

Maladie d'Erdheim – Chester et scintigraphie osseuse aux radiobiphosphonates: d'une simple atteinte périphérique à une localisation axiale plus rare : A propos d'un cas.

Erdheim-Chester disease and radiobiphosphonates bone scan: from a simple peripheral form to a rare axial location: A case report.

Salah Oueriagli Nabih

HMIM V rabat / faculté de médecine et de pharmacie de Rabat-Maroc

RÉSUMÉ

La maladie d'Erdheim-Chester est une forme rare d'histiocytose non langeransienne pouvant s'exprimer par une atteinte multi systémique intéressant l'os, le poumon, le cœur, le cerveau, le rétro péritoine, le tissu cutané et rétro-orbitaire. Le diagnostic de certitude est établi devant l'aspect radiologique, la fixation scintigraphique osseuse et le profil immuno-histologique quasi-pathognomonique pour cette maladie. Les atteintes osseuses sont quasi constantes et assez caractéristiques sur la scintigraphie du squelette. Nous rapportant le cas d'une jeune patiente âgée de 26 ans chez qui la maladie d'Erdheim-Chester a été révélée par un diabète insipide (atteinte neurologique) et des douleurs osseuses diffuses. La confrontation histologique a été obtenue sur une biopsie guidée par les anomalies décrites à la scintigraphie osseuse. L'évolution sous interféron était marquée par une aggravation clinique, avec migraine rebelle au traitement antalgique habituel, et scintigraphique sous forme d'une atteinte axiale s'ajoutant à l'ancienne atteinte périphérique. A travers cette observation clinique nous discutons l'intérêt de l'exploration scintigraphique du squelette dans la surveillance de cette maladie sous une thérapie qui reste malheureusement non encore bien codifiée.

Mots-clés

Maladie d'Erdheim-Chester, scintigraphie osseuse aux radiobiphosphonates, atteinte périphérique, localisations axiales rares.

SUMMARY

The Erdheim-Chester disease is a rare form of non Langerhans histiocytosis. It can be expressed by a multi systemic disease interesting: bone, lung, heart, brain, retro peritoneum, skin and retro-orbital tissue. The diagnosis is established under the radiological aspect, bone scan uptake and immunohistological profile. The bone lesions are almost constant and rather characteristic of bone scintigraphy. We related the case of a young female patient of 26 years old with Erdheim-Chester bone disease. Diagnosis was revealed by diabetes insipidus (nerve damage) and diffuses bones pain. Histological confrontation was obtained on a biopsy, guided by abnormalities described in bone scan. The evolution under interferon was marked by clinical and scintigraphic worsening. Through this clinical observation we will discuss the interest of bone scintigraphy exploration in the monitoring of this disease under a therapy most often not codified.

Key-words

Erdheim-Chester disease, radiobiphosphonates bone scan, simple peripheral form, rare axial locations.

La maladie d'Erdheim-Chester est une forme rare d'histiocytose non langerhansienne décrite pour la première fois par Chester en 1930 [1]. L'atteinte multi systémique au cours de cette maladie est le reflet de l'installation d'histiocytes dans les structures osseuses, et plus important dans des sites extra-osseux à savoir le cœur, le poumon, le cerveau, le rétro-péritoine, le tissu cutané et rétro-orbitaire.

Face à cette diversité clinique, les anomalies radiologiques et scintigraphiques du squelette sont plutôt constantes. A travers cette observation, nous rappellerons les aspects scintigraphiques qui permettent de différencier la maladie d'Erdheim Chester des autres histiocytoses en insistant sur la signification évolutive de certains de ses aspects.

OBSERVATION

Nous rapportons le cas d'une jeune patiente âgée de 26 ans sans antécédents pathologiques notables, qui a présenté en Mai 2009 un syndrome polyuropolydipsique dans le cadre d'un diabète insipide associé à des douleurs osseuses diffuses mais surtout des membres inférieurs de façon bilatérale. Son examen neurologique était normal. Le test de restriction hydrique évoquait une origine centrale. L'IRM cérébrale montrait un épaississement isolé de la tige pituitaire. Les radiographies standards centrées sur les sites osseux les plus douloureux étaient non concluantes amenant vu le contexte clinique à la réalisation d'une première scintigraphie osseuse. Cette dernière a permis de mettre en évidence [figure 1] des hyperfixations d'intensités inégales intéressant les extrémités inférieures des deux fémurs (diaphyse et métaphyse) de façon hétérogène mais assez symétrique, le tiers distal de l'humérus gauche et proximal de l'humérus droit, ainsi qu'une hyperfixation intense du maxillaire supérieur en regard de la région sinusienne droite.

Devant ces manifestations cliniques (atteinte de l'axe hypothalamo-hypophysaire) et scintigraphiques (atteinte osseuse distale et celle du sinus maxillaire droit), le diagnostic d'histiocytose a été fortement évoqué et la confirmation anatomopathologique a été obtenue suite à une biopsie fémorale gauche revenant en faveur d'une histiocytose non langerhansienne. La patiente a été mise depuis sous Interféron alpha et vasopressine comme traitement de fond.

L'évolution était marquée chez la patiente par un contrôle satisfaisant de son diabète insipide et par une légère amélioration scintigraphique des anomalies de fixations au niveau de la face de point de vue intensité et étendue et l'absence de modification significative des autres anomalies de fixation au niveau du squelette appendiculaire.

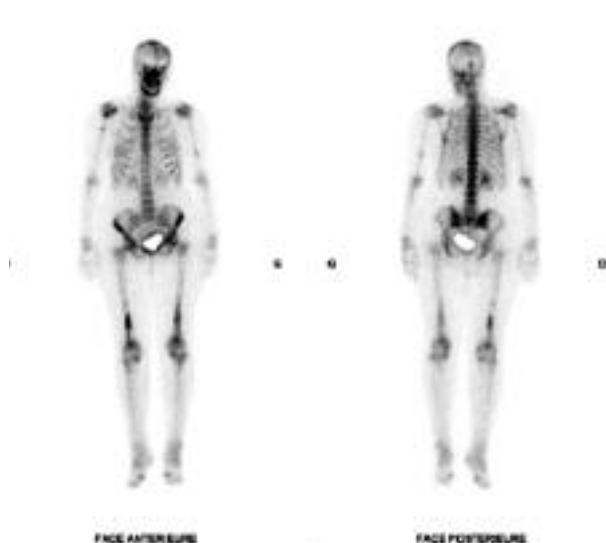


Figure 1 : Scintigraphie osseuse au HMDP-99MTc, corps entier, montrant une atteinte périphérique de la maladie d'Erdheim-Chester avec des hyperfixations en foyers, d'intensités assez modérées du tiers inférieur de l'humérus gauche et supérieur de l'humérus droit ; une hyperfixation modérée, hétérogène et symétrique des extrémités distales des deux fémurs (diaphyse et métaphyse) et une hyperfixation intense en regard du sinus maxillaire droit non spécifique au moment du diagnostic initial: foyer infectieux.

Après 4 années de surveillance rapprochée, clinique et scintigraphique sous le même traitement médical, la patiente a présenté une aggravation clinique avec l'apparition de nouvelles localisations osseuses douloureuses cervicales et costales et d'une migraine rebelle au traitement antalgique habituel, sans exophtalmie ni troubles de la vision associés. Une scintigraphie osseuse prescrite dans le cadre du bilan de réévaluation a permis de mettre en évidence une aggravation scintigraphique sous forme d'une atteinte axiale débutante [figure 2] s'ajoutant à l'atteinte périphérique antérieurement décrite avec apparition de nouveaux foyers hyperfixants du massif facial surtout inter orbitaire et mandibulaire gauche, du rachis cervical haut [figure 3], de l'hémicorps vertébral gauche de T11, de l'arc antérieur de la 7^{ème} cote gauche et de l'extrémité supérieure du tibia gauche. Notre malade a été hospitalisée pour exploration à la recherche d'autres atteintes systémiques neurologique, cardio-vasculaire ou respiratoire pouvant aggraver le pronostic. Ainsi, l'examen neurologique était sans particularité ne mettant pas en évidence de déficit neurologique et l'IRM cérébrale montrait toujours une légère infiltration histiocyttaire de la tige pituitaire compatible avec le diabète insipide connu chez la patiente. L'échocardiographie trans-thoracique était normale avec une bonne fraction d'éjection ventriculaire gauche sans signe de péricardite ou de tamponnade tandis que la TDM

thoraco-abdomino-pelvienne de surveillance était normale, ne montrant surtout pas d'infiltration pulmonaire ou de pleurésie.

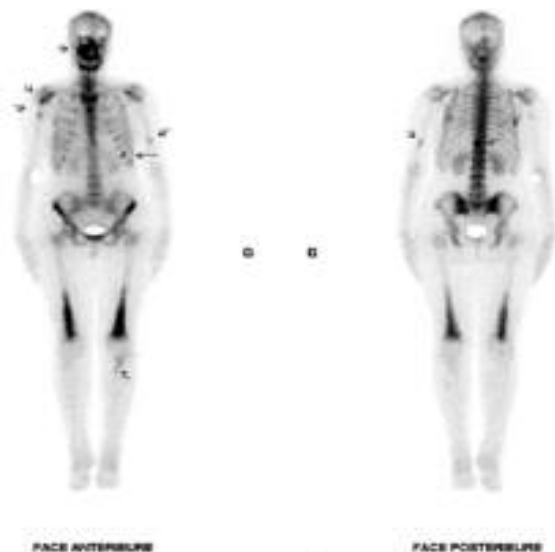


Figure 2 : Scintigraphie osseuse au HMDP-99m Tc, balayage corps entier, montrant une atteinte du squelette axial (hyperfixation intense intéressant le massif facial, le rachis cervical haut à la hauteur de C3, l'hémicorps vertébral gauche de T11 et l'arc antérieur de la 7ème cote gauche) et périphérique (hyperfixation modérée, symétrique et légèrement hétérogène des tiers distaux des deux fémurs associée à des foyers hyperfixants du tiers proximal de l'humérus droit et du tiers distal de l'humérus gauche et une asymétrie de fixation des deux épaules en faveur de la droite avec en particulier une hyperfixation en foyer de la tête humérale homolatérale).



Figure 3 : Scintigraphie osseuse au HMDP-99m Tc, image du crâne en profil gauche montrant une hyperfixation intense du rachis cervical haut à la hauteur de C3.

DISCUSSION

La maladie d'Erdheim Chester est une forme rare d'histiocytose non langeransienne, décrite par Chester en 1930 [1]. C'est une affection non héréditaire à prédominance masculine avec un sex-ratio de 1.2 à 1.5 et un âge moyen qui varie entre 40 et 60 ans [2, 3, 4]. L'atteinte est multi-systémique et les tableaux cliniques sont très variés en fonction du dépôt des histiocytes au niveau osseux ou extra-osseux.

L'atteinte osseuse [5] intéresse essentiellement les membres inférieurs surtout autour des genoux et des chevilles sous forme d'œdème et de douleurs intenses péri-articulaires résistantes au traitement antalgique habituel [6] : il s'agit en général d'une sclérose diaphyso-métaphysaire épargnant l'épiphyse ou débordant sur celle-ci [7]. L'atteinte pulmonaire se résume cliniquement à une toux et une dyspnée évoluant dans les cas extrêmes vers une insuffisance respiratoire (infiltrat interstitiel diffus) [8].

L'atteinte cardiaque qui conditionne avec l'atteinte pulmonaire le pronostic de cette maladie, intéresse surtout le péricarde réalisant une péricardite ou parfois un épanchement péricardique ou pleural entraînant une tamponnade avec insuffisance cardiaque [9].

L'atteinte du rétro-péritoine est de loin la localisation extra-osseuse la plus fréquente (30 à 50% des cas selon différentes études) mais souvent asymptomatique réalisant des tableaux de colique néphrétique, de lombalgie ou d'insuffisance rénale d'origine organique [2, 3, 10]. L'atteinte neurologique aussi fréquente que l'atteinte du rétro-péritoine se manifeste comme chez notre patiente par un diabète insipide (infiltration de la tige pituitaire), mais des lésions intracérébrales (entraînant un syndrome d'hypertension intracrânienne) ou médullaires peuvent apparaître dans des cas plus évolutifs [11]. L'envahissement orbitaire ou périorbitaire réalise une exophtalmie révélatrice d'une masse rétro-orbitaire [12] alors que l'infiltration sous-cutanée se manifeste par des xanthomes ou des lésions papillaires en grappe du dos et du cou [13]. Chez notre patiente la symptomatologie était dominée par une atteinte osseuse et neurologique. Le diagnostic de confirmation était anatomo-pathologique sur une biopsie fémorale gauche. Il s'agit dans la plupart des cas d'une infiltration composée d'histiocytes spumeux et de macrophages associée à des plages de fibrose, de granulome géant-cellulaire et de cellules inflammatoires : polynucléaires et lymphocytes. L'immuno-marquage est positif au CD68, négatif au CD1a et protéine S100 avec absence de granules de Birbeck contrairement à ce qu'on retrouve dans les histiocytoses indéterminées [14].

L'aspect scintigraphique est quasi-constant voire pathognomonique de cette maladie : c'est un critère majeur du diagnostic positif. Ainsi, la scintigraphie

osseuse montre toujours une hyperfixation modérée à intense des sites touchés, à la différence des autres histiocytoses où la traduction scintigraphique est différente [3, 7, 15]. L'atteinte touche surtout les os longs du corps avec une nette prédominance au niveau des deux fémurs mais l'atteinte des tibias, des humérus, des radius et des coudes peuvent apparaître (par ordre décroissant de fréquence) : il s'agit essentiellement d'une hyperfixation bilatérale, symétrique, homogène ou hétérogène de la région métaphyso-diaphysaire avec respect de l'épiphyse. Parfois, on peut assister à des zones d'hypofixations associées surtout des têtes fémorales correspondant à des infarctus osseux [16,17]. C'est cette atteinte du squelette périphérique qui a été observée en premier lieu chez notre patiente, associant une atteinte des deux fémurs et des deux humérus. En revanche, la spécificité de ces lésions dans un stade précoce de la maladie reste assez faible [18]. Le diagnostic différentiel scintigraphique peut inclure un lymphome malin non Hodgkinien, une ostéo-arthropathie hypertrophiante, une maladie de Paget, un syndrome de Schnitzler, des arthrites et des périostites bilatérales de type hyper sollicitation.

L'atteinte rachidienne est très rare, mais elle peut s'observer avec d'autres atteintes axiales encore plus rares comme celles du crâne, du sternum, des côtes et des os iliaques [19] : L'atteinte du squelette axial traduit une aggravation radiologique et scintigraphique de la maladie. Notre patiente a vu apparaître des lésions costales, du rachis cervical haut et du massif facial, surtout mandibulaire et inter-orbitaire, s'ajoutant à l'ancienne atteinte périphérique qui s'est aggravée en matière d'intensité et étendue.

L'apport de la TEP au 18FDG dans la mise en évidence des atteintes osseuses [20], vasculaires [21], cardiaques [22] et neurologiques [23] a été rapportée dans la littérature dans la majorité des cas sous forme de présentations de faits cliniques. Arnaud et *al.* ont réalisé une étude rétrospective sur 65 examens 18FDG-TEP de 31 patients avec maladie d'Erdheim Chester et ont comparé la sensibilité et la spécificité de l'examen par

rapport à l'imagerie morphologique (TDM ou IRM, en fonction du site analysé), ainsi la sensibilité et la spécificité ont varié, respectivement, de 4 à 100 % et de 69 à 100 % [24]. Une autre étude menée par L.M. Vija et *al.* concernant 127 patients adressés pour bilan initial ou suivi thérapeutique après traitements immunomodulateurs, a permis de mettre en place la valeur de cette technique d'imagerie dans l'évaluation de la réponse thérapeutique chez des patients suivis pour différents types d'histiocytoses. Elle a, en effet, permis de signaler l'aggravation d'un patient après arrêt thérapeutique, son amélioration après reprise ainsi que, pour certains patients, la stabilisation de la maladie sur des durées de plus de 12 mois [25].

Le traitement médical pour notre malade reposait sur la prise en charge de son diabète et la mise sous un traitement de fond à base d'interféron alpha. Le jeune âge ainsi que l'évolution scintigraphique défavorable par le passage d'une forme localisée à une forme osseuse diffuse surtout axiale constituaient les deux facteurs aggravants le pronostic. Tout en sachant qu'une thérapie nettement codifiée n'est pas encore établi pour ce genre d'affection, différents traitements seront discutés comme alternative thérapeutique parmi eux : une corticothérapie au long cours, des biphosphonates ou carrément une radiothérapie ou une chimiothérapie ciblée dédiées spécifiquement pour cette classe de maladie [18].

CONCLUSION

La maladie d'Erdheim- Chester se caractérise par des infiltrations histiocytaires non Langheransiennes touchant surtout les régions métaphyso-diaphysaires des os longs, préférentiellement des membres inférieurs, de manière isolée ou associée à des localisations extra-osseuses multiples mettant en jeu le pronostic vital. La scintigraphie osseuse reste un examen incontournable dans la détection des sites rares et privilégiés de cette infiltration osseuse, et dans la surveillance des malades sous un traitement médical actuellement non encore codifié.

Références

1. Sheu SY, Wenzel RR, Kersting C, Merten R, Otterbach F, Schmid KW. Erdheim-Chester disease: Case report with multisystemic manifestations including testes, thyroid, and lymph nodes, and a review of literature. *J Clin Pathol* 2004; 57: 1225-8.
2. Veyssier-Belot C, Cacoub P, Caparros-Lefebvre D., et al. Erdheim-Chester Disease: Clinical and Radiologic Characteristics of 59 Cases. *Medecine* 75: 3; 157- 169. 1996.
3. Gomez C., Diard F., Chateil JF. et al. Imagerie de la maladie d'Erdheim-Chester. *J. Radiol* 77 : 1213-1221. 1996.
4. Cattin F., Runge M., Nagy N. et al. Cas n°5 des jfr 2004. *J. Radiol.* 86 : 527-530. 2005.
5. Dion E, Graef C, Miquel A, Haroche J, Wechsler B, Amoura Z, et al. Bone involvement in Erdheim-Chester disease: imaging findings including peri-ostitis and partial epiphyseal involvement. *Radiology* 2006; 238: 632-9.
6. Kenn W, Stäbler A, Zachoval R. et al. Erdheim-Chester disease: a case report and literature overview. *Eur Radiol* 9: 153-158. 1999.
7. Weidauer S., Von Stuckrad-Barre S., Dettman E et al. Cerebral Erdheim-Chester disease: case report and review of the literature. *Neuroradiology* 45: 241-245. 2003.
8. Chung JH, Park MS, Shin DH, Choe KO, Kim SK, Chang J, et al. Pulmonary involvement in Erdheim-Chester disease. *Respirology* 2005; 10: 389-92.
9. Haroche J, Amoura Z, Dion E, Wechsler B, Costedoat-Chalumeau N, Cacoub P, et al. Cardiovascular involvement, an overlooked feature of Erdheim-Chester disease: report of six new cases and a literature review. *Medicine (Baltimore)* 2004; 83: 371- 92.
10. Dion E, Graef C, Haroche J. et al. Imaging of Thoraco-abdominal Involvement in Erdheim-Chester Disease. *AJR* 183: 1253-1260. 2004.
11. Rushing EJ, Kaplan KJ, Mena H, Sandberg GD, Koeller K, Bouffard JP. Erdheim-Chester disease of the brain: cytological features and differential diagnosis of a challenging case. *Diagn Cytopathol* 2004; 31: 420-2.
12. Valmaggia C, Neuweiler J, Fretz C, Gottlob I. A case of Erdheim-Chester disease with orbital involvement. *Arch Ophthalmol* 1997; 115: 1467-8.
13. Watermann DF, Kiesewetter F, Frosch PJ. Skin manifestations of Erdheim-Chester disease. Case report and review of the literature. *Hautarzt* 2001; 52:510-7.
14. Al-Quran S, Reith J, Bradley J, Rimsza L. Erdheim-Chester disease: case report, PCR-based analysis of clonality, and review of literature. *Mod Pathol* 2002; 15: 666-72.
15. Rosier R.N., Rosenberg A.E., Case 9-2000 – A 41-Year-Old man with Multiple Bony Lesions and Adjacent Soft-Tissue Masses. *N Eng J Med* 342(12): 875-883. 2000.
16. Gotthardt M, Welcke U, Brandt D, Tontsch D, Barth PJ, Schaefer J, et al. The role of bone scintigraphy in patients with Erdheim-Chester disease. *Clin Nucl Med* 2000; 25: 414-20.
17. Nunez R, Tronco GG, Rini JN, Hofman J, Amoashiy M, Bhuiya T, et al. Radionuclide bone imaging in Erdheim-Chester disease. *Clin Nucl Med* 2005; 30: 32-4.
18. Paycha F, Richard B. Exploration scintigraphique du squelette. Radio-diagnostic squelette normal. *Encycl Med Chir*, 30-480-A-10. Paris: Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS; 2001. p. 37.
19. Wimpfissinger TF, Schernthaner G, Feichtinger H, Stackl W. Compression of kidneys in Erdheim-Chester disease of retroperitoneum: Open surgical approach. *Urology* 2005; 65: 798.
20. Namwongprom S, Nunez R, Kim EE, Macapinlac HA. Tc-99m MDP bone scintigraphy and positron emission tomography/computed tomography (PET/CT) imaging in Erdheim-Chester disease. *Clin Nucl Med* 2007; 32:35-8.
21. Caoduro C, Ungureanu CM, Rudenko B, Angoue O, Blagosklonov O, Paycha F, et al. 18F-fluoride PET/CT aspect of an unusual case of Erdheim-Chester disease with histologic features of Langerhans cell histiocytosis. *Clin Nucl Med* 2013;3 8: 541-2.
22. Raptis DA, Raptis CA, Jokerst C, Bhalla S. Erdheim-Chester disease with interatrial septum involvement. *J Thorac Imaging* 2012; 27: W105-7.
23. Adam Z, Balsikova K, Krejci M, Pour L, Stepankova S, Svacina P, et al. Central diabetes insipidus in adult patients-the first sign of Langerhans cell histiocytosis and Erdheim-Chester disease. Three case studies and literature review. *Vnitr Lek* 2010;56:138-48.
24. Arnaud L, Malek Z, Archambaud F, Kas A, Toledano D, Drier A, et al. 18F- fluorodeoxyglucose-positron emission tomography scanning is more useful in followup than in the initial assessment of patients with Erdheim-Chester disease. *Arthritis Rheum* 2009;60: 3128-38.
25. L. M. Vija, G. Bera, J. Haroche, F. Cohen, P. Chaumet-Riffaud, A. Prigent, P. Maksud. Rôle de la TEP/TDM au 18FDG dans la caractérisation et le suivi thérapeutique des histiocytoses. *Imagerie métabolique et fonctionnelle* 2015; 39 357-370.