

Cas clinique et revue de la littérature

Syndrome APECED et lichen plan atrophique : un cas

Emmanuel Masson Regnault^{1,*}, Sylvain Catros¹, Vincent Sibaud², Franck Boralévi², Sébastien Lepreux³, Jean-Christophe Fricain¹

¹ UFR d'odontologie, université Victor Segalen Bordeaux, Pôle d'odontologie et santé buccale, hôpital Pellegrin, CHU de Bordeaux, France

² Service de dermatologie, hôpital Saint-André, CHU de Bordeaux, France

³ Service d'anatomie pathologique, hôpital Pellegrin, CHU de Bordeaux, France

(Reçu le 15 novembre 2015, accepté le 30 novembre 2015)

Mots clés :
APECED / lichen plan
atrophique / candidose

Résumé – Introduction : Le syndrome APECED (Autoimmune Polyendocrinopathy Candidiasis Ectodermal Dystrophy) est une maladie autosomique récessive caractérisée par l'association d'une atteinte endocrinienne auto-immune, d'une candidose cutanéomuqueuse et d'une atteinte des tissus ectodermiques. **Observation :** Le cas d'un patient de 19 ans atteint d'un syndrome APECED est rapporté. Les signes retrouvés étaient une maladie d'Addison, une kératopathie et une alopecie. Le diagnostic de candidose cutanéomuqueuse a été plusieurs fois porté mais jamais formellement prouvé chez ce patient. Un lichen plan atrophique a été diagnostiqué cliniquement et histologiquement sur la muqueuse buccale. Il a été traité par clobétasol topique. **Discussion :** L'apparition d'un lichen plan est inhabituelle dans ce syndrome. La question du caractère fortuit ou non du lichen et de la confusion diagnostique avec une candidose est posée. **Conclusion :** Les praticiens spécialistes de la cavité orale devraient connaître cette dystrophie muqueuse car elle peut être associée à des manifestations orales plus communes comme le lichen plan ou la candidose orale.

Key words:
APECED / oral lichen
planus / candidiasis

Abstract – Introduction: Autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy (APECED) is an autosomal recessive disease defined by two of the following conditions: hypoparathyroidism, adrenocortical failure and chronic mucocutaneous candidiasis. Other autoimmune disorders may be associated with it. Chronic candidiasis is usually the first and most common aspect of the syndrome. **Case report:** We report the case of a 19-year-old man whose clinical manifestations of APECED comprised adrenocortical failure, keratopathy and alopecia. Chronic candidiasis was previously clinically suspected, but never demonstrated with mucocutaneous scraping and cultures. APECED status was confirmed after identification of a mutation in the AIRE gene. In the oral mucosa, atrophic and erosive lesions were observed, which were compatible with oral lichen planus. This was histologically confirmed. **Discussion:** The finding of oral lichen planus in an APECED patient is unusual, and it poses the question of the occurrence of misdiagnosis of candidiasis in some cases of APECED, which could be due to the lack of histological examinations of these lesions. **Conclusion:** Dentists should be aware of this dystrophy, as oral manifestations are not specific but can be related to more common oral diseases such as oral lichen planus or candidiasis.

Introduction

Le syndrome APECED (OMIM 240300) aussi appelé polyendocrinopathie de type 1 (PEA 1) est une pathologie auto-immune, de transmission autosomique récessive, liée à une mutation d'un gène régulateur de l'auto-immunité sur le chromosome 21. Il se caractérise par la triade de Whitaker [1] : candidose cutanéomuqueuse chronique, hypoparathyroïdie et

insuffisance surrénalienne auto-immune [2, 3]. La prévalence est variable selon la zone géographique (1/25 000 à 1/80 000). Ce syndrome associe une polyendocrinopathie (hypoparathyroïdie, hypocorticisme, atteinte des cellules gastriques pariétales, anomalie des gonades), une candidose chronique cutanéomuqueuse, une dystrophie de l'émail dentaire et des ongles, ainsi qu'une alopecie et une kératopathie [4]. Le revêtement cutané (visage, mains) ainsi que les ongles sont

* Correspondance : emmanuelmr@hotmail.fr

également touchés [4, 5]. En cas d'atteinte d'un des membres d'une même fratrie, un seul signe est nécessaire pour le diagnostic. Les présentations cliniques sont nombreuses : candidose cutanéomuqueuse, insuffisance surrénalienne, hypothyroïdie, hypoparathyroïdie, diabète insulino-dépendant, alopecie, malabsorption intestinale, vitiligo, hypoplasie de l'émail dentaire [4, 6, 7]. Le diagnostic de syndrome APECED peut être posé devant l'association de deux de ces trois signes. La candidose chronique est très souvent le premier signe du syndrome dans l'enfance et apparaît toujours avant 30 ans. L'originalité du cas présenté repose sur la présence d'un lichen plan endobuccal dont le lien avec le syndrome APECED est discuté.

Observation

Le cas clinique rapporté était celui d'un jeune homme de 19 ans, dont le diagnostic de syndrome APECED avait été posé en 1999 par le service d'endocrinologie pédiatrique du CHU de Bordeaux. Il concernait un jeune homme de 19 ans dont l'histoire de la maladie avait révélé la présence d'un muguet buccal diagnostiqué à l'âge de 5 ans. Une hospitalisation à l'âge de 12 ans avait permis d'évoquer un syndrome APECED devant l'existence d'une candidose chronique, d'une onychodystrophie et d'une hyponatrémie associée à une insuffisance surrénalienne. L'exploration génétique avait mis en évidence une délétion homozygote de 13 paires de bases sur l'exon 8 du gène AIRE, ce qui corroborait le diagnostic de syndrome APECED. L'évolution du syndrome avait montré une aggravation de l'insuffisance surrénalienne traitée par fludrocortisone (50 µg, 2/J) et hydrocortisone (20 mg/J). Sur le plan dermatologique, le patient avait présenté des lésions diagnostiquées cliniquement par les endocrinologues comme des candidoses fluctuantes dans le temps, malgré le traitement continu par kétoconazole (1 cp/J). À l'âge de 14 ans, le patient avait consulté en dermatologie où une biopsie cutanée avait été réalisée et avait révélé un lichen plan. Depuis un an environ, les lésions cutanées en rapport avec la candidose semblaient avoir disparu. Le patient avait été vu à quatre reprises à six mois d'intervalle à l'âge de 18 et 19 ans à la consultation buccale. Il présentait des ulcérations labiales, une kératose linguale et rétro-commissurale, une pigmentation rubis du bord vermillon des lèvres et de la muqueuse buccale. De plus, la langue avait un aspect très atrophié et par plage kératinisée. Le diagnostic de candidose était écarté devant l'aspect clinique évocateur de lichen plan (Figs. 1, 2, 3). Une biopsie avait été réalisée. Elle révélait un épithélium kératinisé, aminci, reposant sur un chorion envahi par un infiltrat lympho-plasmocytaire modéré, en bande sous la membrane basale (Fig. 4). La coloration de Grocott ne mettait pas en évidence d'infection



Fig. 1. Chéilite, ulcération labiale supérieure, kératose rétro-commissurale et pigmentation labiale évocatrices d'un lichen plan actif.
Fig. 1. Cheilitis, ulcer of the upper lip, keratosis of the labial commissure and labial pigmentation suggesting an active form of oral lichen planus.



Fig. 2. Aspect atrophique de la langue associé à une kératose en nappe dans la région paramédiane gauche.
Fig. 2. Atrophic aspect of the tongue associated to a wide keratosis of the left paramedian area.

fongique (Fig. 5). L'observation histopathologique était compatible avec le diagnostic clinique de lichen plan.

Le traitement avait consisté en l'application de clobétasol en crème deux fois par jour durant huit semaines, permettant une amélioration significative des lésions.



Fig. 3. Kératose, pigmentation et atrophie rétrocommissurale.
Fig. 3. Keratosis and atrophy of the retrocommissural area.

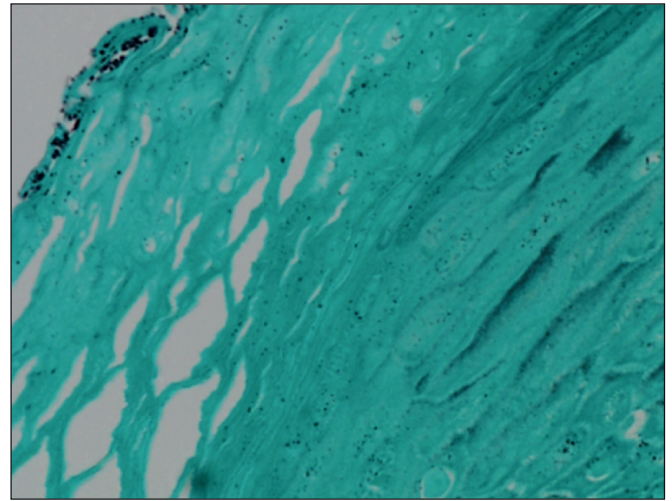


Fig. 5. Coloration de Grocott ; Gx20. Aucune infection fongique n'est visible.
Fig. 5. Grocott staining, x20. No candidiasis is discernible.

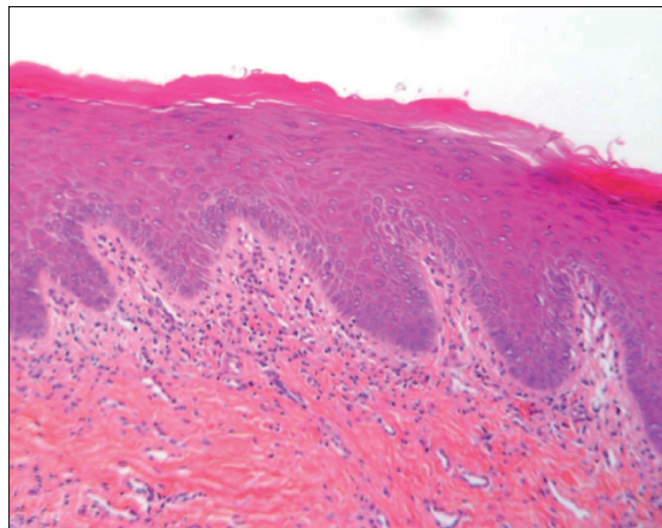


Fig. 4. Coloration HES ; Gx20. Épithélium aminci, orthokératinisé avec un infiltrat lympho-plasmocytaire modéré dans le tissu conjonctif sous-jacent.
Fig. 4. HES staining, x20. Thin orthokeratinized epithelium with a moderate lymphoplasmocitory infiltrate in the underlying conjonctive tissue.

Discussion

Le syndrome APECED est une maladie rare, de transmission autosomique récessive, lié à une mutation du gène AIRE, localisé en 21q22.3 [2]. Ce gène code pour la protéine AIRE 1, facteur de transcription [8], qui joue un rôle sur la tolérance centrale thymique du soi et en périphérie sur la régulation de

l'activation des lymphocytes T par des cellules dendritiques [2, 9]. Le diagnostic du syndrome APECED a été confirmé dans le cas décrit par la mutation du gène AIRE qui a été recherché devant les signes cliniques évocateurs du syndrome, notamment une candidose chronique cutanéomuqueuse. En revanche, l'apparition de lésion de lichen plan buccal connue dans les post-thymectomies [11, 12] n'est pas associée au syndrome APECED.

La candidose cutanéomuqueuse est un signe majeur du syndrome APECED. Elle est souvent la première manifestation de la maladie dans l'enfance et peut persister tout au long de l'existence du malade [4, 5]. Les formes cliniques retrouvées peuvent varier d'une simple chéilite angulaire à une atteinte très inflammatoire atrophique ou hyperplasique. Kisand et al. évoquent que l'auto-immunité dans le syndrome d'APECED cible les composants immunitaires acquis impliqués dans la protection de la muqueuse buccale face au *Candida albicans* [13]. Ryan et al. ont montré une hyperactivité des cellules dendritiques immatures pouvant jouer un rôle dans le développement des candidoses cutanéomuqueuses chroniques [14]. Cette forme chronique a des aspects de leucoplasie et pourrait parfois se transformer en carcinome épidermoïde [14-16]. Dans les différentes études, le diagnostic de candidose orale n'était pas fait sur biopsie mais sur prélèvement des lésions par frottis ou par bain de bouche. Les lésions décrites comme candidoses buccales dans le syndrome APECED pourraient chez quelques patients être des lésions inflammatoires de type lichen plan avec une surinfection mycosique. Cette hypothèse expliquerait aussi les résistances décrites avec les antifongiques au long court [18] du fait de la persistance des lésions de lichen plan. L'autre hypothèse est la confusion d'un lichen plan avec une

candidose chronique comme cela semble être le cas chez notre patient où le diagnostic de lichen a été confirmé par l'examen anatomopathologique de biopsies muqueuse et cutanée. La coloration de Grocott des échantillons n'a pas retrouvé de filaments de *Candida albicans*, ce qui signe l'absence d'infection fongique sur les biopsies. Un autre cas de syndrome d'APECED avec un lichen plan de la muqueuse buccale confirmé par l'analyse histologique et documenté avec une photo de la lésion a été rapporté [19]. Le lichen plan buccal est une maladie inflammatoire chronique caractérisée par la destruction des cellules basales de l'épithélium buccal par les cellules de Langerhans, les macrophages et les lymphocytes T [20]. L'absence de destruction des lymphocytes T autoréactifs due à la mutation du gène AIRE pourrait expliquer en partie le rapport entre le lichen plan et le syndrome APECED. Le lichen plan pourrait être une manifestation méconnue du syndrome d'APECED. Dans la pratique médicale, l'atteinte de la muqueuse buccale est souvent prise par excès pour une infection à *Candida albicans* motivant un traitement antifongique presque systématique. Dans notre pratique clinique, beaucoup de patients consultent pour des symptômes buccaux persistant après traitement antifongique.

Un autre argument pour accréditer la thèse du lien entre le syndrome APECED et le lichen plan est la présentation clinique du lichen chez notre patient. L'âge et le sexe du patient ne correspondent pas aux données épidémiologiques admises sur la prévalence du lichen plan oral (l'incidence est plus élevée chez les femmes et l'âge moyen d'apparition est de 50 ans) [21]. De plus la forme clinique observée (leucoplasiforme et atrophique) correspond à un lichen plan ancien. Tous ces arguments évoquent un lien entre le syndrome APECED et le lichen plan qui pourrait être une réaction lichénoïde. Les réactions lichénoïdes sont similaires au lichen plan sur le plan clinique et histologique mais se caractérisent contrairement au lichen plan idiopathique par la présence d'un facteur favorisant [22] qui pourrait être ici la mutation du gène AIRE.

Un autre point à considérer concerne l'apparition des carcinomes épidermoïdes de la muqueuse buccale chez les patients atteints d'un syndrome APECED. La fréquence est de 10 % avec un âge moyen de 35 ans dans certaines séries [16]. Le jeune âge et la fréquence élevée des carcinomes épidermoïdes suggèrent un lien avec le syndrome APECED qui pourrait être la présence de lésions de lichénoïdes.

Conclusion

Le syndrome d'APECED est une pathologie rare. Le signe clinique le plus fréquemment rapporté est l'apparition de candidoses cutanéomuqueuses dans l'enfance. Le cas présenté suggère que la prévalence des lésions de lichen plan avec une surinfection mycosique est sous-estimée ou qu'il existe une confusion diagnostique entre candidose et lichen plan. Des arguments physiopathologiques et cliniques suggèrent un lien

entre le syndrome APECED et le lichen plan. Une analyse histologique systématique des lésions buccales permettrait de distinguer les lésions lichénoïdes et les candidoses et d'adapter la conduite à tenir.

Conflits d'intérêt : aucun

Références

- Whitaker J, Landing BH, Esselborn VM, Williams RR. The syndrome of familial juvenile hypoadrenocorticism, hypoparathyroidism and superficial moniliasis. *J Clin Endocrinol Metab* 1956;16:1374-1387.
- Proust-Lemoine E, Wémeau J-L. Syndrome Apeced ou polyendocrinopathie auto-immune de type 1. *Presse Médicale* 2008;37:1158-1171.
- Proust-Lemoine E, Saugier-veber P, Wémeau J-L. Polyglandular Autoimmune Syndrome Type I. *Presse Médicale* 2012;41:e651-662.
- Ahonen P, Myllärniemi S, Sipilä I, Perheentupa J. Clinical variation of Autoimmune Polyendocrinopathy-Candidiasis-Ectodermal Dystrophy (APECED) in a series of 68 patients. *N Engl J Med* 1990;322:1829-1836.
- Collins SM, Dominguez M, Ilmarinen T, Costigan C, Irvine A. Dermatological manifestations of autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy syndrome. *Br J Dermatol* 2006;154:1088-1093.
- Pavlič A, Waltimo-Sirén J. Clinical and microstructural aberrations of enamel of deciduous and permanent teeth in patients with autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy. *Arch Oral Biol* 2009;54:424-431.
- Perheentupa J. Autoimmune Polyendocrinopathy-Candidiasis-Ectodermal Dystrophy. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:2843-2850.
- Gibson TJ, Ramu C, Gemünd C, Aasland R. The APECED polyglandular autoimmune syndrome protein, AIRE-1, contains the SAND domain and is probably a transcription factor. *Trends Biochem Sci* 1998;23:242-244.
- Lovewell TRJ, McDonagh AJ, Messenger AG, Azzouz M, Tazi-Ahnini R. The AIRE -230Y Polymorphism Affects AIRE Transcriptional Activity: Potential Influence on AIRE Function in the Thymus. *PLoS One* 2015;10:e0127476.
- Puissant B. Fonction thymique et auto-immunité. *Rev Médecine Interne* 2004;25:562-572.
- Hayashi A, Shiono H, Okumura M. Thymoma accompanied by lichen planus. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2008;7:347-348.
- Miyagaki T, Sugaya M, Miyamoto A, Nagata M, Ichimura Y, Mitsui H. Oral erosive lichen planus associated with thymoma treated with etretinate. *Australas J Dermatol* 2013;54:e25-27.
- Kisand K, Bøe Wolff AS, Podkrajšek KT, Tserel L, Link M, Kisand KV, et al. Chronic mucocutaneous candidiasis in APECED or thymoma patients correlates with autoimmunity to Th17-associated cytokines. *J Exp Med* 2010;207:299-308.
- Ryan KR, Hong M, Arkwright PD, Gennery AR, Costigan C, Dominguez M, et al. Impaired dendritic cell maturation and

- cytokine production in patients with chronic mucocutaneous candidiasis with or without APECED. *Clin Exp Immunol* 2008;154:406-414.
15. Sittheeque MAM, Samaranayake LP. Chronic hyperplastic candidosis/candidiasis (candidal leukoplakia). *Crit Rev Oral Biol Med* 2003;14:253-267.
 16. Rautemaa R, Hietanen J, Niissalo S, Pirinen S, Perheentupa J. Oral and oesophageal squamous cell carcinoma – A complication or component of autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy (APECED, APS-I). *Oral Oncol* 2007;43:607-613.
 17. Böckle BC, Wilhelm M, Müller H, Götsch C, Sepp NT. Oral mucous squamous cell carcinoma-an anticipated consequence of autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy (APECED). *J Am Acad Dermatol* 2010;62:864-868.
 18. Rautemaa R, Richardson M, Pfaller MA, Perheentupa J, Saxén H. Activity of amphotericin B, anidulafungin, caspofungin, micafungin, posaconazole, and voriconazole against *Candida albicans* with decreased susceptibility to fluconazole from APECED patients on long-term azole treatment of chronic mucocutaneous candidiasis. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2008;62:182-185.
 19. Davido M, Stefano F, Lucio LR, Elvira R, Lorenzo LM. Polyglandular autoimmune syndrome type II associated with oral lichen planus. *Int J Dermatol* 2002;41:244-246.
 20. Maehara T, Moriyama M, Kawano S, Hayashida J-N, Furukawa S, Ohta M, et al. Cytokine profiles contribute to understanding the pathogenic difference between good syndrome and oral lichen planus: two case reports and literature review. *Medicine (Baltimore)* 2015;94:e704.
 21. Schlosser BJ. Lichen planus and lichenoid reactions of the oral mucosa. *Dermatol Ther* 2010;23:251-267.
 22. Kamath VV, Setlur K, Yerlagudha K. Oral Lichenoid Lesions - A Review and Update. *Indian J Dermatol* 2015;60:102.