

Histiocytose langerhansienne de l'enfant.

F. Chalard, J. Donadieu, E. Blondiaux

Introduction

L'histiocytose langerhansienne (HL) est une maladie rare dont l'origine est inconnue, même si l'implication d'agents microbiens a été suggérée, et dont les vecteurs sont des cellules de Langerhans anormales.

Les cellules décrites par Langerhans en 1868 appartiennent au système réticulo-endothélial. Elles ont une origine médullaire et migrent vers la peau puis les ganglions lymphatiques où elles jouent un rôle de présentation de l'antigène aux lymphocytes T. A leur surface sont exprimées les molécules du complexe majeur d'histocompatibilité de classe II et le CD1a. Dans l'histiocytose langerhansienne, les cellules en cause sont anormales par leur présence dans de nombreux organes et tissus (non seulement la peau, les ganglions et les muqueuses malpighiennes mais aussi le foie, la rate, les poumons, les os, le système nerveux central et le tube digestif particulièrement) et par leur prolifération oligoclonale.

Initialement, trois formes d'expression de la même maladie ont été décrites :

- la maladie de Letterer-Siwe, forme aiguë du nourrisson, caractérisée par une atteinte multiviscérale incluant une hépatosplénomégalie et un pronostic très sombre,
- la maladie de Hand-Schüller-Christian, qui associe exophtalmie, diabète insipide et lacunes crâniennes. La coexistence des trois éléments de cette triade est toutefois inconstante, retrouvée dans seulement 10% des cas
- le granulome éosinophile, chez le grand enfant principalement, qui est plus fréquemment unique que multiple et a généralement une évolution favorable. Il concerne 60 % des cas d'HL à l'âge pédiatrique.

En 1953, Lichtenstein met en évidence des similarités histopathologiques permettant de regrouper ces manifestations cliniques distinctes sous une unique entité nosologique, l'histiocytose X.

Puis, en 1973, Nizelof établit que le lien physiopathologique entre ces syndromes est le dysfonctionnement de cellules de Langerhans. La maladie est désormais appelée histiocytose langerhansienne ou à cellules de Langerhans.

Notons que cette maladie n'est qu'un des multiples désordres histiocytaires répertoriés. On distingue en effet trois groupes d'histiocytoses :

- classe 1 : l'histiocytose langerhansienne (toutes formes incluses)
- classe 2 : les histiocytoses non langerhansiennes et bénignes (xanthogranulome juvénile, maladie de Rosai-Dorfmann-destombes, maladie de Erdheim Chester, lymphohistiocytose hémophagocytaire)
- classe 3 : les maladies histiocytaires malignes (histiocytose maligne, sarcome histiocytaire)

L'HL peut survenir à tout âge mais est la plus élevée entre 1 et 3 ans (1) et son sex ratio est de 2/1. Les individus d'origine africaine sont rarement atteints. Chez l'enfant, son incidence est estimée à 1/200 000 nouveau cas/an chez les sujets de moins de 15 ans (2).

Si le diagnostic peut être évoqué devant des lésions cutanées ou des anomalies radiologiques, sa certitude nécessite toujours une étude cytologique ou histologique.

Les critères diagnostiques définis par la société histiocytaire sont les suivants (3):

- diagnostic présumé : constatations de microscopie optique
- diagnostic probable : constatations de microscopie optique et 2 des marqueurs suivants : adénosine triphosphatase, γ -D-mannosidase, peanut agglutinine

- diagnostic définitif : constatations de microscopie optique et 1 des critères suivants : granules de Birbeck (microscopie électronique, technique longue et coûteuse) ou marquage des cellules pathologiques par l'antigène CD1a.

La protéine S100 est présente dans l'HL mais n'est pas spécifique puisqu'on la met également en évidence dans la maladie de Rosai Dorfmann Destombes.

Après l'établissement du diagnostic, outre un examen clinique ORL et stomatologique et un bilan biologique incluant NFS, ionogramme, CRP et un bilan hépatique, certains examens d'imagerie sont nécessaires. Il s'agit de radiographies du squelette voire d'examens en coupes, ciblés en fonction de points d'appel cliniques ou biologiques: scanner de la base du crâne, IRM encéphalique, scanner thoracique, échographie voire IRM hépatobiliaire... La scintigraphie osseuse a un rôle débattu, car si elle permet un examen du corps entier, elle est moins sensible que les radiographies, sauf pour certaines localisations telles que la base du crâne et ne permet bien sûr pas une analyse anatomique précise.

Le pronostic de l'histiocytose langerhansienne est globalement bon mais il est très variable selon les formes de la maladie (4) (5). Il est admis que les facteurs de mauvais pronostics sont:

- l'âge de révélation inférieur à 2 ans (et surtout inférieur à 1 an),
- un nombre d'organes atteints supérieur ou égal à 3
- l'atteinte hépatique, médullaire, pulmonaire ou digestive
- le dysfonctionnement du foie, des poumons ou de la moelle osseuse

L'atteinte hypophysaire serait par contre un facteur prédictif positif de survie.

Le traitement de l'histiocytose langerhansienne n'est pas consensuel. En France, les grandes lignes de la prise en charge thérapeutique proposée peuvent être résumées ainsi. Les granulomes éosinophiles ont une évolution spontanée si couramment favorable qu'ils ne nécessitent généralement pas de traitement. L'atteinte purement cutanée est traitée de manière satisfaisante par caryolysine. En revanche, les formes systémiques requièrent un traitement général, à base de vinblastine et de corticoïdes (2). D'autres molécules telles que l'interféron α et la ciclosporine A sont des recours de deuxième ligne.

Nous allons ensuite passer en revue la présentation des différentes localisations de l'HL, qui sont, par ordre de fréquence décroissante : la peau, l'os, le système nerveux central, le système hépatobiliaire et la rate, les poumons, les ganglions lymphatiques, les tissus mous, la moelle osseuse, les glandes salivaires et le tube digestif (6).

1- Lésions cutanées (2)

Bien qu'elles ne nécessitent pas d'examen d'imagerie, ces lésions sont à signaler du fait de leur fréquence et parce qu'elles sont volontiers révélatrices de la maladie. Elles apparaissent chez le nourrisson et ont un aspect papulosquameux. Leurs sièges de prédilection sont les plis inguinaux et axillaires, le scalp et le thorax. Leur diagnostic peut être retardé car elles ressemblent à un eczéma et à la dermatite séborrhéique.

L'histiocytose cutanée de Hashimoto-Pritzker, propre au nouveau-né et d'évolution spontanée favorable est très classique mais très rare. Elle est constituée de lésions papulonodulaires violacées parfois proches de celles de la varicelle.

2- Lésions osseuses

L'atteinte osseuse de l'HL, plus fréquemment monostotique que polyostotique, affecte préférentiellement le squelette axial et en premier lieu le crâne (voûte et base) (7). Le rachis, le bassin, les côtes et la mandibule constituent néanmoins des localisations fréquentes. Dans le squelette périphérique, les os longs les plus souvent concernés sont les fémurs, les tibias et les humérus (8). Les os des pieds et mains sont en revanche rarement lésés au cours de l'HL (9). Les symptômes en rapport avec les localisations osseuses sont des douleurs locales, parfois insomniantes, ainsi que d'éventuelles tuméfactions péri-osseuses richement vascularisées.

Crâne et massif facial:

Les lésions de la voûte sont des lacunes à l'emporte-pièce de 1 à 5 cm de diamètre aux limites nettes, cernées ou non d'un liseré de condensation. Elles siègent dans le diploé et lysent la table externe plus volontiers que la table interne. Un petit séquestre intra-osseux et/ou une masse extradurale adjacente peuvent également être présents mais il n'y a pas de franchissement de la dure-mère.

L'os frontal est le plus fréquemment atteint. La localisation la plus typique est le toit de l'orbite. A la phase diagnostique, l'aspect radiologique et la topographie sont particulièrement évocateurs de la maladie. En revanche, au stade de guérison, la condensation osseuse peut rendre la distinction avec une dysplasie fibreuse plus difficile (10).

Le diagnostic différentiel principal des lésions uniques de la voûte est le dermoïde, surtout si la lésion est finement cerclée et siège au pied d'une suture coronale. Les foramens pariétaux, empreintes vasculaires et angiomes osseux sont des diagnostics différentiels secondaires.

En cas d'atteinte des parois orbitaires, la destruction osseuse est accompagnée d'une masse des tissus mous intraorbitaires parfois volumineuse et responsable d'exophtalmie. On la retrouve particulièrement dans la maladie de Hand Schuller Christian, où elle est bilatérale. L'extension postérieure, vers le sinus caverneux et via la fissure orbitaire supérieure ou le canal optique, est beaucoup plus rare.

Les lésions de l'os temporal siègent davantage dans la mastoïde et dans l'oreille moyenne qu'à la pointe du rocher. Une otorrhée chronique ou récidivante peut précéder le diagnostic radiologique. Le diagnostic différentiel principal d'une telle lésion ostéolytique agressive est le rhabdomyosarcome, même si la composante des tissus mous y est plus volumineuse. Un cholestéatome évolué constitue moins un piège diagnostique du fait de la discordance entre l'atteinte pétreuse et celle des osselets, modérée ou absente.

Dans la mandibule, la lésion ostéolytique est volumineuse et polylobée, peut englober plusieurs dents qui semblent alors « flottantes » et provoquer leur chute. Le diagnostic peut être évoqué sur des clichés radiographiques mais le recours au scanner est utile, afin de délimiter précisément l'extension de l'ostéolyse et d'évaluer le volume de la composante extra osseuse.

Rachis :

Les localisations rachidiennes sont observées entre 6 et 25% des cas d'histiocytose langerhansienne, la proportion variant selon qu'il s'agit d'une forme diffuse ou non de la maladie (11).

L'étage dorsal est le plus fréquemment atteint, avant le lombaire puis le cervical. Classiquement, la lésion histiocyttaire siège dans le corps vertébral, l'arc postérieur n'étant lésé que dans 5% des cas. Initialement, on observe une plage d'ostéolyse qui peut évoluer vers un tassement symétrique voire vers une vertebra plana. Le mur postérieur est affaissé plus modérément que le reste du corps vertébral et ne présente pas de recul. Comme dans les autres

localisations squelettiques, une masse tissulaire péri-osseuse et notamment péri-durale est présente mais a un faible volume et une compression médullaire ne survient qu'occasionnellement. En l'absence de contexte traumatique, les diagnostics différentiels de l'atteinte corporéale sont la spondylite infectieuse (pas d'atteinte discale), les lésions malignes, secondaires ou non (sarcome d'Ewing), et l'angiome osseux. Les diagnostics différentiels de l'atteinte de l'arc postérieur sont le kyste anévrysmal, l'ostéoblastome et les lésions malignes.

La reconstruction osseuse est lente, le corps vertébral ne retrouvant généralement pas sa toute sa hauteur initiale, et peut s'accompagner de troubles de la statique rachidienne.

Bassin :

Toutes les pièces osseuses sont potentiellement concernées mais l'aspect le plus typique est une lacune à l'emporte-pièce du toit du cotyle, aux limites nettes et condensées ou non. Il n'y a généralement pas d'apposition périostée adjacente. Parfois, les limites floues de la lacune rendent le diagnostic différentiel avec un sarcome d'Ewing ou une ostéomyélite agressive délicat (12).

Os longs :

Les granulomes y ont une agressivité très variable : lacune aux limites nettes et accompagnée d'appositions périostées parallèles et continues, lésion perméative et appositions périostées perpendiculaires, aspect vermoulu... C'est pourquoi les diagnostics différentiels sont eux aussi variables et la connaissance de l'ensemble des données cliniques et d'imagerie est cruciale.

Typiquement, les lésions surviennent en région diaphysaire et/ou métaphysaire et dans la médullaire osseuse. Le cartilage de croissance constituant une barrière certes robuste mais imparfaite face au granulome, une lésion métaphyso-épiphysaire peut donc être constatée. L'atteinte épiphysaire pure est en revanche très rare et la gamme du diagnostic différentiel réduite au chondroblastome et à l'infection.

Lorsque la lésion métaphysaire est juxtaconjugale, elle peut progresser sur toute la largeur de la métaphyse qui devient irrégulière et engendrer un élargissement du cartilage conjugal, ce qui constitue un aspect évocateur de l'histiocytose.

Au cours de l'évolution des lésions médullaires, un amincissement cortical par érosion endostéale ou des stries corticales longitudinales peuvent survenir.

L'atteinte primitivement corticale, plus rare, est elle aussi polymorphe : noyau scléreux ou lésion lacunaire expansive, présence éventuelle d'une masse des tissus mous volumineuse. Là encore, le diagnostic différentiel varie selon la présentation radiologique.

Les signes radiologiques de guérison sont la trabéculatation et la condensation des lacunes ainsi que la perte de la netteté de leurs contours (13).

3- Lésions encéphaliques (crâne exclu) (14) (15)

Leur fréquence est inégale selon les séries publiées mais semble plus grande en cas de maladie disséminée.

Lésions granulomateuses :

- L'infiltration de la tige pituitaire est l'anomalie encéphalique la plus fréquente au cours de l'HL. Elle serait due au passage de cellules de Langerhans depuis l'os sphénoïde (7). En IRM, elle apparaît comme un élargissement fusiforme voire nodulaire au rehaussement

intense. Il s'y associe fréquemment l'absence de l'hypersignal T₁ normal de la post hypophyse (en rapport avec les granules de vasopressine), constaté en cas de diabète insipide. Sous traitement médical, si l'épaississement de la tige pituitaire régresse, ce n'est pas le cas du diabète insipide. Le diagnostic différentiel d'une infiltration de la tige pituitaire est la sarcoïdose, l'hypophysite, une tumeur germinale, la maladie de Wegener et une atteinte leucémique.

- Bien plus rares, les lésions siégeant dans les méninges, les plexus choroïdes ou la glande pinéale sont des masses pseudotumorales vascularisées et hypercellulaires. C'est la raison pour laquelle leur signal en T₂ est bas et peut faire évoquer un tuberculome et pas seulement une tumeur. Lorsque de petits granulomes sont situés dans les espaces de Virchow-Robin, on constate une dilatation de ces espaces et des prises de contraste punctiformes (16). Signalons que l'augmentation de volume de la glande pinéale peut être due à une infiltration granulomateuse ou une simple hypertrophie.

Lésions neurodégénératives :

Elles sont localisées principalement dans le cervelet (substance blanche hémisphérique et noyaux dentelés) mais aussi le tronc cérébral et les noyaux gris centraux, en particulier les pallidums. Selon leur localisation, elles entraînent une ataxie, des convulsions ou un déclin cognitif. D'une manière générale, elles évoluent défavorablement, faute d'un traitement efficace.

Récemment, une étude a mis en évidence une fréquence plus élevée de telles lésions en cas d'atteinte crânio-faciale (17).

Au plan histologique, il s'agit d'une infiltration histiocytaire conduisant à une inflammation puis une perte neuronale, une démyélinisation, de la gliose, comme cela a même été illustré par spectroscopie IRM (18). In fine, des calcifications et une atrophie se constituent.

En IRM, elles se présentent comme des plages de signal anormal banal dépourvues d'effet de masse et de prise de contraste importante.

Leur présentation est alors proche de celle des ADEM et des encéphalites infectieuses, paranéoplasiques ou toxiques.

Dans le tronc cérébral, un aspect multinodulaire a été décrit, comme chez l'adulte (19).

Lésions iatrogènes :

Signalons uniquement la leucopathie cérébrale consécutive au traitement par la ciclosporine A.

4- Lésions pulmonaires et médiastinales

L'histiocytose pulmonaire est une pathologie de l'enfant mais aussi de l'adulte, chez qui le lien avec le tabagisme est bien connu. La prévalence chez les patients de sexe féminin y est plus fréquente que dans les autres formes d'histiocytose langerhansienne. Toux, dyspnée et asthénie sont les signes cliniques habituellement observés.

Les cellules de Langerhans s'infiltrant dans les parois bronchiques et bronchiolaires et les espaces péribronchiolaires puis forment des nodules pleins et aux contours irréguliers (20). Ces nodules prédominent largement aux tiers supérieur et moyen des champs pulmonaires, les bases étant relativement préservées. Au cours de la progression de la maladie, ces nodules s'excavent et forment des pseudokystes de taille inégale, d'abord à paroi épaisse puis à paroi fine (21). Un pneumothorax émaillé l'histoire clinique en cas de rupture dans la cavité pleurale d'un de ces pseudokystes. Par ailleurs, le tableau radiologique est constitué d'opacités réticulaires et de signes d'obstruction bronchique ou bronchiolaire. La fin

d'évolution est signée par une fibrose avec un aspect de rayon de miel et une distorsion bronchovasculaire.

L'analyse sémiologique et notamment des parois des pseudokystes est bien sûr au mieux effectuée sur le scanner mais le diagnostic positif est affirmé par le lavage broncho-alvéolaire qui permet la détection de cellules exprimant le CD1a.

Le diagnostic différentiel des nodules pulmonaires multiples (infections à germes non conventionnels, métastases) diffère de celui des pseudokystes (sarcoïdose, lymphangioléiomyomatose). Cette dernière, qui affecte presque exclusivement des sujets féminins, présente des pseudokystes volontiers apicaux et des lésions en rayon de miel plutôt basales. L'emphysème et les bronchiectasies sont des diagnostics alternes plus théoriques.

Les autres manifestations thoraciques de l'HL sont les épanchements pleuraux, adénomégalies et anomalies thymiques. Celles-ci peuvent être une simple augmentation de volume de la glande ou la présence de plages graisseuses, de septa ou de calcifications intrathymiques, assez caractéristiques (22).

5- Lésions hépato-biliaires et intestinales

Deux formes d'atteinte hépatique sont à distinguer. La première est aiguë et s'inscrit dans le cadre d'une histiocytose multisystémique. Elle est caractérisée par une infiltration diffuse du parenchyme et s'associe à une splénomégalie et des adénomégalies. La seconde est chronique et correspond à une infiltration périportale (hypoéchogène initialement puis hyperéchogène et hyperintense en T₁ du fait de la phagocytose lipidique par les cellules de Langerhans) évoluant lentement vers la cirrhose biliaire et la fibrose (23).

Une autre complication de l'HL, classique mais rare, est la cholangite sclérosante. Celle-ci se traduit par le rétrécissement erratique des voies biliaires, essentiellement intra-hépatiques. La cholangio-IRM montre l'alternance de segments biliaires irrégulièrement rétrécis et de dilatations modérées. La vésicule biliaire peut en outre présenter un épaississement pariétal.

L'atteinte intestinale n'est généralement pas très bruyante car il ne s'agit que d'une infiltration histiocytaire pariétale localisée, sans retentissement mécanique ni fonctionnel. Néanmoins, des entéropathies exsudatives au retentissement nutritionnel important ont été rapportées.

6- Atteinte médullaire osseuse

Dépourvu d'expression radiologique, cette localisation est toutefois notable, du fait de l'anémie et/ou de la thrombopénie qu'elle provoque et du pronostic qu'elle grève.

Conclusion

Affection d'expression polymorphe, l'histiocytose langerhansienne doit être connue du radiologue, surtout ses localisations osseuses, pulmonaires et encéphaliques. Si certaines présentations sont caractéristiques en imagerie, il n'est souvent pas possible d'affirmer le diagnostic mais il faut au moins l'évoquer dans la liste des diagnostics différentiels, particulièrement chez l'enfant et l'adulte jeune.

Références

- 1- Langerhans cell histiocytosis : clinical and epidemiological aspects. Broadbent V., Egeler M., Nesbit ME. Br J Cancer 1994 ;70 (suppl 23) :S11-S16.
- 2- Histiocytose langerhansienne. Donadieu J. Encyclopédie Orphanet, mai 2003.
- 3- Histiocytosis syndrome in children. Histiocyte society :writing group of the histiocyte society. Lancet 1987 ;11 :1181-91.
- 4- A multicentre retrospective survey of Langerhans' cell histiocytosis:348 cases observed between 1983 and 1993. French Langerhans cell histiocytosis study group. Arch Dis Child 1996;75(1);17-24.
- 5- Langerhans cell histiocytosis: presentation and evolution of radiologic findings with clinical correlation. Meyer J., Harty P., Mahboubi S., Heyman S., Zimmermann R., Womer R., Dormans J., D'Angio G. Radiographics 1995;15:1135-1146.
- 6- Pediatric Nuclear Medicine. Treves ST. New York, NY:Springer-Verlag, 1985;37-8.
- 7- Extraosseous langerhans cell histiocytosis in children. Schmidt S., Eich G., Geoffray A., Hanquinet S., Waibel P., Wolf R., Letovanec I., Alamo-Maestre L., Gudinchet F. Radiographics 2008;28:707-26.
- 8- Langerhans's cell histiocytosis (histiocytosis X) of bone. A clinicopathologic analysis of 263 pediatric and adult patients. Kilpatrick SE, Wenger DE, Gilchrist GS, Wollan PC, Unni KK. Cancer 1995 dec 15;76(12):2471-84.
- 9- Radiologic features of eosinophilic granuloma of bone. David R., Oria R., Kumar R., Singleton E., Lindell M., Shirkhoda A., Madewell J. AJR 1989;153: 1021-26.
- 10- Natural history of histiocytosis X. Berry D.H., Becton D.L. Hematol Oncol Clin North Am 1987;1(1):23-4.
- 11- Craniospinal Langerhans cell histiocytosis in children: 30 years' experience at a single institution. Davidson L., McComb J.G., Bowen I., Krieger M.D. J Neurosurg Pediatrics 2008;1:187-95.
- 12- Histiocytose langerhansienne. Jean S., Chateil J.-F., Benosman A., Adamsbaum C. Chapitre 80 dans Imagerie pédiatrique et foetale, sous la direction de C. Adamsbaum.
- 13- Eosinophilic granuloma arising from the pelvis in children: A report of three cases. [Ando A](#), [Hatori M](#), [Hosaka M](#), [Hagiwara Y](#), [Kita A](#), [Itoi E](#). *Ups J Med Sci*. 2008;113(2):209-16.
- 14- Prognostic factors for healing of bone lesions in histiocytosis X. Alexander JE, Seibert JJ, Berry DH, Glasier CM, Williamson SM, Murphy J. *Pediatr Radiol* 1988;18:326-32.
- 15- MR imaging presentation of intracranial disease associated with Langerhans cell histiocytosis. [AJNR Am J Neuroradiol](#). 2004 May;25(5):880-91. Prayer [D](#), [Grois N](#), [Prosch H](#), [Gadner H](#), [Barkovich AJ](#).
- 16- Neuropathology of CNS disease in Langerhans cell histiocytosis. Grois N., Prayer D., Prosch H., Lassmann H., CNS LCH co-operative group. *Brain* 2005;128:829-38.
- 17- Incidence and pattern of radiological central nervous system Langerhans cell histiocytosis in children: a population based study. [Laurencikas E](#), [Gavhed D](#), [Stålemark H](#), [van't Hooft I](#), [Prayer D](#), [Grois N](#), [Henter JJ](#). *Pediatr Blood Cancer*. 2011 Feb;56(2):250-7.
- 18- MR spectroscopy of a bright cerebellar lesion in a patient with Langerhans cell histiocytosis. Munoz A., Simon R., Carmen G. *AJNR* 2008 Apr;29(4):e14.
- 19- Multifocal eosinophilic granuloma presenting as progressive brainstem and cerebellar dysfunction. Fukazawa T., Yanagihara T., Hamada K., Hamada T. *J of Neurol, Neurosurg and Psych* 1994;57:980-2.
- 20- From the archives of the AFIP: pulmonary Langerhans cell histiocytosis. Abbott GF, Rosado de Christenson ML, Franks TJ, Frazier AA, Galvin JR. *Radiographics* 2004 May-Jun;24(3):821-41.

- 21- Pulmonary langerhans cell histiocytosis. Leatherwood D., Heitkamp D., Emerson R. Radiographics 2007;27: 265-268.
- 22- Thymic calcifications in histiocytosis X. SumnerTE, Auringer ST, Preston AA. Pediatr Radiol 1993;23:204-5.
- 23- Liver involvement in Langerhans cell histiocytosis. Wong [A](#), [Ortiz-Neira CL](#), Reslan [WA](#), [Sharon R](#), [Pinto-Rojas A](#), [Kaura D](#), [Anderson R](#). [Pediatr Radiol](#). 2006 Oct;36(10):1105-7. Epub 2006 Jul 4.