

# Diagnostic de maladie d'Erdheim-Chester à la suite d'une fracture traumatique

## *Diagnosis of Erdheim-Chester disease following a traumatic fracture*

**T. Nguyen<sup>1</sup>, R. Bistreanu<sup>2</sup> et S. Daens<sup>3</sup>**

<sup>1</sup>Service de Médecine interne, Hôpital Erasme, <sup>2</sup>Service de Médecine interne et <sup>3</sup>Service de Rhumatologie, C.H.U. Brugmann

### RESUME

*Nous décrivons le cas d'une patiente chez qui le diagnostic de maladie d'Erdheim-Chester est fait à l'occasion de la mise au point d'une fracture traumatique du membre supérieur. Une patiente de 65 ans se présente aux Urgences pour douleurs à l'épaule gauche et à la cheville droite dans un contexte de chutes à répétition. La mise au point radiologique met en évidence une fracture du trochiter gauche et des lésions ostéosclérotiques dans les membres supérieurs et inférieurs. La biopsie osseuse établit le diagnostic suspecté de maladie d'Erdheim-Chester.*

*La maladie d'Erdheim-Chester est une forme rare d'histiocytose systémique non langerhansienne atteignant les sujets autour de 50 ans. La caractéristique la plus fréquente consiste en des lésions ostéosclérotiques bilatérales et symétriques des os longs. L'examen anatomo-pathologique des lésions confirme le diagnostic de manière formelle. L'imagerie et la biologie clinique permettent de mettre en évidence les atteintes osseuses et extra-osseuses de la maladie d'Erdheim-Chester. Le traitement doit être décidé au cas par cas en tenant compte de la symptomatologie du patient.*

*Rev Med Brux 2014 ; 35 : 431-5*

### ABSTRACT

*We describe the case of a woman with the diagnosis of Erdheim-Chester disease following an upper limb traumatic fracture. A 65-year old woman presents to the emergency department for left shoulder and right ankle pain, she admits recent multiple falls. Imaging shows a left trochiter fracture and osteosclerotic lesions in the upper and lower limbs. Bone biopsy confirms the suspicion of Erdheim-Chester disease.*

*Erdheim-Chester disease is a rare systemic non-Langerhans cell histiocytosis of the middle-aged adult. The most common characteristic is bilateral and symmetric osteosclerotic lesions in long bones. Pathological examination provides the definitive diagnosis. Imaging and clinical biology assess the extent of the disease. Treatment must be decided on a case-to-case basis taking into account patient's symptoms.*

*Rev Med Brux 2014 ; 35 : 431-5*

*Key words : Erdheim-Chester disease, case report, fracture*

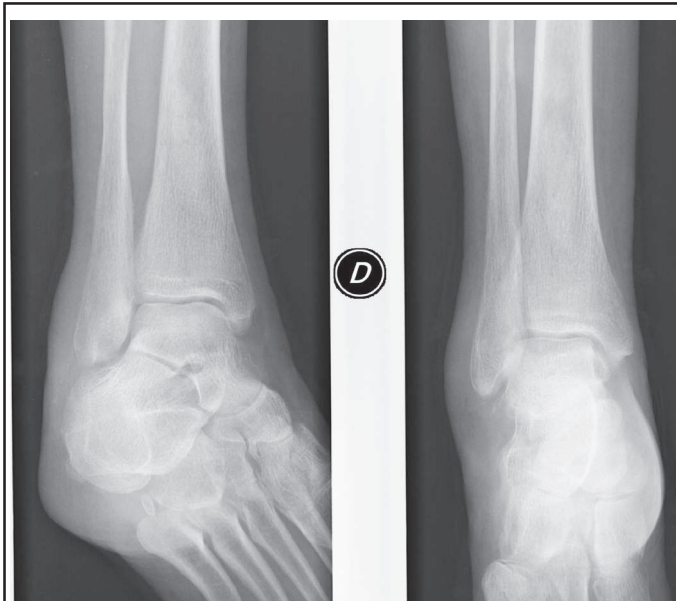
### INTRODUCTION

Une patiente de 65 ans se présente aux urgences pour chutes à répétition, avec des douleurs au niveau de la cheville droite et de l'épaule gauche. L'anamnèse révèle des douleurs des membres inférieurs et des troubles de la marche depuis quelques mois. L'hétéroanamnèse met en évidence des troubles mnésiques depuis 6 mois. L'examen clinique montre un œdème discret du pied droit, avec douleur locale à la palpation et à la marche, ainsi qu'une douleur à la

palpation de la face externe de l'épaule gauche, associée à une limitation des amplitudes articulaires. L'examen neurologique démontre un syndrome cérébelleux gauche, un syndrome pyramidal bilatéral des 2 membres inférieurs prédominant à gauche et un nystagmus horizontal vers la droite.

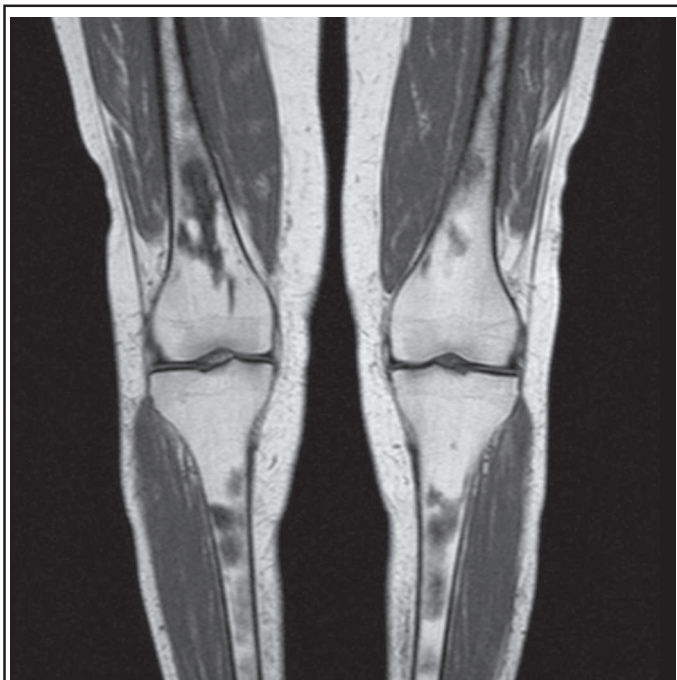
Les radiographies osseuses montrent une fracture operculaire du trochiter gauche. Il est également décrit une condensation osseuse de la région médullaire diaphyso-métaphysaire du tibia droit nécessitant des

investigations supplémentaires (figure 1). La fracture de l'humérus gauche a été traitée par immobilisation par bandage de Dujarier.



**Figure 1 : Radiographie du tibia droit montrant des lésions ostéosclérotiques de la région métaphysodiaphysaire caractéristiques de la maladie d'Erdheim-Chester.**

Une IRM osseuse des membres inférieurs démontre des lésions diaphyso-métaphysaires des portions inférieures des fémurs et supérieures des tibias, hyposignal en pondération T1, hétérogènes en T2, correspondant à une infiltration médullaire massive (figure 2).



**Figure 2 : RMN des membres inférieurs en séquence T1 démontrant des lésions hyposignal hétérogènes, bilatérales et symétriques.**

Le bilan a été complété par une IRM " corps entier " qui objective des petites plages d'infiltration

des diaphyses humérales, moins évidentes que pour les membres inférieurs, et dans les extrémités supérieures des têtes humérales. En revanche, il n'y a pas de lésion nettement visualisée dans le squelette pelvien et le rachis. On note une infiltration péri-rénale bilatérale avec des prolongements dans la graisse rétro-péritonéale adjacente.

La distribution de cette infiltration médullaire relativement massive dans les os des membres, avec une épargne du rachis et de la moelle, l'infiltration péri-rénale (" reins chevelus ") est suggestive d'une maladie d'Erdheim-Chester (MEC).

La biologie, hormis une augmentation modérée de la vitesse de sédimentation, est normale.

Cette hypothèse a été confirmée par une biopsie osseuse du tibia droit.

Une éventuelle atteinte cérébrale a été recherchée par une IRM qui montre de multiples lésions hyperintenses en pondération T2, notamment visibles au niveau de la protubérance, des pédoncules cérébelleux et de la partie inférieure des hémisphères cérébelleux, dans une disposition globalement symétrique et compatible avec le diagnostic de MEC. Les lésions peuvent expliquer l'ataxie, les troubles de la marche et de l'équilibre.

Le bilan a été complété avec un CT-scan thoraco-abdominal montrant des petites opacités nodulaires disséminées au niveau des poumons et une accentuation de la trame interstitielle. Les nodules sont aspécifiques, mais pourraient entrer dans le cadre d'une histiocytose.

En présence de lésions osseuses importantes, d'une atteinte neurologique et pulmonaire, la décision thérapeutique a été de commencer un traitement par interféron alpha.

## DISCUSSION

La sclérose osseuse ou ostéosclérose se définit comme une augmentation de la densité osseuse soit diffuse soit focale, soit une combinaison des deux.

La sclérose osseuse diffuse est causée par l'ostéodystrophie rénale, la drépanocytose, la myélofibrose, l'ostéopétrose, les métastases osseuses, la maladie de Paget, la mastocytose, la maladie de Gaucher.

Les lésions focales de sclérose osseuse ou ostéosclérose ont de nombreuses causes possibles qui peuvent être différenciées par le contexte clinique et l'imagerie.

Les métastases ostéoblastiques sont une cause fréquente d'ostéosclérose ; les primitifs sont classiquement les lymphomes, les néoplasies mammaires et prostatiques.

L'ostéomyélite chronique peut donner des lésions ostéosclérotiques avec des constructions périostées ainsi que des zones lytiques.

L'histiocytose à cellules de Langerhans (" histiocytose X ") provoque le plus souvent des lésions ostéosclérotiques des os longs, du squelette axial.

L'ostéome ostéoïde est une tumeur bénigne de l'homme jeune se caractérisant par une lacune osseuse entourée par une condensation importante ; il se localise souvent à la diaphyse des os longs. Les douleurs nocturnes répondant à l'aspirine sont pathognomoniques.

La maladie de Paget produit des lésions ostéosclérotiques dans sa phase sclérotique au niveau du crâne, du bassin, du rachis et des os longs ; généralement les os atteints augmentent de volume.

Dans la MEC, l'atteinte osseuse consiste en des lésions ostéosclérotiques des os longs, généralement symétriques, épargnant le squelette axial.

Le diagnostic différentiel de la maladie d'Erdheim-Chester se fait principalement avec l'histiocytose de Langerhans qui présente des caractères histologiques distinctes à la biopsie : marquage immunologique des histiocytes CD68+CD1a+ alors que dans la MEC, les histiocytes sont CD68+CD1a- ; la topographie des atteintes osseuses est différente, la MEC épargnant le squelette axial au contraire de l'histiocytose de Langerhans.

D'autres maladies systémiques peuvent en imposer pour une MEC : sarcoïdose, syndrome POEMS (polyneuropathie, organomégalie, endocrinopathie, protéine monoclonale et anomalies cutanées), syndrome d'activation macrophagique. Hormis le contexte clinique, la biologie clinique, et l'imagerie, le diagnostic anatomopathologique des lésions osseuses permet de différencier une MEC des autres affections systémiques lui ressemblant.

La maladie d'Erdheim-Chester est une forme rare d'histiocytose non langerhansienne acquise, avec quelques centaines de cas décrits dans la littérature, touchant les individus vers la cinquième décennie. Décrite pour la première fois en 1930<sup>1</sup>, elle est caractérisée par la prolifération anormale d'un type spécifique de leucocyte, l'histiocyte (macrophage du tissu conjonctif), ce qui a pour conséquence l'infiltration des tissus conjonctifs, en particulier la moelle osseuse des os longs par des macrophages spumeux, des cellules géantes multinucléées et des complexes inflammatoires chroniques. La maladie évolue vers une fibrose des sites atteints.

La physiopathologie est actuellement peu connue en raison du petit nombre de patients étudiés. Il a été montré chez 3 patients un réseau complexe de cytokines et chimiokines vraisemblablement à l'origine de l'activation des histiocytes ; un infiltrat lymphocytaire

de type TH-1 était systématiquement retrouvé<sup>2</sup>. D'autres auteurs ont confirmé cela en mettant en évidence une signature de cinq cytokines, propre à la maladie par rapport aux sujets contrôlés<sup>3</sup>. Des mutations de BRAF, composant de la voie de signalisation intracellulaire des MAP kinases, ont été rapportées dans 13 cas sur 24 par la même équipe<sup>4</sup>.

La MEC est une maladie systémique dont la présentation clinique dépend du site atteint. La majorité des patients présentent une atteinte osseuse au moment du diagnostic, mais aussi un site extra-osseux<sup>5</sup>. Les organes atteints dans la MEC sont indiqués dans le tableau.

**Tableau : Organes atteints dans la maladie d'Erdheim-Chester (d'après Arnaud *et al.*<sup>11</sup>).**

Atteinte	Proportion (%)
Osseuse	96
Cardiovasculaire	64
Système nerveux central	51
Infiltration rétropéritonéale	68
Sinus paranasaux	62
Sinus maxillaire	36
Pulmonaire	43
Cutanée (xanthélasma)	28
Orbites	25
Hypophyse	23

Les manifestations cliniques les plus communes au niveau osseux sont des douleurs modérées, mais persistantes, prédominant aux membres inférieurs. L'ostéosclérose symétrique et bilatérale au niveau des os longs (métaphyso-diaphysaire) objectivée à la radiographie standard est présente dans la quasi totalité des cas.

L'atteinte cardiovasculaire est essentiellement démontrée par l'imagerie ; elle consiste en une infiltration cardiaque et/ou un engainement des gros vaisseaux ; les symptômes dépendent de la localisation des lésions mais ces dernières restent souvent asymptomatiques<sup>6</sup>.

Fréquemment, il y a une atteinte neurologique et on observe généralement un syndrome cérébelleux (41 % des cas) ou pyramidal (45 %), des symptômes neuropsychiatriques dans 21 % des cas comme chez notre patiente<sup>7</sup>.

La fibrose rétropéritonéale due à la MEC peut provoquer une insuffisance rénale obstructive ou une fibrose périrénale donnant une image caractéristique de " rein chevelu " ; ce dernier type de lésion peut être biopsié et servir au diagnostic.

Le diagnostic de MEC est suspecté à la radiographie conventionnelle qui montre des lésions ostéosclérotiques métaphysodiaphysaires, bilatérales, symétriques, généralement aux membres inférieurs et/ou l'aspect hypercaptant et symétrique des lésions des os longs à la scintigraphie osseuse au <sup>99</sup>Tc. Le diagnostic de certitude est posé par l'histologie des lésions osseuses ou extra-osseuses, la biopsie montrant une infiltration des tissus par des histiocytes spumeux CD68+, CD1a-, PS100-, entourés d'un granulome polymorphe et d'une image de fibrose ou de xanthogranulome. Il n'existe pas pour l'instant de marqueur biologique de la MEC.

La mise au point comprend une biologie complète avec examen hématologique, ionogramme, fonctions rénale et hépatique. L'imagerie visera à dépister les atteintes extra-osseuses au moyen de l'IRM cérébrale, cardiaque, du CT-thoraco-abdomino-pelvien. Le PET <sup>18</sup>F-DG émerge comme une nouvelle méthode de *staging* qui pourrait être aussi utile pour le *follow-up*<sup>8</sup>.

Le traitement est à discuter au cas par cas, préférentiellement dans un centre spécialisé<sup>9</sup>. Actuellement, il n'existe pas de traitement curatif. Il est d'habitude réservé aux patients symptomatiques, ou avec une atteinte du système nerveux central, ou avec une dysfonction d'organe.

Le traitement en première intention est l'interféron alpha dont le mode d'action précis est peu clair mais qui reste démontré le plus efficace pour l'instant ; il s'agit du seul traitement de la MEC qui a montré des bénéfices sur la survie<sup>10,11</sup>.

En deuxième ligne, les corticoïdes, la chimiothérapie<sup>12</sup> et la radiothérapie<sup>13</sup> peuvent être discutés individuellement vu le peu d'études. Il existe quelques cas rapportés de traitement fructueux avec les nouveaux agents ciblés (anakinra, infliximab et vemurafenib)<sup>14-16</sup>.

La survie dans la plus grande série publiée est de 96 % et 68 % à 1 et à 5 ans, respectivement<sup>11</sup>. Dans la même série, l'atteinte du système nerveux central augmente le risque d'une issue fatale (*hazard ratio* = 2,74, IC 95 % : 1,43-5,93 ; P = 0,002) tandis que le traitement par interféron alpha augmente la survie (*hazard ratio* = 0,32, IC 95 % : 0,14-0,70 ; P = 0,002).

Le suivi comporte la surveillance clinique et l'imagerie tous les 3 à 6 mois, en fonction de la rapidité de l'évolution de la maladie.

## CONCLUSION

La maladie d'Erdheim-Chester est une forme rare d'histiocytose systémique non langerhansienne atteignant les sujets autour de 50 ans. La caractéristique la plus fréquente consiste en des lésions ostéosclérotiques bilatérales et symétriques des os longs, aspect qui peut être découvert fortuitement. L'histologie des lésions confirme le diagnostic

de manière formelle. L'imagerie et la biologie clinique permettent de mettre en évidence les atteintes osseuses et extra-osseuses de la maladie d'Erdheim-Chester. Le traitement par interféron alpha doit être décidé suivant les symptômes du patient et les atteintes extra-osseuses.

Conflits d'intérêt : néant.

## BIBLIOGRAPHIE

1. Chester W : Uber lipidgranulomatose. Virchows Arch Pathol Anat Histol 1930 ; 279 : 561-602
2. Stoppacciaro A, Ferrarini M, Salmaggi C *et al.* : Immunohistochemical evidence of a cytokine and chemokine network in three patients with Erdheim-Chester disease : implications for pathogenesis. Arthritis Rheum 2006 ; 54 : 4018-22
3. Arnaud L, Gorochov G, Charlotte F *et al.* : Systemic perturbation of cytokine and chemokine networks in Erdheim-Chester disease : a single-center series of 37 patients. Blood 2011 ; 117 : 2783-90
4. Haroche J, Charlotte F, Arnaud L *et al.* : High prevalence of BRAF V600E mutations in Erdheim-Chester disease but not in other non-Langerhans cell histiocytoses. Blood 2012 ; 120 : 2700-3
5. Veyssier-Belot C, Cacoub P, Caparros-Lefebvre D *et al.* : Erdheim-Chester disease. Clinical and radiologic characteristics of 59 cases. Medicine 1996 ; 75 : 157-69
6. Haroche J, Amoura Z, Dion E *et al.* : Cardiovascular involvement, an overlooked feature of Erdheim-Chester disease : report of 6 new cases and a literature review. Medicine 2004 ; 83 : 371-92
7. Lachenal F, Cotton F, Desmurs-Clavel H *et al.* : Neurological manifestations and neuroradiological presentation of Erdheim-Chester disease : report of 6 cases and systematic review of the literature. J Neurol 2006 ; 253 : 1267-77
8. Arnaud L, Malek Z, Archambaud F *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
8. Orphanet, le portail des maladies rares et des médicaments orphelins : Orphanet : Recherche de clinique [en ligne]. Accédé le 26 mai 2013.  
[http://www.orphanet/consor/cgi-bin/Clinics\\_Search.php?Ing=FR&type\\_list=clinics\\_search\\_simple\\_shd&data\\_id=10383&Maladie\(s\)/groupes%20de%20maladies=Maladie-d-Erdheim-Chester&search=Clinics\\_Search\\_Simple&Chld=10383&Clinics\\_Clinics\\_Search\\_diseaseGroup=erdheim&Clinics\\_Clinics\\_Search\\_diseaseType=Pat&Clinics\\_Clinics\\_Search\\_country=NN&Clinics\\_Clinics\\_Search\\_CnsType=n&Clinics\\_Clinics\\_Search\\_age=Both&Clinics\\_Clinics\\_Search\\_GeographicType=null](http://www.orphanet/consor/cgi-bin/Clinics_Search.php?Ing=FR&type_list=clinics_search_simple_shd&data_id=10383&Maladie(s)/groupes%20de%20maladies=Maladie-d-Erdheim-Chester&search=Clinics_Search_Simple&Chld=10383&Clinics_Clinics_Search_diseaseGroup=erdheim&Clinics_Clinics_Search_diseaseType=Pat&Clinics_Clinics_Search_country=NN&Clinics_Clinics_Search_CnsType=n&Clinics_Clinics_Search_age=Both&Clinics_Clinics_Search_GeographicType=null)
10. Braitheh F, Boxrud C, Esmaeli B, Kurzrock R : Successful treatment of Erdheim-Chester disease, a non-Langerhans-cell histiocytosis, with interferon-alpha. Blood 2005 ; 106 : 2992-4
11. Arnaud L, Hervier B, Néel A *et al.* : CNS involvement and treatment with interferon- $\alpha$  are independent prognostic factors in Erdheim-Chester disease : a multicenter survival analysis of 53 patients. Blood 2011 ; 117 : 2778-82
12. Myra C, Sloper L, Tighe PJ *et al.* : Treatment of Erdheim-Chester disease with cladribine : a rational approach. Br J Ophthalmol 2004 ; 88 : 844-7

13. Miller RC, Villà S, Kamer S *et al.* : Palliative treatment of Erdheim-Chester disease with radiotherapy : a Rare Cancer Network study. *Radiother Oncol* 2006 ; 80 : 323-6
14. Aouba A, Georgin-Lavialle S, Pagnoux C *et al.* : Rationale and efficacy of interleukin-1 targeting in Erdheim-Chester disease. *Blood* 2010 ; 116 : 4070-6
15. Dagna L, Corti A, Langheim S *et al.* : Tumor necrosis factor  $\alpha$  as a master regulator of inflammation in Erdheim-Chester disease : rationale for the treatment of patients with infliximab. *J Clin Oncol* 2012 ; 30 : e286-90
16. Haroche J, Cohen-Aubart F, Emile J-F *et al.* : Dramatic efficacy of vemurafenib in both multisystemic and refractory Erdheim-Chester disease and Langerhans cell histiocytosis harboring the BRAF V600E mutation. *Blood* 2013 ; 121 : 1495-500

**Correspondance et tirés à part :**

T. NGUYEN  
Hôpital Erasme  
Service de Médecine interne  
Route de Lennik 808  
1070 Bruxelles  
E-mail : thomasnguyen@gmx.com

Travail reçu le 1<sup>er</sup> juin 2013 ; accepté dans sa version définitive le 14 mars 2014.