

LE CAS CLINIQUE DU MOIS

Diagnostic difficile d'une maladie d'Erdheim Chester révélée par un diabète insipide central

W. ALAYA (1), B. ZANTOUR (2), W. BEN SALEM (1), W. CHEBBI (2), H.-M. SFAR (3)

RÉSUMÉ : La maladie d'Erdheim Chester est une forme rare d'histiocytose non langerhansienne. Par sa rareté et son tableau clinique peu spécifique, son diagnostic est souvent retardé. Nous rapportons le cas d'une patiente âgée de 50 ans ayant une maladie d'Erdheim Chester révélée par un diabète insipide central avec épaissement de la tige pituitaire à l'IRM cérébrale et insuffisance gonadotrope associée. Cette maladie a été suspectée devant l'association d'autres atteintes systémiques évocatrices : des lésions cutanées à type de xanthélasmas sus-palpébraux de couleur jaune-orange et une atteinte osseuse au niveau métaphyso-diaphysaire des extrémités supérieures et inférieures des deux fémurs et tibias objectivée à la scintigraphie osseuse. La confirmation du diagnostic était initialement difficile et retardée, avec des biopsies cutanée et osseuse initialement non concluantes. C'est la relecture histologique avec étude immuno-histochimique des biopsies osseuses qui ont permis le diagnostic en montrant des histiocytes positifs pour le CD68 et négatifs pour le CD1a et la protéine S100. Le diagnostic positif a été posé avec un retard de 3 ans par rapport à la première consultation. En conclusion, bien que rare, la maladie d'Erdheim Chester devrait être suspectée devant un faisceau d'arguments cliniques et radiologiques. La confirmation diagnostique repose sur l'étude histologique et, surtout, immuno-histochimique.

MOTS-CLÉS : *Histiocytose - Maladie d'Erdheim Chester - Diabète insipide central - Xanthogranulomes*

DIFFICULT DIAGNOSIS OF ERDHEIM CHESTER DISEASE REVEALED BY CENTRAL DIABETES INSIPIDUS

SUMMARY : The Erdheim Chester disease is a rare form of non Langerhans cell histiocytosis. Its rarity and its unspecific clinical presentation, make that its diagnosis is often delayed. We report the case of a 50 years old female who has an Erdheim Chester disease, revealed by a central diabetes insipidus with thickening of the pituitary stalk, with associated gonadotropin deficiency. The Erdheim Chester disease was suspected because of the association with other evocative systemic lesions: eyelid xanthelasma and bone lesions in metaphyseal-diaphyseal region of the upper and lower ends of both femurs and tibias on bone scan. Confirmation of the diagnosis was initially difficult and delayed, with initially inconclusive cutaneous and bone biopsies. It is the histological re-reading with immunohistochemical study of the bone biopsies which allowed the diagnosis by showing histiocytes positive for the CD68 and negative for the CD1a and the protein S100. The diagnosis was made with a delay of 3 years. In conclusion, although rare, Erdheim Chester disease should be suspected in front of a set of clinical and radiological arguments. Diagnostic confirmation is based on histological and especially immunohistochemical studies.

KEYWORDS : *Histiocytosis - Erdheim Chester disease - Central diabetes insipidus - Xanthogranulomas*

INTRODUCTION

La maladie d'Erdheim Chester (MEC) est une forme rare d'histiocytose non langerhansienne, liée à une prolifération d'histiocytes spumeux et caractérisée par une atteinte multi-systémique. Selon Haroche et coll., seulement 500 cas ont été rapportés dans la littérature depuis sa première description en 1930 (1). Elle peut affecter des patients de tout âge, mais elle est plus fréquente entre 40 et 70 ans avec une discrète prédominance masculine (1, 2). Par sa rareté et son tableau clinique peu spécifique, son diagnostic est souvent retardé. Nous rapportons le cas d'une patiente illustrant les difficultés diagnostiques de la MEC.

OBSERVATION

Une patiente âgée de 50 ans, ménopausée, sans antécédents pathologiques particuliers, nous a été adressée pour syndrome polyuro-polydipsique (SPUPD), apparu brutalement deux mois auparavant, et évoluant dans un contexte d'altération de l'état général. La diurèse et les boissons de la patiente étaient quantifiées à 12 litres par 24 heures chacune. L'examen physique était sans particularité, à part des lésions de xanthélasma de coloration jaune orange au niveau des paupières supérieures (Figure 1). Les explorations ont permis de conclure à un diabète insipide central (DIC) complet. La patiente a été mise sous desmopressine intra-nasale à la dose de 0,1 ml deux fois par jour et l'évolution a été favorable avec une régression du syndrome polyuro-polydipsique. L'IRM hypothalamo-hypophysaire a mis en évidence une infiltration de la tige pituitaire qui se rehaussait massivement après injection de gadolinium avec disparition de l'hypersignal normal de la posthypophyse. L'antéhypophyse, le chiasma optique, la région hypothalamique

(1) Docteur, (2) Professeur agrégé, (3) Professeur, Service d'Endocrinologie-Diabétologie et Médecine interne, CHU Tahar Sfar, Mahdia, Tunisie.



Figure 1. Xanthélasmas sus-palpébraux.

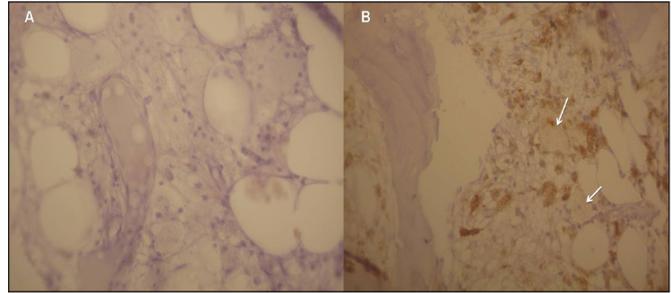


Figure 2.
2A. Négativité des macrophages spumeux avec l'anti-CD1a et l'anti-protéine S à l'immuno-histochimie.
2B. Positivité des macrophages spumeux avec l'anti-CD68 à l'immuno-histochimie (flèches).

et le reste du parenchyme cérébral étaient sans anomalies. L'exploration des différents axes hormonaux hypothalamo-hypophysaires était normale, en dehors d'une insuffisance gonadotrope (FSH et LH à, respectivement, 18 et 4,25 U/l malgré la ménopause) : T4 libre à 1,56 ng/dl, TSH à 1,57 mU/l, cortisolémie après 1 µg de synacthène à 258 µg/l, prolactinémie à 5,8 ng/ml. Devant ce DIC avec épaississement de la tige pituitaire, une cause infiltrative a été recherchée. A la biologie, la patiente avait un syndrome inflammatoire (protéine C-réactive à 60 mg/l, vitesse de sédimentation à 60 mm à la 1^{ère} heure, hypergammaglobulinémie polyclonale), une hypercalciurie à 6 mmol/24h et une augmentation du taux de l'enzyme de conversion à 115 U/l ce qui était évocateur d'une granulomatose. L'enquête tuberculeuse était négative, en dehors d'une hyperalbuminorachie à 0,84 g/l (absence de tuberculomes cérébraux, radiographie du thorax sans anomalies, recherche de bacilles de Koch dans les expectorations et dans les urines négative, intradermoréaction à la tuberculine négative). Par ailleurs, l'examen ophtalmique n'a pas révélé d'uvéïte, l'exploration pleuro-pulmonaire (scanner thoracique et exploration fonctionnelle respiratoire) était sans anomalies, le scanner thoraco-abdominal n'a pas montré d'adénopathies profondes et la biopsie des glandes salivaires était normale, ce qui ne plaçait pas pour une sarcoïdose. Un avis dermatologique spécialisé concernant les xanthélasmas sus-palpébraux était en faveur de xanthogranulomes nécrobiotiques qui se voient au cours de l'histiocytose, particulièrement la MEC. La radiographie des os longs a objectivé des lésions d'ostéosclérose sur la moitié inférieure des deux fémurs, avec, à la scintigraphie osseuse, une hyperfixation du technétium Tc99 à leur niveau et au niveau des extrémités supérieures et inférieures des tibias. Une biopsie cutanée des xanthélasmas sus-palpébraux a

été réalisée à la recherche de lésions d'histiocytose, mais a conclu à une simple xanthomatose. Une biopsie des lésions osseuses a alors été effectuée, mais l'étude histologique initiale a uniquement fait état de la présence de foyers de nécrose adipeuse au niveau de la moelle osseuse. Vu la forte suspicion clinique et radiologique de la MEC, une relecture histologique des lames de biopsie osseuse, avec une étude immuno-histochimique (IHC), a été demandée. La relecture a alors objectivé la présence, dans certains espaces médullaires, de coulées de macrophages spumeux qui s'associent par endroit à de la fibrose. L'étude IHC a montré une positivité des cellules spumeuses avec l'anti-CD68 et une négativité avec l'anti-CD1a et avec l'anti-protéine S100 (Figure 2 A, B). Le diagnostic positif de MEC a été ainsi retenu trois ans après la première consultation de la patiente. Le bilan lésionnel a alors été complété. La tomographie thoraco-abdomino-pelvienne n'a pas montré de lésions viscérales ni de fibrose rétro-péritonéale. L'écho-doppler rénal ainsi que l'échographie cardiaque étaient sans anomalies. La patiente a été adressée au service de carcinologie médicale pour prise en charge thérapeutique.

DISCUSSION

Notre observation illustre un cas rare de MEC, révélée par un DIC et associant d'autres lésions systémiques : xanthélasmas sus-palpébraux et atteinte osseuse. Le diagnostic positif, initialement difficile, a été retenu trois ans après l'apparition du DIC, devant les données de l'étude histologique et IHC de la biopsie osseuse.

La MEC est une forme rare d'histiocytose non langerhansienne. Elle est liée à une prolifération d'histiocytes spumeux et est caractérisée

par une atteinte multi-systémique (1-3). Vu sa rareté et son tableau clinique peu spécifique, cette affection risque d'être sous-diagnostiquée ou diagnostiquée tardivement (1).

Chez notre patiente, l'épaississement de la tige pituitaire était en faveur d'une cause infiltrative du DIC. Le syndrome inflammatoire biologique, l'hypercalciurie, l'augmentation du taux de l'enzyme de conversion et l'hyperalbuminorachie étaient évocateurs d'une granulomatose. L'enquête tuberculeuse était négative et les arguments en faveur d'une sarcoïdose étaient insuffisants (absence d'adénopathies profondes, d'atteinte respiratoire et d'uvéite et négativité de la biopsie des glandes salivaires). Le diagnostic de la MEC nous a paru très probable chez cette patiente, malgré la négativité des deux premières biopsies (biopsie cutanée et 1^{ère} lecture de la biopsie osseuse). Cette suspicion diagnostique est expliquée par l'aspect fortement évocateur des xanthélasmas sus-palpébraux, en plus de l'atteinte osseuse. En effet, les xanthélasmas de couleur jaune-orange, siégeant au niveau des paupières et en périorbitaire, sont décrits dans un quart des cas de MEC (1, 4). L'atteinte osseuse est quasi constante et constitue l'atteinte la plus fréquente de la MEC (3). L'absence de douleurs osseuses n'élimine pas cette atteinte puisque 50 % des patients sont asymptomatiques sur le plan osseux, et c'était le cas chez notre patiente. Les radiographies standards du squelette peuvent aussi être sans anomalies. C'est la scintigraphie osseuse, qui devrait être demandée systématiquement en cas de suspicion de MEC, car elle permet d'objectiver les lésions du squelette (1, 3). En plus, la topographie particulière de l'atteinte osseuse chez notre patiente, touchant les régions métagyso-diaphysaires des os longs des membres inférieurs, était un autre argument en faveur de la MEC (contrairement à l'histiocytose langerhansienne, où l'atteinte osseuse prédomine au niveau du squelette axial et de la mandibule) (4). Enfin, le DIC constitue l'atteinte endocrinienne la plus fréquente au cours de la MEC. Il est décrit dans 25 % des cas (5, 6). Il peut s'associer à d'autres atteintes endocriniennes centrales, comme c'était le cas chez notre patiente qui avait, en plus, une insuffisance gonadotrope.

Devant cette forte suspicion de la MEC, une relecture des biopsies osseuses avec une étude IHC ont été demandées, ce qui a alors permis de confirmer le diagnostic à travers la positivité des histiocytes pour le CD68 (mar-

queur histiocytaire) et leur négativité pour le CD1a et la protéine S100 (marqueurs des cellules langerhansiennes). Ce diagnostic a été posé avec un délai de trois ans par rapport à l'apparition du DIC, première manifestation de la maladie chez notre patiente. Ce retard diagnostique, qui varie de quelques mois à plusieurs années (3), est expliqué par la rareté de cette pathologie qui est encore mal connue, une symptomatologie révélatrice variable et des manifestations systémiques très hétérogènes.

CONCLUSION

Notre observation illustre les difficultés réelles rencontrées en pratique courante pour le diagnostic positif de la MEC. Bien que rare, cette affection doit être suspectée devant l'association de manifestations multi-systémiques évocatrices telles que le DIC, l'atteinte cutanée à type de xanthélasmas de couleur jaune-orange sus- et péri-palpébraux et les lésions osseuses quasi constantes et de topographie particulière. Les études histologique et IHC, bien orientées, permettront la confirmation de ce diagnostic.

BIBLIOGRAPHIE

1. Haroche J, Cohen-Aubart F, Arnaud L, et al.— Maladie d'Erdheim-Chester. *Rev Med Int*, 2014, **35**, 715-722.
2. Guerrouj H, Ben Rais N.— Erdheim-Chester disease: A case report. *Med Nucl*, 2007, **31**, 114-117.
3. Haroche J, Amoura Z, Wechsler B, et al.— Erdheim-Chester disease. *Presse Med*, 2007, **36**, 1663-1668.
4. Veyssier-Belot C, Cacoub P, Caparros-Lefebvre D, et al.— Erdheim-Chester disease. Clinical and radiologic characteristics of 59 cases. *Medicine (Baltimore)*, 1996, **75**, 157-169.
5. Tritos NA, Weinrib S, Kaye TB.— Endocrine manifestations of Erdheim-Chester disease (a distinct form of histiocytosis). *J Intern Med*, 1998, **244**, 529-535.
6. Haroche J, Amoura Z, Touraine P, et al.— Bilateral adrenal infiltration in Erdheim-Chester disease. Report of seven cases and literature review. *J Clin Endocrinol Metab*, 2007, **92**, 2007-2012.

Les demandes de tirés à part doivent être adressées au Dr Wafa Alaya, Service d'Endocrinologie-Diabétologie et Médecine Interne, CHU Tahar Sfar Mahdia, Tunisie. Email: wafaalaya@yahoo.fr