

LE CAS CLINIQUE DU MOIS

Un syndrome de Sneddon associé à un syndrome de Moskowitz

N. BEL FEKI (1), L. DIEUDONNÉ (2)

RÉSUMÉ : Le syndrome de Sneddon est une vasculopathie rare affectant principalement les artérioles au niveau de la peau et du cerveau et conduisant à leur occlusion. Le syndrome de Sneddon (SS) se définit par l'association d'un livedo permanent, extensif, et d'accidents vasculaires cérébraux de type ischémique. Nous rapportons l'observation d'une patiente âgée de 37 ans aux antécédents de syndrome de Moskowitz, de migraine, de livedo racemosa et de phénomène de Raynaud évoluant depuis 2 ans. Elle se présente avec une aphasie aiguë en rapport avec un accident vasculaire cérébral (AVC) ischémique sylvien. Un bilan étiologique exhaustif de son AVC a conclu à un syndrome de Sneddon. La patiente a été traitée par anti-agrégation plaquettaire et a bénéficié d'une révalidation logopédique avec une évolution favorable. Cette condition est souvent associée à d'autres maladies affectant les petits vaisseaux, comme c'est le cas dans notre observation où l'on relève l'association avec un syndrome de Moskowitz.

MOTS-CLÉS : Accident Vasculaire Cérébral - Syndrome de Sneddon - Livedo racemosa - Syndrome de Moskowitz

INTRODUCTION

Le syndrome de Sneddon est une vasculopathie oblitérante rare, progressive, non inflammatoire atteignant les artérioles de petit et de moyen calibre, d'étiopathogénie encore inconnue et responsable des deux signes cardinaux caractérisant ce syndrome, à savoir un livedo racemosa et des accidents cérébraux ischémiques (1).

OBSERVATION

La patiente âgée de 37 ans, caucasienne, aux antécédents médicaux d'un syndrome de Moskowitz en rapport avec un déficit en ADAMTS 13, traité par plasmaphérèse, corticothérapie et rituximab, et d'une migraine, traitée par propranolol et sumatriptan, est admise pour une aphasie de Broca d'apparition brutale sans déficit moteur associé. L'examen trouve un livedo de type racemosa au niveau des 4 membres et des lombes (figure 1A, B), un acrosyndrome de type phénomène de Raynaud touchant les mains et les pieds évoluant depuis 2 ans, une hyperréflexie des 4 membres, un réflexe cutané plantaire en extension bilatéral sans signes de

A CASE OF SNEDDON'S SYNDROME ASSOCIATED WITH MOSKOWITZ'S SYNDROME

SUMMARY : Sneddon's syndrome is a rare vascular disease affecting mainly skin and brain arterioles leading to their occlusion. The two main features of this syndrome are livedo racemosa and ischemic stroke. Here, we describe the case of a 37-year-old woman with a past medical history of Moskowitz's syndrome and migraine, and a 2-year history of livedo racemosa and Raynaud's phenomenon. She presented with acute aphasia related to cortical ischemic stroke. Extensive diagnostic workup allowed to diagnose a Sneddon's syndrome. Her symptoms improved on a platelet aggregation inhibitor (aspirin), and speech therapy. This condition can be associated with other disorders affecting small vessels such as illustrated in this case with Moskowitz's syndrome.

KEYWORDS : Stroke - Sneddon's syndrome - Livedo racemosa - Moskowitz's syndrome

latéralisation, une aphasie de Broca. La pression artérielle est à 140/90 mmHg au niveau des deux bras et le pouls est régulier à 100 bpm.

Le bilan biologique montre un hémogramme normal (hémoglobine 14 g/dl, hématocrite 47%, plaquettes 254.000/mm³, globules blancs 5.700/mm³), une vitesse de sédimentation à 13 mm à la première heure, un bilan d'hémostase normal (TQ 88%, TCA 37 sec), une fonction rénale et des tests hépatiques normaux, LDH normales à 157 U/l. Le frottis sanguin ne montre pas de schizocytes, ni de drépanocytes. Le taux d'haptoglobine ainsi que l'électrophorèse des protéines sériques sont normaux. Le bilan lipidique montre un taux de cholestérol total à 1,34 g/l, triglycérides à 2,9 g/l, HDL-c à 0,55 g/l et un LDL-c à 1,2 g/l. La glycémie à jeun est à 0,9 g/l et le taux d'HbA_{1c} à 5%.

La résonance magnétique cérébrale révèle un accident vasculaire cérébral (AVC) ischémique cortical sylvien gauche aigu avec hypersignal sur les séquences de diffusion et des lésions hyperintenses punctiformes de la substance blanche (fig. 2A, B). L'angiographie cérébrale des quatre axes artériels est normale.

Dans le cadre du bilan étiologique d'un AVC ischémique, on pratique une échographie transoesophagienne laquelle permet d'éliminer une cardiopathie emboligène, un doppler des vaisseaux du cou qui ne montre pas d'athéromasie, ni de dissection ou de sténose carotidienne ainsi qu'un holter rythmique de 24 heures qui ne décèle aucun trouble du rythme.

(1) Assistant, (2) Neurologue, Service de Neurologie, Centre Hospitalier du Bois de l'Abbaye et de Hesbaye, Seraing.

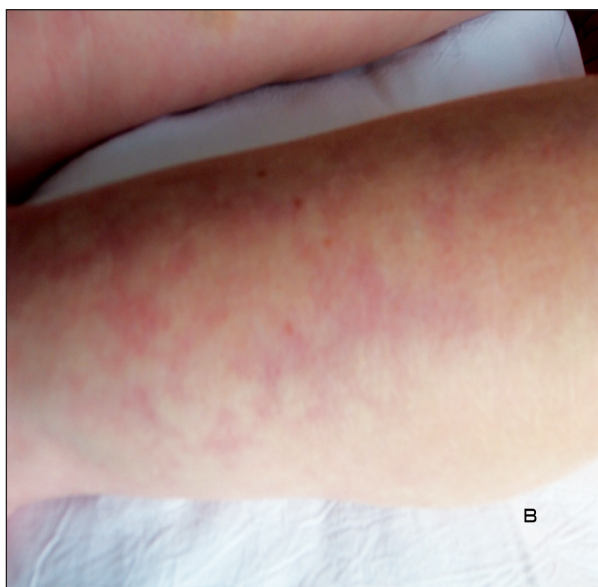


Figure 1 A, 1 B. Livédo racémosa au niveau des membres.

Devant le jeune âge de la patiente, un bilan de thrombophilie constitutionnelle, comprenant un dosage des protéines C, S, et de l'antithrombine ainsi que la recherche d'une résistance à la protéine C activée en rapport avec la mutation du facteur V de Leiden, est réalisé et s'avère normal. L'homocystéinémie est normale. Le bilan immunologique comprenant des anticorps antinucléaires, des anticorps antiphospholipides (contrôlés à 12 semaines), des anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires, le dosage des fractions du complément (C3, C4 et CH50) et la recherche d'une cryoglobulinémie sont négatifs. Les sérologies virales VHC, HIV, CMV, VZV éliminent une vascularite d'origine infectieuse.

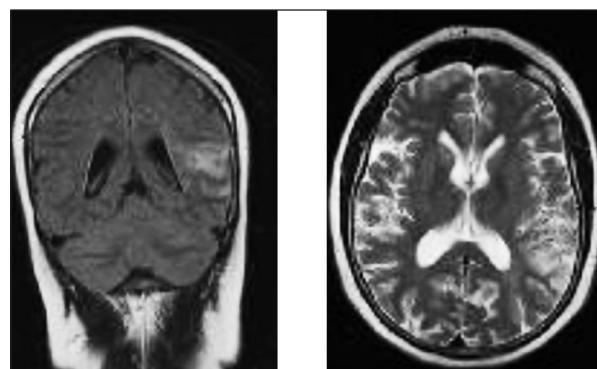


Figure 2 A, B. Accident vasculaire cérébral ischémique sylvien gauche constitué et lésions hyperintenses punctiformes de la substance blanche.

Le diagnostic d'un syndrome de Sneddon est retenu devant l'association d'un livedo racemosa et d'un AVC ischémique. Une biopsie cutanée à la recherche d'une vasculopathie du derme profond est strictement normale.

La patiente est traitée par aspirine à la dose de 160 mg 1 fois par jour et par des séances de logopédie. L'évolution est favorable avec une récupération de la parole et absence de récurrences d'accidents cérébraux. Le recul actuel est de 14 mois.

DISCUSSION

Le syndrome de Sneddon (SS) se définit par l'association d'un livedo permanent, extensif et des AVC ischémiques. Cette association décrite initialement par Champion et Rook en 1960, a été authentifiée par Sneddon en 1965 par le rapport de 6 observations (1). Il s'agit d'une affection rare avec une incidence de 4 cas/million d'habitants/an (2). On estime qu'elle surviendrait chez 1 patient/2.000 victimes d'AVC (3). Le sex-ratio homme/femme varie de 1/3 à 1/6 selon les études (4-6). L'âge moyen au moment du diagnostic est variable, le plus souvent entre 30 et 50 ans, alors que les premiers symptômes sont généralement présents depuis de nombreuses années (7). Nous présentons ici le cas d'une jeune patiente de 37 ans ayant des manifestations cutanées à type de livedo racemosa et un phénomène de Raynaud évoluant depuis 2 ans précédant la survenue d'un AVC ischémique. Le livedo, signe cardinal au cours du SS, est défini par une érythrocyanose d'origine vasculaire reflétant de la stase sanguine dans les plexus veineux, secondaire à une perturbation vasomotrice dermohypodermique. Pareillement, le phénomène de Raynaud, acrosyndrome paroxystique secondaire à des troubles vasomoteurs touchant essentiellement

les mains, fait partie des manifestations pouvant précéder de plusieurs années le diagnostic de SS (10). L'atteinte neurologique, très polymorphe, demeure dominée par les accidents ischémiques cérébraux dont la répétition peut mener à la démence vasculaire (13) et par la migraine. Rapportée dans la moitié des cas, elle peut également précéder le diagnostic (14). D'autres manifestations, non retrouvées dans notre observation, ont été rapportées telles qu'une hypertension artérielle, une atteinte valvulaire mitrale, une occlusion de l'artère ou de la veine centrale de la rétine, une ophtalmoplégie internucléaire et une paralysie du nerf oculomoteur (24). Le SS demeure un diagnostic d'élimination imposant l'exclusion de causes plus fréquentes, à savoir une cardiopathie emboligène, un AVC d'origine athérothrombotique. Dans notre cas, ceci a été éliminé devant un bilan neurovasculaire négatif et l'absence de facteurs de risque cardiovasculaire majeurs tels qu'un diabète, une hyperlipémie ou une hyperhomocystéinémie. Le bilan de thrombophilie constitutionnelle était normal et l'anamnèse éliminait un AVC d'origine toxique estimée par l'Organisation Mondiale de la Santé à 6% (8). Outre le SS, le livedo racemosa et l'AVC ischémique peuvent se réunir dans plusieurs autres affections (9) dont les plus importantes restent le lupus érythémateux disséminé (LED) (avec ou sans anticorps antiphospholipides), le syndrome des antiphospholipides (SAPL), et la thrombocytemie essentielle. Dans notre cas, l'absence d'événements obstétricaux et thrombotiques et la négativité des anticorps antiphospholipides, contrôlés à 12 semaines d'intervalle, écartaient le diagnostic de SAPL. La normalité de l'hémogramme éliminait une thrombocytemie essentielle. L'absence de signes cutanés à type de rash malaire et photosensibilité, articulaires ou biologiques suggestifs tels qu'une leucopénie, une anémie hémolytique, une protéinurie ou des anticorps antinucléaires ou anti-DNA écartait l'éventualité d'un lupus érythémateux disséminé. Par ailleurs, il n'y avait pas d'arguments cliniques ou biologiques en faveur d'une poussée de syndrome de Moskowitz. Il s'agissait donc, *a priori*, d'une association rare entre deux pathologies d'étiopathogénie non encore bien élucidée, responsables d'une artériopathie occlusive des artérioles de moyen et petit calibre. A notre connaissance, cette association n'a été précédemment rapportée que dans un seul cas par Meyer et al (11); il s'agissait d'une patiente de 50 ans chez qui le diagnostic de syndrome de Moskowitz avait été retenu 11 ans

auparavant devant l'association de thrombopénie et de troubles neurologiques à type de coma en rapport avec une hémorragie cérébrale ayant bien évolué après séances de plasmaphérèse, corticothérapie et héparinothérapie. Elle avait développé un livedo au niveau des membres inférieurs et des troubles cognitifs d'installation progressive. La résonance magnétique montrait de multiples lésions de petites taille en hypersignal, de siège sous cortical. Le traitement associa une corticothérapie à du cyclophosphamide, avec bonne évolution.

L'imagerie par résonance magnétique objective habituellement une association de lésions ischémiques corticales et des lésions punctiformes de la substance blanche, assez évocatrice du SS (15) comme c'est le cas ici. De même que son étiopathogénie et sa nosologie, les critères permettant le diagnostic positif du SS restent difficiles à préciser et ne font pas l'unanimité. Il n'existe pas, à ce jour, un critère spécifique du SS (16). La valeur de la biopsie cutanée dans le diagnostic du SS demeure incertaine et les avis à son égard sont partagés. Certains auteurs n'ont pas retrouvé d'anomalies histologiques spécifiques (17-20) alors que d'autres ont conclu à la valeur positive de la biopsie cutanée (21, 22). Dans notre cas, la biopsie pratiquée n'a pas été contributive, ce qui n'élimine pas le diagnostic de SS (23). La rentabilité de la biopsie est opérateur-dépendant. En effet, la biopsie cutanée doit être effectuée au centre d'une maille et non sur le réseau érythémato-violacé (10). De plus, la sensibilité d'une biopsie augmente avec le nombre de gestes effectués et l'épaisseur du fragment prélevé. Ainsi, cette sensibilité passe de 27% lors d'une seule biopsie à 53% avec deux biopsies, puis 80% si trois sont pratiquées (22). L'histologie retrouve habituellement une prolifération sous-endothéliale faite de cellules myofibroblastiques et une obstruction de l'artère par des cellules inflammatoires mononuclées, évoluant progressivement vers une fibro-atrophie pariétale (10).

En l'absence de recommandations concernant le traitement du SS, nous avons choisi de traiter la patiente par aspirine et d'insister sur la prévention des autres facteurs de risque cardiovasculaire. Certains auteurs, se basant sur l'étiopathogénie du SAPL, recommandent d'emblée une anticoagulation orale au long cours en cas d'accident ischémique alors d'autres prescrivent de l'aspirine en l'absence d'anticorps anti phospholipides (25). Francès et

al. ont rapporté l'efficacité des anticoagulants dans la réduction du risque de récurrence d'accident ischémique par rapport aux patients traités par aspirine (18). L'utilisation d'immunosuppresseurs n'est pas efficace dans le SS (26).

CONCLUSION

La survenue d'un accident vasculaire ischémique cérébral chez le sujet jeune en présence d'un livedo racemosa doit faire évoquer le diagnostic de syndrome de Sneddon. Cette entité rare, de nosologie non encore élucidée, ne dispose pas encore de traitement à visée étiopathogénique et la prise en charge, à l'heure actuelle, repose sur une antiagrégation plaquettaire ou une anticoagulation avec une prise en charge des facteurs de risque cardiovasculaire. La particularité de notre observation demeure dans l'association du syndrome de Moskowitz à un syndrome de Sneddon. Cette autre microangiopathie, rare elle aussi, mais dont le mécanisme connu est auto-immun, est à prédominance féminine et touche les tranches d'âge de 30-50 ans. D'autres études sont indispensables afin de conclure quant à la nature de l'association entre ces deux pathologies.

BIBLIOGRAPHIE

1. Sneddon IB.— Cerebrovascular lesions and livedo reticularis. *Br J Dermatol*, 1965, **77**, 180-185.
2. Zelger B, Sepp N, Schmid KW, et al.— Life history of cutaneous vascular lesions in Sneddon's syndrome. *Hum Pathol*, 1992, **23**, 668-675.
3. Legierse CM, Canninga-Van Dijk MR, Bruijnzeel-koomen CA, et al.— Sneddon syndrome and the diagnostic value of skin biopsies – Three young patients with intracerebral lesions and livedo racemosa. *Eur J Dermatol*, 2008, **18**, 322-328.
4. Francès C, Le Tonqueze M, Salohzin KV, et al.— Prevalence of anti-endothelial cell antibodies in patients with Sneddon's syndrome. *J Am Acad Dermatol*, 1995, **33**, 64-68.
5. Kalashnikova LA, Nasonov EL, Borisenko VV, et al.— Sneddon's syndrome: cardiac pathology and antiphospholipid antibodies. *Clin Exp Rheumatol*, 1991, **9**, 357-361.
6. Zelger B, Sepp N, Stockhammer G, et al.— Sneddon's syndrome. A long-term follow-up of 21 patients. *Arch Dermatol*, 1993, **129**, 437-447.
7. Mascarenhas R, Santo G, Goncalo M, et al.— Familial Sneddon's syndrome. *Eur J Dermatol*, 2003, **13**, 283-287.
8. WHO expert committee on drug dependence. Sixteenth Report. *World Health Organ Tech Rep Ser*, 1969, **407**, 1-28.
9. Kraemer M, Linden D, Berlitz P.— The spectrum of differential diagnosis in neurological patients with livedo reticularis and livedo racemosa. A literature review. *J Neurol*, 2005, **252**, 1155-1166.
10. El Benay J, Hsaini Y, Zoobo T, et al.— Le syndrome de Sneddon. *Presse Med*, 2013, **42**, 138-144.
11. Meyer O, Worm M, Kiesewetter H, et al.— Autoimmune thrombocytopenia in two patients with Sneddon's syndrome. *Thromb Haemost*, 2007, **98**, 1368-1370.
12. Maamar M, Rahmani M, Aidi S, et al.— Sneddon's syndrome : 15 cases with cerebral angiography. *Rev Neurol*, 2007, **163**, 809-816.
13. Wohlrab J, Francès C, Sullivan KE.— Strange symptoms in Sneddon's syndrome. *Clin Immunol*, 2006, **119**, 13-15.
14. Akbal A, Kurtaran A, Selçuk B, et al.— A rarely seen syndrome in rehabilitation of hemiplegia : antiphospholipid anti- body-negative Sneddon's syndrome. *Rheumatol Int*, 2010, **30**, 1489-1491.
15. Stockhammer G, Felber SR, Zelger B, et al.— Sneddon's syndrome : diagnosis by skin biopsy and MRI in 17 patients. *Stroke*, 1993, **24**, 685-690.
16. Caldas CA, De Carvalho JF.— Primary antiphospholipid syndrome with and without Sneddon's syndrome. *Rheumatol Int*, 2011, **31**, 197-200.
17. Schulze-Lohoff E, Krapf F, Bleil L, et al.— IgM-containing immune complexes and antiphospholipid antibodies in patients with Sneddon's syndrome. *Rheumatol Int*, 1989, **9**, 43-48.
18. Francès C, Piette JC.— The mystery of Sneddon syndrome: relationship with antiphospholipid syndrome and systemic lupus erythematosus. *J Autoimmun*, 2000, **15**, 139-143.
19. Bolayir E, Yilmaz A, Kugu N, et al.— Sneddon's syndrome : clinical and laboratory analysis of 10 cases. *Acta Med Okayama*, 2004, **58**, 59-65.
20. Rebollo M, Val JF, Garijo F, et al.— Livedo reticularis and cerebrovascular lesions (Sneddon's syndrome): clinical, radiological and pathological features in eight cases. *Brain*, 1983, **106**, 965-979.
21. Sepp N, Zelger B, Schuler G, et al.— Sneddon's syndrome. An inflammatory disorder of small arteries followed by smooth muscle proliferation. Immunohistochemical and ultrastructural evidence. *Am J Surg Pathol*, 1995, **19**, 448-453.
22. Wohlrab J, Fischer M, Wolter M, et al.— Diagnostic impact and sensitivity of skin biopsies in Sneddon's syndrome. A report of 15 cases. *Br J Dermatol*, 2001, **145**, 285-288.
23. Francès C, Papo T, Wechsler B, et al.— Sneddon syndrome with or without antiphospholipid antibodies. A comparative study in 46 patients. *Medicine*, 1999, **78**, 209-219.
24. Wu S, Xu Z, Liang H.— Sneddon's syndrome: a comprehensive review of the literature. *Orphanet J Rare Dis*, 2014, **9**, 768.
25. Khamashta MA, Cuadrado MJ, Mujic F, et al.— The management of thrombosis in the antiphospholipid-antibody syndrome. *N Engl J Med*, 1995, **332**, 993-997.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Dr L. Dieudonné, Service de Neurologie, Centre Hospitalier Bois de l'Abbaye, 4100 Seraing, Belgique. Email : l.dieudonne@chbah.be