

# CAS CLINIQUE

## MALADIE D'ERDHEIM-CHESTER

DELPORTE G (1), DELCORDE I (2), RORIVE A (3), JEUGMANS A (4), MOONEN M (5), KOOPMANSCH B (6),  
MOONEN G (7), DELVENNE P (1)

**RÉSUMÉ :** Nous rapportons le cas d'une patiente de 47 ans explorée pour un syndrome inflammatoire inexpliqué et une asthénie chronique. Les examens en imagerie démontrent la présence d'importants remaniements osseux au niveau du périoste des deux fémurs et tibias, évoquant une maladie d'Erdheim-Chester. Celle-ci est confirmée par l'analyse d'une biopsie ostéomédullaire réalisée au niveau du fémur gauche. La détection de la mutation V600E du gène BRAF permet à la patiente de bénéficier d'un traitement ciblé anti-BRAF et anti-MEK, améliorant sa symptomatologie.

**MOTS-CLÉS :** *Maladie d'Erdheim-Chester - Histiocytose - BRAF V600E - MAPK*

### ERDHEIM-CHESTER DISEASE : A CASE REPORT

**SUMMARY :** We report the case of a 47-year-old woman with unexplained inflammatory syndrome and asthenia. Imaging findings show bilateral abnormalities of femurs and tibias, suggesting an Erdheim-Chester disease, which is confirmed by a bone marrow biopsy of the left femur. The BRAF V600E mutation is detected, allowing the administration of targeted therapies such as BRAF and MEK inhibitors that lead to the improvement of symptoms.

**KEYWORDS :** *Erdheim-Chester disease - Histiocytosis - BRAF V600E - MAPK*

## INTRODUCTION

La maladie d'Erdheim-Chester est une histiocytose non langerhansienne rare, multisystémique, caractérisée par une prolifération histiocytaire monoclonale sur un fond fibro-inflammatoire. Les manifestations cliniques peuvent être très variées. Les plus fréquentes sont une ostéosclérose bilatérale des os longs des membres inférieurs, une fibrose rétropéritonéale, un diabète insipide et un épaississement circonférentiel de l'aorte. Des mutations touchant la voie MAPK sont régulièrement retrouvées et, en particulier, dans plus de la moitié des cas, une mutation V600E du gène BRAF. L'identification de ces mutations permet la confirmation du diagnostic et le recours à des traitements ciblés tels les agents anti-BRAF et anti-MEK qui ont un effet favorable sur l'évolution et la survie des patients.

## HISTOIRE CLINIQUE

Il s'agit d'une patiente âgée de 47 ans au moment où elle est adressée à un service d'Oncologie pour un syndrome inflammatoire inexpli-

qué. L'anamnèse est, à ce moment, négative. En particulier, il n'y a pas d'asthénie, d'anorexie, d'amaigrissement ou de sudation nocturne. L'examen clinique est normal. Le contrôle biologique confirme la présence d'un syndrome inflammatoire (la CRP variant au fil de l'évolution entre 20 et 80 mg/l). Une aspiration médullaire exclut un syndrome myéloprolifératif et, en particulier, l'étude cytogénétique est normale. Divers examens sont réalisés dont une scintigraphie osseuse qui démontre «de très importants remaniements intra-osseux principalement des os longs avec hyperhémie d'accompagnement évoquant une hémopathie de type syndrome myéloprolifératif». Un examen radiographique des deux membres inférieurs confirme la présence d'importants remaniements osseux au niveau des deux fémurs et tibias. Une IRM des membres inférieurs et une biopsie osseuse évoquent le diagnostic de maladie d'Erdheim-Chester.

Au fil des mois qui suivent, la patiente reste asymptomatique et le syndrome inflammatoire, toujours modéré, persiste. La patiente est ensuite perdue de vue pendant une dizaine d'années.

A l'âge de 58 ans, en raison de la persistance de ce syndrome inflammatoire et de l'apparition d'une asthénie chronique importante, de vertiges et d'une instabilité à la marche, en raison aussi de la notion antérieure d'une possible maladie d'Erdheim-Chester, la patiente est, à nouveau, explorée. L'examen clinique général reste normal. L'examen neurologique montre une quadranopsie latérale homonyme droite en quadrant inférieur. Questionnée spécifiquement en raison de cette constatation, la patiente signale avoir été responsable, dans les derniers mois, de trois accidents de roulage au cours

(1) Service d'Anatomie pathologique, CHU Liège, Belgique.

(2) Médecin généraliste, Saive, Belgique.

(3) Service d'Oncologie médicale, CHU Liège, Belgique.

(4) Service de Rhumatologie, CHU Liège, Belgique.

(5) Service de Cardiologie, CHU Liège, Belgique.

(6) Service de Génétique, CHU Liège, Belgique.

(7) Professeur ordinaire émérite, ULiège, Belgique.

desquels les dommages matériels du véhicule qu'elle conduisait étaient toujours localisés à l'avant droit.

Parmi les examens complémentaires, il est noté que :

- Le PET-CT après injection de 18FDG montre un hypermétabolisme intense et diffus de la diaphyse des os longs, particulièrement des tibias et fémurs et de la paroi postérieure des sinus maxillaires, des lésions intensément hypermétaboliques cérébrales, une lésion thyroïdienne également hypermétabolique, des reins de grande taille avec dilatation des cavités calicelles et infiltration tissulaire périrénale droite hypermétabolique et hypermétabolisme du parenchyme rénal gauche.

- Le CT de l'abdomen montre un infiltrat symétrique de la graisse périrénale réalisant un aspect de reins «chevelus», une hydronéphrose bilatérale avec stase, un engainement circonférentiel de l'aorte abdominale accentué dans son tiers supérieur et moins marqué à hauteur du carrefour iliaque. L'artère mésentérique et les artères rénales sont aussi engainées. Il faut souligner qu'il n'y a ni hypertension ni insuffisance rénale.

- L'IRM cérébrale montre plusieurs lésions extra-axiales méningées. A l'étage sous-tentorial, une vaste masse polylobée (78 x 49 x 68 mm) s'implante sur la méninge de la convexité cérébelleuse et sur la tente du cervelet. Elle comprime les lobes cérébelleux et le vermis entraînant un collapsus du 4<sup>ème</sup> ventricule sans hydrocéphalie. A l'étage sus-tentorial, une masse nodulaire occipitale gauche (54 x 38 mm) refoule le parenchyme. Plusieurs autres lésions nodulaires s'attachent à la faux du cerveau et envahissent le sinus longitudinal supérieur qui est obstrué. Une autre lésion, de plus petite taille, se développe au niveau frontal antérieur gauche. Toutes ces lésions présentent un hypo-signal en séquences pondérées T2 et un iso-signal en séquences pondérées T1. Elles sont nettement rehaussées après injection de produit de contraste paramagnétique.

La confirmation du diagnostic imposant une preuve histologique, une biopsie osseuse est réalisée, dans le but aussi de rechercher une éventuelle mutation BRAF dont la présence a des implications thérapeutiques. La biopsie est réalisée au niveau du fémur gauche et montre des travées osseuses remaniées et épaissies, délimitant des espaces médullaires d'aspect fibreux, renfermant de façon focale, des histiocytes spumeux associés à des lymphocytes et plasmocytes (Figure 1).

En immunohistochimie, les histiocytes montrent un marquage pour le CD68 et

BRAFV600E (Figure 2). Ils sont négatifs pour la protéine S100 et le CD1a. L'analyse en biologie moléculaire met en évidence une mutation p.V600E (c.1799T > A, référence COSMIC 476) dans le codon 600 du gène BRAF.

L'ensemble de ces résultats permet de confirmer le diagnostic de maladie d'Erdheim-Chester. Suite à la confirmation du diagnostic, la patiente est adressée en consultation de cardiologie, pneumologie, néphrologie et endocrinologie. Le bilan cardiologique ne met pas en évidence d'atteinte myocardique et montre un aspect d'athéromasie non sténosante des bifurcations carotidiennes et un engainement circonférentiel de l'aorte abdominale, sans sténose des artères ostiales (Figure 3). Le bilan pneumologique ne met pas en évidence de répercussions fonctionnelles ou structurelles respiratoires. Le bilan néphrologique met en évidence une fonction rénale normale. L'infiltrat périrénal visualisé au scanner n'entraîne pas de complication rénale. Il n'y a pas de signe de diabète insipide. Le bilan endocrinien ne met pas en évidence d'atteinte de l'axe hypothalamo-hypophysaire et montre une discrète hyperparathyroïdie.

La patiente bénéficie d'un traitement anti-BRAF et anti-MEK qui est bien supporté. Elle décrit, après quelques mois, une amélioration des symptômes. Lors de son suivi, plusieurs mois après le début du traitement, il est noté :

- Une tendance à l'hyperthermie et des problèmes de sécheresse cutanée et muqueuse comme effets secondaires aux traitements.

- Une réduction partielle du manchon tissulaire périaortique et périrénal aux scanners de contrôle.

- Une hospitalisation pour épilepsie partielle suivie de crise convulsive tonico-clonique, nécessitant un traitement par Dépakine® puis Keppra®.

- Une admission aux urgences pour un épisode de désorientation, spontanément résolutif en quelques heures.

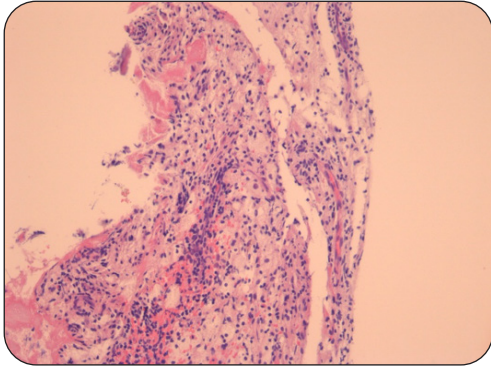
Depuis lors, son évolution reste stable.

## DISCUSSION

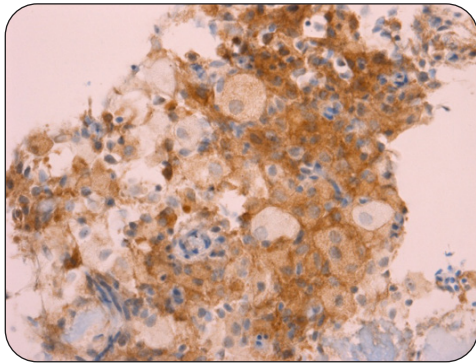
### GÉNÉRALITÉS

La maladie d'Erdheim-Chester est une histiocytose non langerhansienne rare, multisystémique, touchant essentiellement les adultes (5<sup>ème</sup> décennie) et préférentiellement les hommes (ratio hommes/femmes : 3/1). Elle se caractérise par une prolifération histiocytaire monoclonale fibrosante avec composante xanthogranuloma-

**Figure 1.** Biopsie ostéoméduillaire colorée à l'hématoxyline éosine et montrant des espaces médullaires fibrosés avec un infiltrat lymphocytaire associé à quelques amas de macrophages spumeux (grossissement 200x).



**Figure 2.** Immunohistochimie de la biopsie ostéoméduillaire montrant des macrophages spumeux positifs pour BRAFV600E (grossissement 400x).



**Figure 3.** Tomodensitométrie de l'abdomen, en phase artérielle. Visualisation d'un engainement circonférentiel de l'aorte abdominale (flèche rouge) avec entrapement des artères rénales bilatérales (flèches jaunes), sans sténose hémodynamiquement significative.



ARD : artère rénale droite. ARG : artère rénale gauche.

teuse et présence de cellules de Touton. Elle rentre dans la catégorie des tumeurs histiocytaires et des cellules dendritiques dans la 4<sup>ème</sup> édition révisée de la classification des tumeurs des tissus hématopoïétiques et lymphoïdes de l'Organisation Mondiale de la Santé (2016).

## DIAGNOSTIC

Le diagnostic se pose sur base de la clinique, de l'imagerie et de l'histologie. Les manifestations cliniques sont liées à l'infiltration histiocyttaire néoplasique et à l'inflammation incontrôlée qui y est associée. Les patients se présentent classiquement avec des douleurs osseuses, une fatigue, un diabète insipide, une exophtalmie, une altération de la fonction rénale, des lésions du système nerveux central, cardiovasculaire ou pulmonaire (1-9).

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. Il n'y a pas d'empériplase ou de nécrobiose, pas d'atypie ou d'activité mitotique significative. Quelques cellules de Touton peuvent être visualisées. Les histiocytes s'accompagnent d'une fibrose d'abondance variable et d'un infiltrat inflammatoire réactionnel lymphocytaire, plasmocytaire et neutrophilique (4, 8, 11). En immunohistochimie, on observe une positivité des histiocytes tumoraux pour les marqueurs macrophagiques tels que CD68, CD163 et FXIIIa. Ils sont négatifs pour le CD1a. Ils sont positifs pour BRAFV600E dans les cas où cette mutation est présente. Une expression de la protéine S100 est peu fréquente (11).

## ATTEINTES D'ORGANE

De nombreux organes peuvent être touchés, mais les atteintes les plus courantes concernent les os, la peau, le rétropéritoine, le cœur et les gros vaisseaux, les orbites, les poumons et le cerveau.

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 (2-8). En histologie, elle est, classiquement, caractérisée par des amas lâches de macrophages spumeux dispersés au sein d'un stroma fibreux remplaçant le tissu hématopoïétique. Il s'y associe un infiltrat inflammatoire lympho-

plasmocytaire d'abondance variable. Les travées osseuses sont remaniées et sclérosées. Dans certains cas, la prolifération fibreuse est prédominante et les macrophages peuvent être difficilement visualisés (11).

L'atteinte rétropéritonéale 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 (11). 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 (3-8).

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. Elle montre un infiltrat inflammatoire d'abondance variable, constitué d'histiocytes et de lymphocytes T, organisés sous forme d'amas ou de cellules isolées, avec disposition préférentielle périvasculaire. Une prolifération astrocytaire réactionnelle est souvent associée et peut être marquée. Elle s'accompagne de fibres de Rosenthal (11). 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 (3-8).

L'atteinte orbitaire montre un infiltrat sous-cutané, nodulaire ou diffus, de macrophages spumeux, associé à une fibrose d'abondance variable et à un léger infiltrat lympho-plasmocytaire (11). Elle se traduit par une exophtalmie (3-8).

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. En imagerie, on observe un épaississement des septa interlobulaires et des scissures, des plages en verre dépoli et des micronodules centrolobulaires (2-4, 6). L'image histologique montre une fibrose essentiellement pleurale et interlobulaire, associée à un infiltrat histiocytaire de densité variable. Les histiocytes peuvent être rares, dispersés au sein de la fibrose et donc difficilement visualisés. On peut également observer des cellules géantes plurinucléées et des remaniements granulomateux (11).

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 (3-8). En histologie, le derme abrite de petits agrégats de macrophages spumeux associés à quelques cellules de Touton. Une fibrose stromale peut être présente (11).

L'atteinte cardiovasculaire peut toucher 50 % des patients et entraîner un épanchement péri-cardiaque, voire une tamponnade, des valvulopathies, une infiltration circonférentielle de l'aorte ou une infiltration pseudo-tumorale touchant, classiquement, l'oreillette droite. L'infiltration périaortique 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 rénovasculaire (3-10). En histologie, on observe une fibrose mal délimitée, avec plasmocytes et lymphocytes dispersés et présence focale de macrophages spumeux (9, 11).

On peut, plus rarement, retrouver des lésions aux niveaux des testicules, du tissu sous-cutané, des tissus épidermiques et de la cavité orale (11).

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 (5).

Certains cas se limitent à une atteinte osseuse et sont peu symptomatiques alors que d'autres montrent une atteinte multisystémique avec une évolution rapide et plus agressive. Les atteintes du système nerveux central, pulmonaire et cardiovasculaire sont particulièrement de mauvais pronostics (2, 4-7, 9).

## ETIOPATHOGÉNIE

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. En découlent une phosphorylation et une activation de MEK puis l'activation de ERK qui, après translocation au niveau du noyau, induit l'expression de gènes codant pour des facteurs de diverses transcriptions provoquant une perte du contrôle de la prolifération cellulaire.

D'autres mutations activatrices de la voie MAPK peuvent être retrouvées telles les mutations de MAP2K1, ARAF, MAP2K2, KRAS ou

NRAS. Des mutations touchant PIK3CA peuvent également être retrouvées, entraînant une activation de la voie de mTOR. Un réarrangement de ALK ou une surexpression de PDL-1 sont également décrits (1, 2, 5, 7, 8, 11-14).

## TRAITEMENT

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 histiocyttaire 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 (1-3, 5-7, 13, 14).

## CONCLUSION

La maladie d'Erdheim-Chester est une histiocytose non langerhansienne monoclonale rare, multisystémique, dont les manifestations cliniques sont variables en fonction des différents organes touchés et dont le diagnostic se base sur les données cliniques, d'imagerie et anatomopathologiques. La biopsie permet de confirmer le diagnostic et de détecter des mutations touchant la voie MAPK, ce qui a un impact majeur pour la prise en charge du patient grâce au développement de traitements ciblés tels que les inhibiteurs de BRAF ou MEK, qui ont un effet bénéfique sur l'évolution clinique et la survie.

## Remerciements

Les auteurs remercient les Drs Gérard L, Lambert F, Somja J, Waltregny D, Martin D et Jérusalem G pour leur aide dans la description de l'histoire clinique de cette patiente.

## 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 of Erdheim-Chester disease: an observational cohort study. *Blood Adv* 2017;**1**:357-66.
7. Cives M, Simone V, Rizzo FM, et al. Erdheim-Chester disease: A systematic review. *Crit Rev Oncol Hematol* 2015;**95**:1-11.
8. Parreaux S, Haroche J, Pommepuy I, et al. Histiocytose langerhansienne et maladie d'Erdheim-Chester, une continuité ? *Rev Med Interne* 2017;**38**:482-7.
9. Chasseur P, Kyriakopoulou M, Vokaer B, et al. A cytologic diagnosis of BRAFV600E Erdheim-Chester disease on pericardial fluid. *Acta Clin Belg* 2017;**72**:369-71.
10. Alaya W, Zantour B, Ben Salem W, et al. Diagnostic difficile d'une maladie d'Erdheim Chester révélée par un diabète insipide central. *Rev Med Liege* 2017;**72**:436-8.
11. Ozkaya N, Rosenblum M, Durham B, et al. The histopathology of Erdheim-Chester disease: a comprehensive review of a molecularly characterized cohort. *Mod Pathol* 2018;**31**:581-97.
12. Lee L, Gasilina A, Roychoudhury J, et al. Real-time genomic profiling of histiocytoses identifies early-kinase domain BRAF alterations while improving treatment outcomes. *JCI Insight* 2017;**2**:e89473.
13. Cohen F, Emile J, Maksud P, et al. Efficacy of the MEK inhibitor cobimetinib for wild-type BRAF Erdheim-Chester disease. *Br J Haematol* 2018;**180**:150-3.
14. Ozkaya N, Dogan A, Abdel-Wahab O. Identification and targeting of kinase alterations in histiocytic neoplasms. *Hematol Oncol Clin North Am* 2017;**31**:705-19.

Les demandes de tirés à part doivent être adressées au Pr P. Delvenne, Service d'Anatomie pathologique, CHU Liège, Belgique.

Email : p.delvenne@uliege.be