologie artérielle périphérique). Bien que des cas isolés de PXE et SA aient été rapportés, on considère actuellement que l'altération est généralisée bien que les manifestations cliniques puissent apparaître de façon progressive.

(1) Cas clinique présenté lors des Journées internationales de Dermatologie, Barcelona, 3-4 octobre 1986.

\* Departamento de Medicina (Dermatología Médico-Quirúrgica y Venereología). Hospital Universitario de Puerto Real, Universidad de Cádiz (España), Carretera Nacional IV, Km. 665, 11510-Puerto Real-Cádiz (España).

\*\* Departamento de Anatomía Patológica, Hospital Universitario de Puerto Real, Universidad de Cádiz (España).

\*\*\* Departamento de Cirugía (Oftalmología), Hospital Universitario de Puerto Real. Universidad de Cádiz (España).

Reçu le : 18 mai 1987, acceptation définitive le : 15 novembre 1991.

Tirés à part : J. M. FERNÁNDEZ VOZMEDIANO, P. Box 2294, 11080 Cadiz (España).

L'intensité et la gravité des différentes manifestations cliniques déterminent d'amples variations dans le cadre clinique. Beaucoup de malades avec des altérations vasculaires sont arrivés à un âge avancé, mais la mort de ceux-ci est habituellement la conséquence d'hémorragies cérébrales, d'occlusion coronaire ou d'hémorragies digestives massives (6).

### HISTOPATHOLOGIE

L'histopathologie du PXE est très caractéristique. Ce qui attire le plus l'attention est le grossissement et la fragmentation des fibres élastiques du derme moyen et profond ainsi que leur calcification. Dans diverses études, on a pu confirmer que, autant dans les fibres calcifiées que dans celles qui ne le sont pas encore, il existe une augmentation considérable de polyanions normaux du derme tels que l'acide hyaluronique, le dermatan et le chondroïtine sulfate. Il semble que cette altération donne lieu à des conditions favorables pour le dépôt secondaire du calcium. Celui-ci a lieu à la suite du dépôt des polyanions, puisque l'on a démontré la présence de fibres élastiques avec des polyanions sans calcium, mais jamais le contraire (4).

### ÉTIOLOGIE ET GÉNÉTIQUE

Le PXE est un processus héréditaire avec formes dominantes et formes récessives :

a — *type dominant I* : lésions pseudo-xanthomateuses du type peau d'orange dans les plis de flexion : complications vasculaires graves et rétinopathie dégénérative importante avec cécité précoce ;

b — *type dominant II* : il est quatre fois plus courant que le type I. Les altérations vasculaires et rétinienne sont très peu ostensibles. Il peut s'associer à une myopie, un

palais ogival, des sclérotiques bleues et une laxité articulaire. Au niveau cutané, il se caractérise par des zones de peau hyperextensible;

c — *type récessif I* : c'est le syndrome classique. Il ressemble au type dominant I, mais avec des manifestations modérées;

d — *type récessif II* : il est très rare. Il se caractérise par des modifications généralisées de la peau sans altération vasculaire ni oculaire (2, 5).

#### MICROANALYSE PAR RAYONS X : LES FONDEMENTS

La microanalyse aux rayons X (electron microscopy microanalysis : EMMA) est une technique facile à réaliser si l'on dispose d'un matériel adéquat pour sa réalisation. L'EMMA permet l'identification des éléments chimiques dans n'importe quel matériel, si la concentration est supérieure à 50 ppm et le numéro atomique de l'élément recherché suffisant. C'est une méthode utile pour détecter la présence anormale d'éléments chimiques. Elle a été précédemment utilisée dans le PXE (1).

La surface d'un échantillon, que l'on désire micro-analyser, est bombardée par un faisceau d'électrons, ce qui cause une série de collisions entre les électrons et les atomes qui composent l'échantillon. Cela détermine l'expulsion d'électrons des couches profondes laissant les atomes « instables ». Les électrons des couches plus externes ont tendance à occuper l'endroit vide laissé par l'électron qui a été « impulsé » ce qui entraîne une libération d'énergie sous forme de rayons X. Le spectre d'émission X obtenu est caractéristique pour chaque élément chimique et peut être analysé par un détecteur. Certains électrons qui traversent le nuage électronique sans le heurter sont « décélérés », ce qui se traduit par un changement d'énergie cinétique et est à l'origine d'une autre émission X non spécifique qui constitue le bruit de fond.

Dans les spectres d'énergie « dispersive » de rayons X, l'énergie caractéristique de chaque élément chimique se présente comme un pic gaussien tandis que celle qui n'est pas caractéristique ou « bruit de fond » apparaît comme un gradient incliné.

#### CAS CLINIQUE

Une femme de 33 ans, native de « El Puerto de Santa María », province de Cadix, mariée, a eu cinq grossesses normales avec accouchements eutociques. Cette femme n'a pas d'antécédents personnels ni familiaux notables. Ni elle, ni sa famille ne se rappellent avoir connu un autre membre de la famille avec des lésions cutanées semblables.

Vers l'âge de 5 ans, une série de taches sombres commencent à apparaître aux aisselles, sur les flancs et les grands plis. Après la puberté, les lésions sont de plus en plus manifestes, spécialement sur le cou. A partir de l'âge de 20 ans, l'aspect clinique n'a pas changé. La malade n'a jamais consulté un médecin pour cette affection et est venue à notre consultation pour une folliculite banale des membres inférieurs.

On constate, à l'examen, une série de lésions constituées par des papules jaunâtres, de petites dimensions groupées donnant un aspect réticulé sur les grands plis (les aisselles, l'aine, les fosses



FIG. 1. — Peau hyperélastique avec plis très remarquables avec papules de couleur jaunâtre d'aspect réticulé.



FIG. 2. — Lésions axillaires.

anté-cubitales et les creux poplités) ainsi que sur les flancs et les sillons intermamaires (fig. 1, 2). Sur ces zones la peau est hyperélastique. L'aspect est beaucoup plus manifeste, sur le cou (fig. 1), les flancs et le sillon intermamaire. Sur ces zones la peau est hyperélastique et a une coloration sombre et forme de grandes rides. On peut observer des zones jaunâtres d'aspect réticulé au niveau des muqueuses orales et génitales (fig. 3).

Bien que la malade ne signalait aucune perturbation visuelle, on lui a fait un examen ophtalmologique. Le fond de l'œil montre l'existence de lésions linéaires, semblables à une trame vasculaire, de couleur brun-grisâtre indépendantes de l'axe vasculaire rétinien, disposées de façon plus ou moins radiale et qui partent d'une strie qui entoure de façon incomplète la macule. Ces lésions sont compatibles avec des SA. Grâce à une angiographie à la fluorescéine on a pu confirmer l'altération oculaire (fig. 4).

On a réalisé une exploration générale exhaustive. On n'a trouvé aucune anomalie ni dans l'analyse de sang incluant la calcémie



FIG. 3. — Lésions papuleuses de la lèvre inférieure.

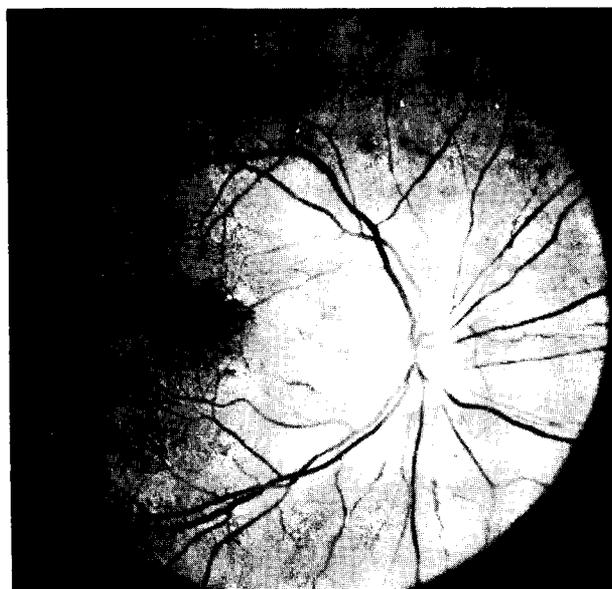


FIG. 4. — Stries angioides sur le fond d'œil.  
Œil gauche.

ni dans les urines. La malade ne présentait aucun symptôme d'affection circulatoire périphérique et le bilan cardiovasculaire était normal.

Une biopsie cutanée a été pratiquée et après coloration par l'hématoxyline-éosine on a trouvé un épiderme normal avec une accumulation de pigment sur les couches inférieures du stratum de Malpighi, ainsi que sur les membranes basales. On peut apprécier de petites altérations lymphatiques et une augmentation occasionnelle de la grosseur des capillaires ainsi qu'un infiltrat mononucléé constitué principalement de lymphocytes, dans le derme papillaire. On observe dans le derme moyen et profond, de nombreuses fibres élastiques grossières et fragmentées à différents niveaux. L'aspect basophile des fibres élastiques est remarquable bien que celles-ci ne se colorent pas habituellement avec l'hématoxyline-éosine. Ce phénomène est dû à l'imbibition calcique. Les fibres collagènes sont normales bien qu'inférieures en nombre. On trouve une discrète infiltration lympho-histiocytaire dans l'hypoderme. Par la coloration pour les fibres élastiques on observe deux types fondamentaux de fibres : quelques-unes d'aspect normal, localisées principalement dans le derme superficiel et d'autres grossières et fragmentées occupent une grande partie du derme moyen et profond. Par la coloration de Von Kossa, spécifique des dépôts de calcium, on apprécie une accumulation de cet élément très évident au niveau des fibres altérées du derme moyen et profond.

On a réalisé une étude de microanalyse au moyen des rayons X (EMMA) au niveau des fibres élastiques altérées avec un système de microanalyse d'énergie « dispersive » de rayons X en utilisant un microscope électronique à balayage Philips 501 ainsi couplé à un système microanalyseur EDAX 711. Les conditions d'analyse s'établirent de la façon suivante :

a — Le choix d'une surface Von Kossa positive.

b — Un voltage de 15 kv va permettre l'identification du Ca et P dans ses orbites KA, ainsi que les autres éléments en évitant les hautes tensions qui entraîneraient une altération dermique dans les coupes. Un « spot site » de 2.000 Å avec S (angle de surface ou « surface angle ») égal à 30° et T (angle de perception ou « tilt angle ») égal à 39°, surface microanalysée 0,064 μ<sup>2</sup> et temps d'analyse 100.

Nous avons suivi la méthode proposée par Utsuyama qui permet une corrélation topographique entre les coupes préparées pour l'étude microanalytique et les techniques histochimiques (7).

Les échantillons ont été fixés dans le formol-alcool pendant 48 heures et ont été introduits dans la paraffine. Des coupes en série de 4 μ ont été montées sur verre alternativement pour la microanalyse et pour la localisation histochimique des dépôts calciques. Le choix de la zone à microanalyser a été établi en comparant chaque coupe et le verre de la coupe choisie a été taillé, déparaffiné, déshydraté, séché à l'air et, sans être coloré, a été monté sur un porte échantillons (« stub ») de graphite et recouvert de charbon pour faciliter leur conductibilité. On a réalisé le procédé avec un Spotterin Polcron E-500. Puisque ce qui intéresse ici c'est la recherche du Ca et P, le matériel qui soutient la coupe doit en être exempt. C'est pour cela que le verre employé a été d'abord soumis à une étude qualitative et semi-quantitative.

Plus tard, après l'identification des pics du spectre, l'application du programme ZAS au moyen d'un microprocesseur Texas, a permis d'obtenir la relation en pourcentage de chacun des éléments existant dans l'aire microanalysée.

## RÉSULTATS

Sur les spectres d'énergie « dispersive » des rayons X on a identifié deux pics gaussiens qui correspondent au Ca (Kev = 3,690 et 4,012) et au P (Kev = 2,013) (fig. 5).

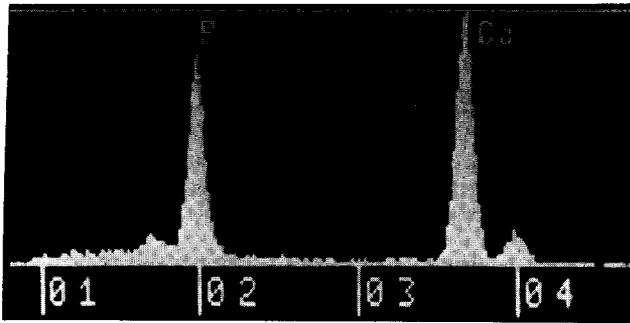


FIG. 5. — Microanalyse des rayons X (EMMA) : graphique obtenu au niveau des fibres élastiques. Il y a une haute concentration de Ca et P. La valeur de Si est pratiquement nulle.

Il y a un petit pic en 1,739 Kev, que nous identifions comme Si, substance présente abondamment dans le verre qui supporte la coupe.

On remarque sur le graphique obtenu la haute concentration de Ca et de P, fait qui ne coïncide pas avec les études antérieures (1). Il faut également remarquer que la

valeur de Si obtenue sur la zone affectée par le dépôt calcaïque est pratiquement nulle.

La relation en pourcentage des éléments adjoints ci-dessus est P = 33,02 p. 100, Ca = 66,97 p. 100 et le rapport Ca/P = 2,03.

#### DISCUSSION

La nature chimique des dépôts calcaires des fibres élastiques (Von Kossa +) correspond à un sel phosphato-calcaïque de rapport Ca/P = 2,03. Il s'agit vraisemblablement d'une apatite carbonatée étant donné que l'hydroxyapatite théorique a une relation stœchiométrique Ca/P = 1,67. Les apatites biologiques sont déficientes en calcium (Ca/P = 1,4-1,6). D'autre part, certains sels sont déficients en phosphates et ceux-ci sont remplacés par des carbonates ou même par des citrates, avec pour résultat une élévation du rapport.

La calcification des fibres élastiques du PXE constitue une singularité sans précédent. Le mécanisme de calcification des fibres élastiques en PXE reste inconnu, principalement la phase de nucléation, même si on a pu incriminer des polyanions organiques.

#### SUMMARY: Pseudo-xanthoma elasticum = X ray microanalysis study.

We present a very typical case of pseudo-xanthoma elasticum (PXE) with very remarkable cutaneous lesions, a great number of angiod streaks and, at the moment, with no involvement of the peripheral vascular system. From a genetic standpoint, we

believe it must be considered as recessive Type I. An X-ray microanalysis was performed showing intense Ca and P deposits in the affected areas as well as complete absence of Si.

#### RÉFÉRENCES

1. Calap J., Mascaro J. M., Alonso J. : Scanning electron microscopic and X-ray microanalysis study of the mineral deposits in pseudoxanthoma elasticum. *Arch. Dermatol.*, 1977, 259, 91-96.
2. Cunliffe W. I. : Disorders of connective tissue. In : Textbook of Dermatology. Rook, Wilkinson et Ebling. 3<sup>e</sup> édition. *Blackwell Scientific publications*, Oxford, 1979, 1641-1644.
3. Degos R. : Pseudo-xanthome élastique. In : *Dermatologie. Flammarion Médecine-Sciences*, Paris, 1973, 727-728d.
4. Martinez-Hernandez A., Huffer W. E. : Pseudoxanthoma elasticum: dermal polyanions and the mineralization of elastic fibers. *Lab. Invest.*, 1974, 31, 181-186.
5. Piérard G. E. : Le pseudo-xanthome élastique. Étude morphologique et biomécanique des formes dominante type I et récessive type I. *Ann. Dermatol. Vénereol.*, 1984, 111, 111-116.
6. Pinnell S., McKusick V. : Heritable disorders of connective tissue with skin changes. In : *Dermatology in General Medicine. Fitzpatrick et al. McGraw-Hill Book Com.* New York, 2nd edition, 1979, 1151-1154.
7. Utsuyama M., Kimula Y. : Application of histological sections to wavelength-dispersive X-ray microanalysis. *J. Electron Microsc. (Tokyo)*, 1980, 29, 199-201.