

Le chevauchement des histiocytoses « Erdheim Chester et Rosai Dorfman » dans une nouvelle présentation clinique !

- YAMINA BRIHMAT Résidente, service de médecine interne , CHU BAB EL Oued, Alger Algérie
- KARIMA ABBACI , Maître de conférences , Service de médecine interne CHU BAB EL Oued, Alger Algérie
- RANIA MAMACHE, Assistante , Service de médecine interne CHU BAB EL Oued, Alger Algérie
- SAKINA MOULAY , Assistante , Service de médecine interne CHU BAB EL Oued, Alger Algérie
- CHAFIA LAOUAR , Résidente, service de médecine interne , CHU BAB EL Oued, Alger Algérie
- NAZIM LARABA, Professeur , Service de médecine interne CHU BAB EL Oued, Alger Algérie
- ABDELKARIM BERRAH, Professeur , Service de médecine interne, CHU BAB EL Oued, Alger, Algérie

Introduction

La maladie d'Erdheim-Chester(M.E.C) est une histiocytose rare non Langerhansienne, classée désormais comme une affection tumorale grâce aux avancées physiopathologiques, notamment la découverte de l'activation de la voie MAPK.

Selon le consensus international publié par la société américaine d'hématologie, la présence d'une mutation BRAF, a renforcé l'arsenal thérapeutique par la validation d'une nouvelle biothérapie anti-BRAF (Vemurafenib).

Le diagnostic de la maladie d'Erdheim-Chester et Rosai Dorfman(M.R.D) peut représenter un vrai challenge pour le clinicien particulièrement devant une localisation atypique ou une étude histologique difficile par la non accessibilité du site à biopsier ou la non disponibilité d'un centre spécialisé. Nous rapportons une localisation rare d'histiocytose non Langerhansienne agressive. Une parotidomégalie révélant un syndrome de chevauchement « Erdheim-Chester et Rosai Dorfman » est une entité clinique rare à découvrir.

Cas clinique

Nous rapportons le cas d'une jeune patiente B F, 23 ans, qui consulte pour une parotidomégalie gauche sans adénopathies cervicales ou d'autres manifestations cliniques associées, notamment il n'y avait pas de diabète insipide ni d'atteinte ostéo-articulaire, neurologique ou cutanée. Sur le plan paraclinique, il n'y avait pas de cytopénies, ni de syndrome inflammatoire franc. A l'électrophorèse des protéines, il n'y avait pas de pic monoclonal ni d'hyper IgG4 et la recherche des facteurs anti nucléaires est revenue négative.

L'IRM cervicale a montré une parotidomégalie droite, des masses rétro-pharyngées et une infiltration mandibulaire droite le long du trajet du nerf alvéolaire inférieur avec érosion osseuse (Figure 1). La tomographie par émission de positons au 18 FDG a objectivé une masse du tissu mou lobulée irrégulière hyper-métabolique remplissant à la fois les espaces parotidiens et masticateur droits et des tissus mous rétro-pharyngiens gauches. Il n'y avait pas de fixation au niveau des os longs.

Le scanner thoraco-abdomino-pelvien n'a pas révélé de fibrose rétro-péritonéale, de reins chevelus ou d'adénopathies profondes. Il a été décidé d'effectuer une biopsie chirurgicale de la parotide, celle-ci s'est compliquée d'une paralysie faciale périphérique droite.

L'examen histologique de la pièce d'exérèse chirurgicale de la parotide a montré un parenchyme parotidien et un tissu conjonctivo-graisseux dissociés par un infiltrat histiocytaire dense et de granulome inflammatoire. L'immunohistochimie des histiocytes spumeux a révélé un marquage CD68+, CD163+ PS100+ BRAF+ avec langérine - CD1a – associé à un phénomène d'empériopolèse ce qui est en faveur d'un chevauchement des histiocytoses M.E.H et M.R.D.

La patiente a été mise sous corticothérapie et méthotrexate avec une bonne évolution clinique. La paralysie faciale a progressivement régressé grâce à la rééducation fonctionnelle.

La tomographie par émission de positons au 18 FDG effectuée après 3 mois de traitement a montré la persistance d'une activité hypermétabolique au niveau de la parotide droite et des espaces rétro-pharyngiens avec atteinte de l'os mandibulaire droit (Figure 2) ce qui nous a amené à prescrire un traitement par Interféron alpha pégylé.

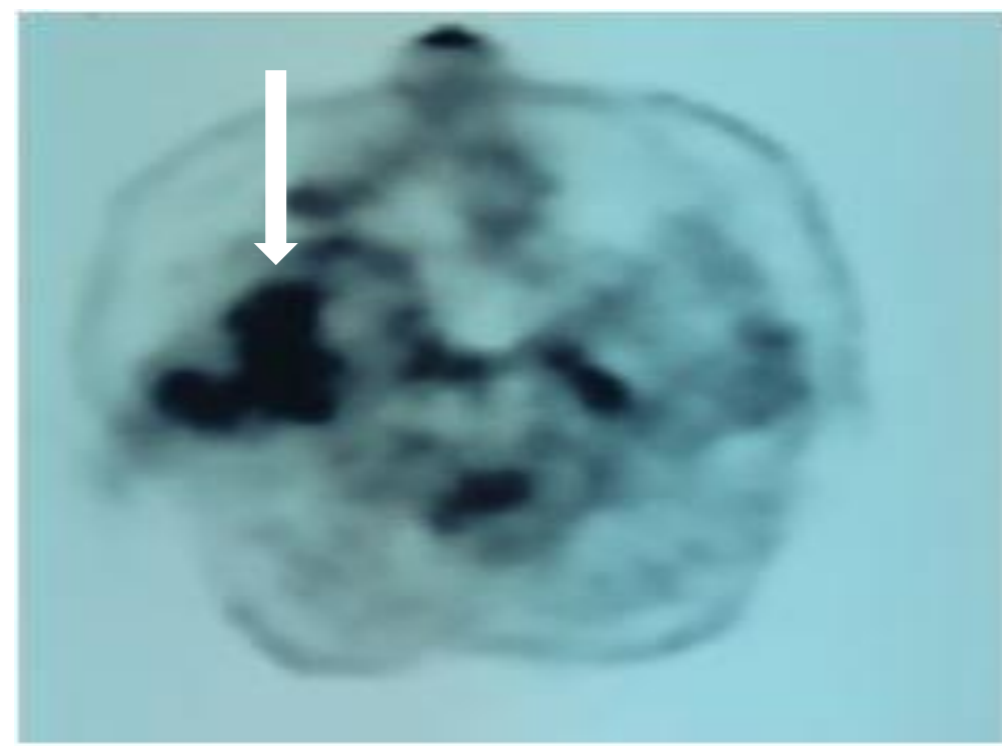
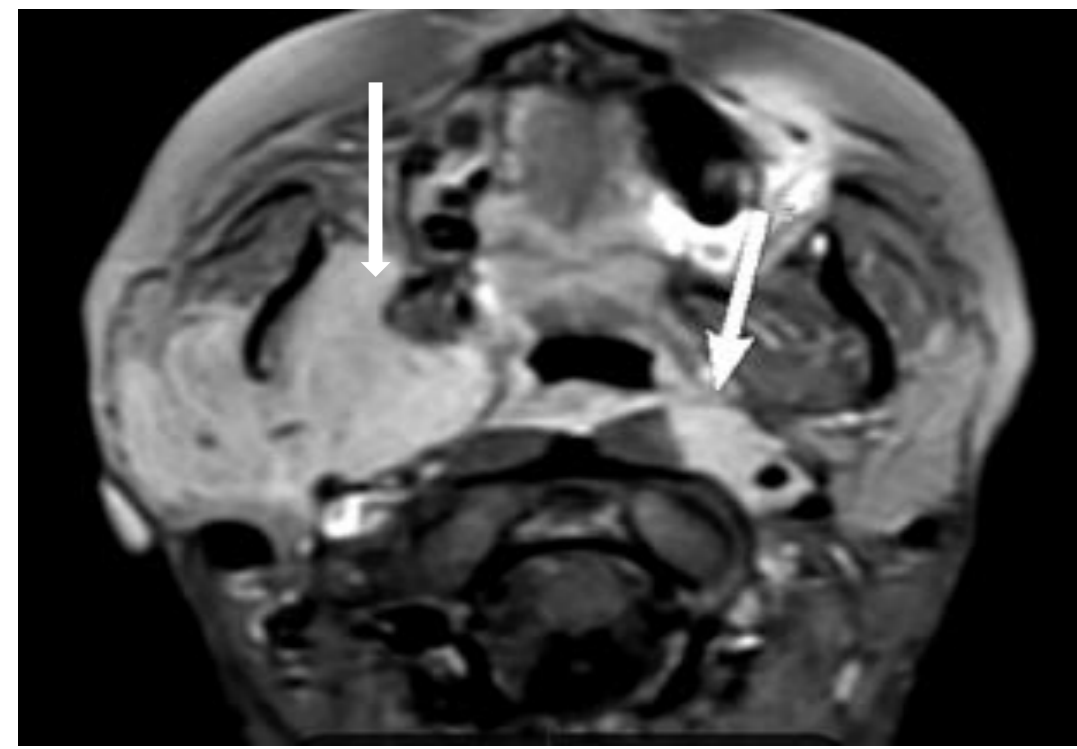


Figure 1: IRM: parotidomégalie droite et masses rétro-pharyngées **Figure 2:** PET Scan: masse du tissu mou lobulée irrégulière hyper-métabolique

Discussion

La M.E.H est une histiocytose non langerhansienne rare, multisystémique, touchant essentiellement les adultes (5ème décennie) et préférentiellement les hommes (ratio hommes/femmes : 3/1). Elle se caractérise par une prolifération histiocytaire monoclonale fibrosante avec composante xanthogranulomateuse. Elle rentre dans la catégorie des tumeurs histiocytaires et des cellules dendritiques dans la 4^{ème} édition révisée de la classification des tumeurs des tissus hématopoïétiques et lymphoïdes de l'Organisation Mondiale de la Santé.

Le diagnostic se pose sur base de la clinique, de l'imagerie et de l'histologie. Les manifestations cliniques sont liées à l'infiltration histiocytaire néoplasique et à l'inflammation incontrôlée qui y est associée. De nombreux organes peuvent être touchés. L'atteinte osseuse est présente dans 95 % des cas et touche, essentiellement de façon symétrique, le squelette appendiculaire (fémur distal, tibia proximal et distal classiquement) et, moins fréquemment, le squelette axial. L'image en radiographie et au PET-scan est typique et montre une ostéosclérose symétrique diaphysaire et métaphysaire des membres inférieurs. L'atteinte rétro-péritonéale concerne un tiers des patients. Elle se traduit par une infiltration bilatérale de macrophages spumeux associés à une réaction fibreuse légère à modérée et à un infiltrat lympho-plasmocytaire . Ceci peut entraîner une hydronéphrose et un aspect de reins «chevelus». L'infiltration surrénalienne est souvent asymptomatique, mais peut être responsable d'une insuffisance surrénalienne.

L'atteinte du système nerveux central est présente dans 20-30 % des cas et touche, principalement, le cervelet, le pont, le cerveau et la dure-mère, sous forme de masses bien limitées ou d'infiltrats diffus mal délimités. Cliniquement, ces lésions se manifestent, le plus souvent, par un syndrome pyramidal ou un syndrome cérébelleux. Elles peuvent également entraîner des céphalées, une épilepsie, une paralysie des nerfs crâniens, des troubles cognitifs ou psychiatriques. L'infiltration de la post-hypophyse peut se traduire par un diabète insipide . L'atteinte orbitaire se traduit par une exophtalmie .L'atteinte pulmonaire peut toucher 50 % des patients, mais reste, le plus souvent, asymptomatique. Elle peut, cependant, entraîner un syndrome restrictif ou, plus rarement, obstructif. L'atteinte cutanée est présente dans 20 % des cas. Il s'agit de lésions papulaires ou papulo-nodulaires, souvent localisées au niveau de la face, se traduisant principalement par des xanthélasmas périorbitaires et des membres supérieurs . L'atteinte cardiovasculaire peut toucher 50 % des patients et entraîner un épanchement péricardique, voire une tamponnade, des valvulopathies, une infiltration circonférentielle de l'aorte ou une infiltration pseudo-tumorale touchant, classiquement, l'oreillette droite. L'infiltration péri-aortique touche l'ensemble de l'aorte sans être nécessairement symptomatique et peut s'étendre aux artères rénales et être alors responsable d'une hypertension artérielle réno-vasculaire. Les atteintes du système nerveux central, pulmonaire et cardiovasculaire sont particulièrement de mauvais pronostics. Notre patiente a présenté une localisation atypique à type de parotidomégalie avec atteinte osseuse et ORL.

En histologie, les histiocytes dans la maladie d'Erdheim-Chester renferment un cytoplasme spumeux et un noyau de petite taille et arrondi. Il n'y a pas d'indentation nucléaire avec aspect réniforme. Les histiocytes s'accompagnent d'une fibrose d'abondance variable et d'un infiltrat inflammatoire réactionnel lymphocytaire, plasmocytaire et neutrophilique. En immunohistochimie, on observe une positivité des histiocytes tumoraux pour les marqueurs macrophagiques tels que CD68, CD163 .Ils sont négatifs pour le CD1a. Ils sont positifs pour BRAFV600E . Il existe des formes de chevauchement associant la maladie d'Erdheim-Chester à d'autres types d'histiocytose comme l'histiocytose langerhansienne ou la maladie de Rosai-Dorfman (effectivement c'est le cas de notre patiente avec présence des images d'empériopolèse à l'histologie). D'un point de vue étiopathogénique, la maladie d'Erdheim-Chester est très souvent liée à des mutations touchant la voie de signalisation intracellulaire MAPK qui interviennent dans la régulation de la prolifération, de l'apoptose, de la différenciation et de la migration cellulaires et de l'angiogenèse. On retrouve, dans plus de 50 % des cas, une mutation V600E du gène BRAF qui entraîne une augmentation de l'activité kinase de BRAF. L'identification des différentes mutations touchant la voie MAPK a permis une meilleure compréhension de la maladie, auparavant classée comme maladie inflammatoire et actuellement considérée comme une néoplasie histiocytaire monoclonale. Des traitements ciblés ont été développés comme les inhibiteurs de BRAF, de MEK ou de mTOR qui peuvent remplacer ou s'associer aux traitements antérieurement utilisés tels que l'interféron alpha, les antagonistes de l'interleukine 1, les corticoïdes, la chimiothérapie ou la radiothérapie.

Conclusion: Le chevauchement des histiocytoses non Langerhansienne Erdheim Chester et Rosai Dorfman suscite plusieurs problématiques par sa rareté et sa réponse thérapeutique imprévisible. Une parotidomégalie avec érosion mandibulaire devrait évoquer le diagnostic d'histiocytose et entamer une prise en charge adaptée et précoce particulièrement par l'avènement des thérapies ciblées et la publication du consensus internationale de prise en charge des histiocytoses. **Conflits d'intérêt : aucun**

La bibliographie

1. Haroun F, Millado K, Tabbara I. Erdheim-Chester disease: comprehensive review of molecular profiling and therapeutic advances. *Anticancer Res* 2017;37:2777-83.
2. Haroche J, Cohen-Aubart F, Rollins BJ, et al. Histiocytoses: emerging neoplasia behind inflammation. *Lancet Oncol* 2017;18:e113-25.
3. Diamond E, Dagna L, Hyman D, et al. Consensus guidelines for the diagnosis and clinical management of Erdheim-Chester disease. *Blood* 2014;124:483-92.
4. Campochiaro C, Tomelleri A, Cavalli G, et al. Erdheim-Chester disease. *Eur J Intern Med* 2015;26:223-9.
5. Haroche J, Cohen-Aubart F, Arnaud L, et al. Maladie d'Erdheim-Chester. *Rev Med Interne* 2014;35:715-22.
6. Estrada-Veras J, O'Brien K, Boyd L, et al. The clinical spectrum
7. C. Vanhaecke , M.-D. Vignon-Pennamen. Maladie de Rosai-Dorfman. *Annales de Dermatologie et de Vénérologie*. Volume 139, Issue 11, November 2012, Pages 761-764