

Première manifestation atypique

Sarcoïdose – la neurologie rencontre l'endocrinologie

Dr méd. univ. (A) Andreas Major^a, Dr méd. Cornelia Keller^b, Dr méd. Biljana Rodic^c, Dr méd. univ. (A) Sieghart Filippi^d, PD Dr méd. Sabine Sartoretti-Schefer^e, Prof. Dr méd. Cornel Sieber^a

Kantonsspital Winterthur

^a Klinik für Innere Medizin; ^b Endokrinologie; ^c Neurologie; ^d Pneumologie; ^e Neuroradiologie

Contexte

La sarcoïdose est une maladie inflammatoire multisystémique rare. Elle touche préférentiellement les poumons, mais l'exemple de cas suivant montre de façon saisissante comment une manifestation inhabituelle de la maladie peut être à l'origine d'une présentation clinique atypique.

Présentation du cas

Anamnèse

Une patiente de 49 ans professionnellement active s'est présentée en urgence en raison d'une faiblesse croissante et de douleurs dans les deux jambes, qui avaient débuté la nuit mais sont ensuite aussi survenues sous forme de courbatures lors de l'effort physique. La patiente a indiqué qu'elle avait du mal à se lever et qu'elle ne pouvait plus guère monter les escaliers. Elle était épuisée après avoir parcouru seulement quelques mètres, au cours des deux derniers mois, elle avait uniquement encore pu se déplacer avec un déambulateur. L'automédication par antalgiques de base n'a qu'apporté un soulagement insuffisant de la douleur. Depuis six ans, elle était en proie à une forte fatigue et à une apathie, sa démarche était de plus en plus mal assurée avec une tendance aux chutes vers la droite et elle présentait un léger trouble de l'équilibre, plus prononcé dans l'obscurité. Il y a quatre ans, elle avait souffert d'une diplopie auto-limitante durant un mois. Il y a un an, la patiente avait été hospitalisée en raison de plusieurs chutes et d'un traumatisme induit par l'alitement. Depuis le début des symptômes, la patiente a passé une multitude d'examen et a suivi de multiples traitements.

Examen clinique

La patiente s'est présentée dans un état général diminué, avec un indice de masse corporelle (IMC) de 35,7 kg/m². Elle a signalé une diminution de la sensibilité pan-modale à hauteur de L1-3 des deux côtés, une hype-

ralgésie au niveau de C5–TH12 du côté gauche et une pallesthésie (bi-malléolaire 4/8, bi-carpienne 7/8).

Sur le plan moteur, elle présentait une légère faiblesse musculaire proximale et prédominante au niveau des jambes (M4/5) des deux côtés, avec une diminution symétrique des réflexes ostéotendineux des bras et une abolition des réflexes des jambes, sans atrophie musculaire. Au niveau de la démarche, une posture du tronc légèrement inclinée vers l'avant avec une semi-flexion des genoux a été constatée. La capacité de marche était limitée à quelques pas en raison des fortes douleurs dans les jambes et de la faiblesse musculaire croissante à l'effort.

Résultats

Parmi les antécédents médicaux connus de la patiente figuraient une obésité de classe II, un diabète sucré de type 2 actuellement bien contrôlé (premier diagnostic il y a trois ans), ainsi qu'une polyneuropathie périphérique qui a été interprétée comme une atteinte microangiopathique dans le cadre du diabète. Le contrôle ophtalmologique était sans particularités.

Il y a six ans, une imagerie par résonance magnétique (IRM) cérébrale avait déjà été réalisée en raison des symptômes mentionnés ci-dessus; cet examen avait amené à suspecter un micro-adenome hypophysaire d'une taille de 4 mm. Les examens endocrinologiques réalisés par le passé avaient révélé une insuffisance antéhypophysaire avec atteinte de l'axe thyroïdienne, corticotrope, somatotrope et gonadotrope et une légère hyperprolactinémie. La fonction de la neurohypophyse était préservée. Lors de l'IRM cérébrale réalisée il y a un an, une distension de la tige pituitaire avait été décrite et une infundibulite avait été mentionnée comme cause de l'insuffisance antéhypophysaire, avec cependant une étiologie indéterminée.

La substitution des hormones de l'axe thyroïdienne et de l'axe corticotrope avait uniquement entraîné une amélioration de courte durée des symptômes. Face à une progression des symptômes avec troubles sensoriels, douleurs et faiblesse musculaire, l'hormone de croissance (somatotrope) avait en plus été substituée de façon passagère, sans succès.



Andreas Major

Les analyses sanguines réalisées à l'admission de la patiente ont révélé des paramètres inflammatoires systémiques négatifs, une sérologie négative pour les *Borrelia*, le VIH et la syphilis, et une valeur normale de créatinine kinase (CK). Le taux de cortisol matinal (avant la prise d'hydrocortisone) était nettement diminué, s'élevant à 32 nmol/l. Sous substitution par Euthyrox® (lévothyroxine; 150 µg/j), la thyroxine libre (fT4) s'élevait à 18,7 pmol/l et la thyroïdostimuline (TSH) n'était pas mesurable. Les hormones gonadotropes étaient très basses ou non mesurables: œstradiol <37 pmol/l, hormone folliculostimulante (FSH) 2 UI/l, hormone lutéinisante (LH) <0,5 UI/l. Le facteur de croissance 1 ressemblant à l'insuline («insulin-like growth factor 1» [IGF-1]) était bas (19,3 µg/l) et la prolactine était augmentée (57,9 µg/l).

Les analyses du liquide céphalorachidien (LCR) ont révélé une pléiocytose lymphomonocytaire (68 cellules/µl), avec des protéines totales augmentées (1541 mg/l), une concentration réduite de glucose (1,4 mmol/l) et une concentration accrue de lactate (3,4 mmol/l), sans mise en évidence d'une synthèse intrathécale d'immunoglobulines.

L'électroneurographie (ENG) a montré une polyneuropathie sensitivo-motrice de type axonal prédominant aux membres inférieurs, sans signes de dénervation récents ni mise en évidence d'un profil myopathique à l'électromyographie (EMG).

Par rapport à l'année précédente, l'IRM cérébrale a toujours montré une absence de signal hyperintense au niveau du lobe postérieur sur l'image native pondérée en T1 (fig. 1A); par ailleurs, l'examen a révélé une augmentation progressive de largeur et une prise de contraste de la tige pituitaire (fig. 1B et 1C), ainsi qu'une prise de

contraste accrue de la neurohypophyse (fig. 1B), ce qui était compatible avec une infundibulo-neurohypophysite. En outre, il y avait une prise de contraste pathologique bilatérale du nerf oculomoteur et du nerf trijumeau, qui était évocatrice d'une polynévrite crânienne, mais sans prise de contraste pathologique dans les sillons et les leptoméniges. L'IRM rachidienne avec produit de contraste était sans particularités.

La tomодensitométrie (TDM) thoracique a montré une lymphadénopathie médiastinale modérée et une lymphadénopathie biliaire moins prononcée, avec un parenchyme pulmonaire au demeurant normal.

Les ganglions lymphatiques (aires 4R, 7, 11L) ont été ponctionnés à l'occasion d'une échobronchoscopie avec ponction transbronchique à l'aiguille (EBUS-TBNA). L'analyse cytologique a révélé des éléments cellulaires d'une granulomatose non nécrosante, consistant en du tissu conjonctif avec inclusion de cellules épithélioïdes et de lymphocytes sans nécroses; les cultures se sont par la suite révélées négatives pour *Mycobacterium tuberculosis*. La différenciation cellulaire du lavage bronchoalvéolaire (LBA) a uniquement montré une proportion légèrement augmentée de lymphocytes (16,5%), avec un rapport CD4+/CD8+ augmenté s'élevant à 3,7 (CD: «cluster of differentiation»).

Diagnostic

Nous avons posé le diagnostic de sarcoïdose systémique avec atteinte neurologique et neuroendocrine prédominante. La pose de ce diagnostic a reposé sur l'évolution par poussées de la maladie durant plusieurs années, avec une polyneuropathie sensitivo-motrice axonale douloureuse, une réaction inflammatoire aseptique du LCR et une leptoméningite avec polynévrite crânienne

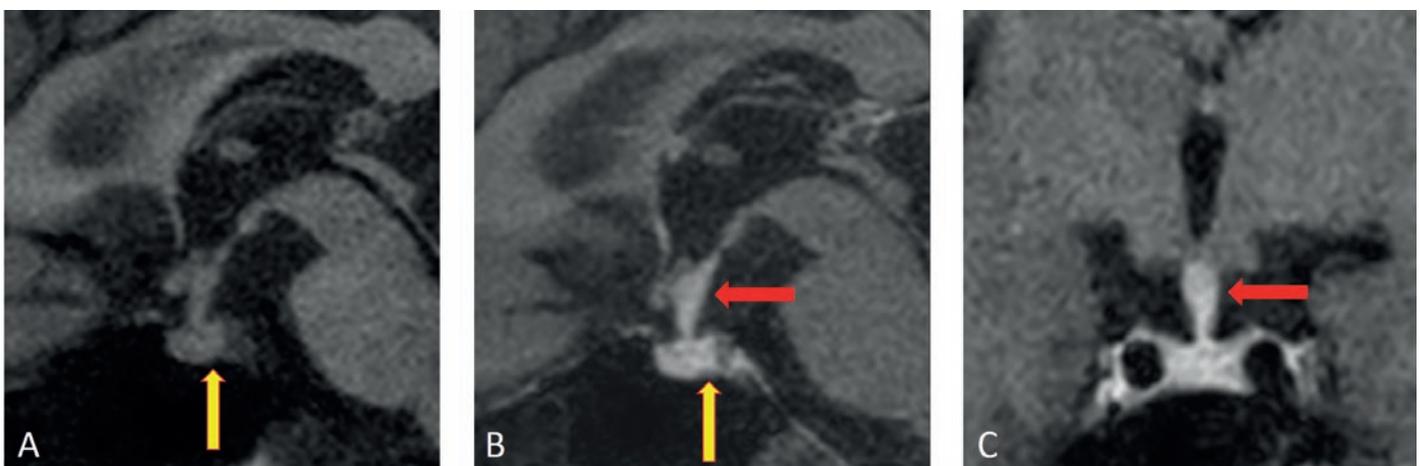


Figure 1: Imagerie par résonance magnétique avec et sans produit de contraste ayant montré une infundibulo-neurohypophysite. **A)** Pondération en T1, coupe sagittale, native: absence de signal hyperintense au niveau du lobe postérieur (flèche jaune). **B)** Pondération en T1, coupe sagittale, avec gadolinium: prise de contraste accrue de la tige pituitaire élargie (flèche rouge), ainsi que prise de contraste accrue de la neurohypophyse (flèche jaune). **C)** Pondération en T1, coupe coronale, avec gadolinium: prise de contraste accrue de la tige pituitaire élargie (flèche rouge).

(actuellement asymptomatique sur le plan clinique), ainsi que sur la dysfonction neuroendocrine dans le cadre d'une infundibulo-neurohypophysite objectivée à l'IRM [1-3]. Au vu du résultat cytologique compatible et après exclusion d'autres maladies ayant des caractéristiques cliniques et histologiques similaires, la patiente présentait probablement une neurosarcoïdose d'après les critères de Zajicek [4] et de Marangoni [5], même si une biopsie du système nerveux aurait été nécessaire pour poser le diagnostic définitif.

Parmi les diagnostics différentiels possibles figuraient différentes maladies inflammatoires, telles que les collagénoses, la granulomatose avec polyangéite, la maladie de Behçet, l'hypophysite lymphocytaire et la pachyméningite associée aux IgG4, mais aussi des maladies infectieuses, telles que la tuberculose, la neurosyphilis, la neuroborréliose, la brucellose et la méningite à VIH ou à cryptocoques, ainsi que des néoplasies, telles que les lymphomes du système nerveux central (SNC), les tumeurs primitives du SNC ou les métastases leptoméningées. Les analyses du LCR ont indiqué une réaction inflammatoire intrathécale avec pléiocytose lymphocytaire, perturbation de la barrière hémato-encéphalique, concentration accrue de lactate et concentration diminuée de glucose, si bien qu'une inflammation bactérienne atypique, une borréliose et enfin une carcinomatose méningée étaient envisageables. L'évolution temporelle de quelques mois, les analyses négatives pour les *Borrelia* et les cultures microbiologiques négatives s'opposaient à une cause infectieuse. Nous avons estimé qu'une carcinomatose méningée en tant que première manifestation d'une maladie sans tumeur primitive connue était hautement improbable, notamment aussi au vu de l'évolution temporelle. Une vascularite systémique ou des maladies du spectre rhumatologique paraissaient très improbables en raison de l'absence d'autres signes de vascularite cérébrale (pas de céphalées, vitesse de sédimentation et CRP non augmentées). Pour la même raison (analyses sanguines, manifestations cliniques et IRM), nous avons exclu des maladies telles que la maladie de Behçet, la neuromyéélite optique ou la sclérose en plaques. Une amyotrophie diabétique consécutive à une plexite lombaire n'était pas compatible avec le tableau inflammatoire du LCR. De même, une myosite n'entraînait pas en ligne de compte en raison de la CK normale et de l'absence de mise en évidence d'un profil myopathique et de signes de dénervation à l'EMG.

Traitement

Face à l'évolution clinique prolongée, nous avons tout d'abord initié une corticothérapie d'attaque par méthylprednisolone à la dose de 500 mg/j durant trois

jours, suivie de prednisolone par voie orale à la dose de 50 mg/j durant quatre semaines, avec ensuite une réduction progressive de la dose de 5 mg toutes les trois semaines. La substitution de l'axe corticotrope par hydrocortisone (15 mg – 5 mg – 0 mg, équivalant à 5 mg de prednisolone) a été poursuivie de façon pragmatique. La substitution hormonale par lévothyroxine a été maintenue.

En raison du risque d'ostéoporose, du diabète sucré et de l'obésité, un traitement immunomodulateur/d'épargne cortisonique par méthotrexate a été initié précocement sous substitution de l'acide folique. Les apports en calcium et en vitamine D ont été optimisés et en raison d'un score FRAX («Fracture Risk Assessment Tool») augmenté, un traitement prophylactique par bisphosphonates a été instauré. En outre, une prophylaxie anti-*Pneumocystis-jirovecii* a été mise en place. Le traitement symptomatique des douleurs neuropathiques a fait appel à la prégabaline.

Evolution

La patiente a rapidement présenté une nette régression des symptômes, et des progrès réjouissants ont pu être obtenus à la réhabilitation neurologique stationnaire. Lors du contrôle après trois mois (sous prednisolone 10 mg par jour et méthotrexate 15 mg par semaine), la patiente a signalé un bon état général, avec une force normale, sans autres symptômes. Elle faisait de la marche deux fois par semaine et était capable de monter les escaliers sur trois étages sans pause. Elle ne présentait plus de troubles de la sensibilité ni de douleurs, et la prégabaline a dès lors pu être arrêtée. Sur le plan endocrinologique, il y avait toujours une atteinte de l'axe thyroïdienne, corticotrope, somatotrope et gonadotrope et une légère hyperprolactinémie.

Discussion

La sarcoïdose est une maladie inflammatoire multisystémique dont l'étiologie reste aujourd'hui encore indéterminée. Sur le plan histologique, elle se manifeste par des granulomes non nécrosants, qui peuvent entraver la fonction des tissus environnants ou les détruire. En Suisse, la prévalence vie entière s'élève à environ 120/100 000, pour une incidence de 10/100 000 habitants. Le pic de la maladie se situe entre l'âge de 20 et 40 ans, les femmes étant plus fréquemment touchées. Dans environ les $\frac{2}{3}$ des cas, une rémission spontanée est obtenue, tandis que dans environ $\frac{1}{3}$ des cas, il y a une persistance ou une progression. Il y a le plus souvent une atteinte des poumons et des ganglions lymphatiques médiastinaux (>90%) [6,7]. Une atteinte neurologique est plutôt exceptionnelle (env. 10%) et une

Correspondance:
Dr méd. univ. (A)
Andreas Major
Klinik für Innere Medizin
Kantonsspital Winterthur
Brauerstrasse 15
CH-8401 Winterthur
andreas.major[at]ksw.ch

manifestation neuroendocrine au niveau de l'hypophyse est très rare (6–9% de toutes les neurosarcoïdoses) [8]. La tige pituitaire est typiquement aussi atteinte (infundibulo-neurohypophysite). Outre une insuffisance antéhypophysaire partielle ou complète, un diabète insipide est dès lors aussi fréquent [9–11]. Chez notre patiente, les symptômes d'un diabète insipide faisaient cependant défaut, alors que la tige pituitaire était principalement atteinte. La polyneuropathie symétrique distale jusqu'alors attribuée au diabète était bien compatible avec une atteinte nerveuse péri-

phérique due à la sarcoïdose compte tenu de la bonne réponse thérapeutique [12].

Les manifestations cliniques de la neurosarcoïdose sont très variables du fait des nombreuses localisations possibles, ce qui complique la pose précoce du diagnostic [13–15]. La neurosarcoïdose est cependant associée à un pronostic défavorable et les régressions spontanées sont rares. Un traitement précoce et agressif est par conséquent indiqué, dans un premier temps par corticoïdes, et en cas de risque élevé de récurrence, dans un second temps par d'autres immunosuppresseurs (méthotrexate, azathioprine, cyclophosphamide) [16, 17]. En cas de neurosarcoïdose réfractaire au traitement, le recours à l'anti-TNF alpha infliximab est fréquent [18–20].

Remerciements

Les auteurs remercient l'Institut de radiologie de l'Hôpital cantonal de Winterthur pour la mise à disposition des clichés radiologiques.

Disclosure statement

Les auteurs ont déclaré ne pas avoir d'obligations financières ou personnelles en rapport avec l'article soumis.

Références

La liste complète des références est disponible dans la version en ligne de l'article sur <https://doi.org/10.4414/fms.2021.08770>.

L'essentiel pour la pratique

- La sarcoïdose est un caméléon médical. Face à des altérations inflammatoires du système nerveux ou à des troubles neuroendocriniens d'origine indéterminée, il convient de songer à une neurosarcoïdose.
- En cas de neurosarcoïdose, un traitement immunomodulateur/immunosuppresseur devrait être initié rapidement, étant donné qu'une rémission spontanée est rare et que des déficits persistants sévères peuvent survenir.
- En cas d'insuffisance hypophysaire, la substitution des axes atteints est prioritaire.