



available at [www.sciencedirect.com](http://www.sciencedirect.com)



journal homepage: <http://france.elsevier.com/direct/nephro>



## CAS CLINIQUE

# Vascularite avec atteinte rénale et anticorps anticytoplasme des polynucléaires neutrophiles (ANCA) après prise de benzylthio-uracile chez l'enfant

## Vasculitis with renal involvement and antineutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA) in a child receiving benzylthiouracil

Mongia Hachicha<sup>a,\*</sup>, Thouraya Kammoun<sup>a</sup>, Wafa Ben Romdhane<sup>a</sup>,  
Rim Ben Abdallah<sup>a</sup>, Abdelmajid Mahfoudh<sup>a</sup>, Khaoula Kammoun<sup>b</sup>,  
Jamil Hachicha<sup>b</sup>, Ali Triki<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Service de pédiatrie, CHU Hédi-Chaker, 3029 Sfax, Tunisie

<sup>b</sup> Service de néphrologie, CHU Hédi-Chaker, 3029 Sfax, Tunisie

Reçu le 6 avril 2006 ; accepté le 11 avril 2007

### MOTS CLÉS

Maladie de Basedow ;  
Vascularite ;  
Glomérulonéphrite ;  
ANCA ;  
Benzylthio-uracile ;  
Enfant

**Résumé** Les vascularites associées à la présence d'anticorps anticytoplasme des polynucléaires neutrophiles (ANCA) constituent une complication rare des antithyroïdiens de synthèse. Elles ont été décrites essentiellement avec le propylthio-uracile (PTU), le carbimazole, le méthimazole et rarement avec le benzylthio-uracile (Basdène®). Nous rapportons l'observation d'une patiente âgée de 12 ans traitée par benzylthio-uracile pour hyperthyroïdie basedowienne et qui a développé après deux années d'évolution une vascularite associant une atteinte cutanée (purpura généralisé ulcéronécrotique) et une glomérulonéphrite avec une *protéinurie* à 26 mg/kg par jour, une hématurie microscopique et une *insuffisance rénale* avec créatinémie à 135 µmol/l. Les ANCA de type *anti-MPO* (myéloperoxydase) étaient positifs. L'étude de la ponction biopsie rénale était en faveur d'une **glomérulonéphrite nécrosante focale avec croissants d'âges différents**. L'arrêt du benzylthio-uracile et le traitement par les corticoides ont entraîné une disparition des lésions cutanées, une négativation de la protéinurie, une normalisation de la fonction rénale (créatinémie = 84 µmol/l), une *disparition*

**Abréviations** : ANCA-MPO, anticorps anticytoplasme des polynucléaires neutrophiles de type myéloperoxydase ; MPO, myéloperoxydase ; ATS, antithyroïdiens de synthèse ; PTU, propylthio-uracile ; BTU, benzylthio-uracile ; GNMF, glomérulonéphrite nécrosante focale ; PR3, protéinase 3 ; PBR, ponction biopsie rénale.

\* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : [mongia.hachicha@rns.tn](mailto:mongia.hachicha@rns.tn) (M. Hachicha).

de l'hématurie et des ANCA permettant de faire l'hypothèse du rôle du benzylthio-uracile dans le développement de la vascularite à ANCA.

© 2007 Elsevier Masson SAS et Association Société de Néphrologie. Tous droits réservés.

## KEYWORDS

Grave's disease;  
Vasculitis;  
Glomerulonephritis;  
ANCA;  
Benzylthiouracil;  
Child

**Abstract** Vasculitis associated to **antineutrophil cytoplasmic antibodies** (ANCA) is a rare complication of therapy with antithyroid medication. They were mainly described in patients treated with propylthiouracil (PTU), carbimazole, methimazole and rarely by benzylthiouracil (Basden®). We report a case of 12-years-old girl treated by benzylthiouracil for Grave's disease who developed after 2 years vasculitis associated with cutaneous involvement (generalized ulcer necrotic purpura) and glomerulonephritis with proteinuria of 24 hours at 26 mg/kg/day, microscopic hematuria and *renal failure* with creatinemia level at 135 µmol/l. The ANCA type antiMPO (myeloperoxidase) was positive. The histology study of the renal needle biopsy was in favour with **focal necrotizing glomerulonephritis and crescents with different evolutive stages**. The discontinuation of benzylthiouracil and the treatment by the corticoids involved a disappearance of cutaneous lesions, a negative result of proteinuria, a normalization of the renal function (creatinemia = 84 µmol/l) and a disappearance of hematuria and ANCA. These results permitted to announce hypothesis that benzylthiouracil was implicated in development of vasculitis associated to ANCA.

© 2007 Elsevier Masson SAS et Association Société de Néphrologie. Tous droits réservés.

## Introduction

L'hyperthyroïdie est une pathologie rare chez l'enfant. La maladie de Basedow résume pratiquement toutes les formes d'hyperthyroïdie et elle constitue moins de 15 % de la pathologie thyroïdienne à cet âge. Le traitement des hyperthyroïdies repose essentiellement sur le traitement médical qui utilise les antithyroïdiens de synthèse (ATS) [propylthiouracile (PTU), benzylthio-uracile (BTU) et le carbimazole] [1].

Les complications des ATS peuvent être des *vascularites systémiques et des glomérulonéphrites à anticorps anticytoplasme des polynucléaires neutrophiles* (ANCA) de type *anti-MPO* [2].

Nous rapportons la première observation pédiatrique tunisienne d'une vascularite avec une glomérulonéphrite **nécrosante focale** à ANCA positifs de type *anti-MPO* observée chez une patiente de 12 ans présentant une maladie de Basedow et traitée par *benzylthio-uracile*.

## Observation

Fadoua..., âgée de 12 ans est hospitalisée en septembre 1999 pour amaigrissement et exophtalmie évoluant depuis trois mois.

Dans ses antécédents, on trouve une tante et un cousin suivis pour hyperthyroïdie.

L'examen physique a trouvé un poids à 35 kg (-1 DS), une taille à 150 cm (+2 DS), une exophtalmie bilatérale, une hypertension artérielle à 140/100 mmHg, une tachycardie à 140 battements/minute et un goitre modéré avec un souffle vasculaire.

Le bilan thyroïdien a révélé une augmentation de la thyroxine libre (FT4) à 40,3 pmol/l (VN = 11 à 21 pmol/l) et une diminution de la thyroïdostimuline hypophysaire (TSH) à 0,008 mU/l (VN = 0,2 à 6 mU/l).

Les anticorps antithyroïdiens étaient positifs : antithyroglobuline = 170 UI/ml (VN < 100 UI/ml), **antithyroperoxydase** = 227 UI/ml (VN < 70 UI/ml). La scintigraphie thyroïdienne a montré une glande en place hypertrophiée et de fixation homogène. Le diagnostic de maladie de Basedow a été retenu.

L'enfant a été traitée par benzylthio-uracile (Basden®) à la dose initiale de 200 mg/1,73 m<sup>2</sup>/j associé à un bêtabloquant, le propranolol à la dose de 40 mg/j.

L'évolution initiale était favorable avec diminution de l'exophtalmie, du goitre et obtention d'une rémission biologique au bout de 16 mois permettant la réduction de moitié de la dose du BTU.

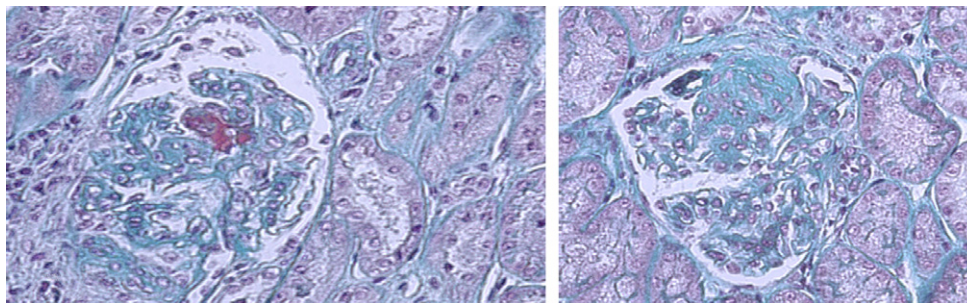
Dix-huit mois après le début du traitement, la patiente a présenté un purpura évoluant par poussées et siègeant au niveau du visage, des lobules d'oreille et des membres inférieurs.

Les *explorations rénales* ont objectivé une élévation de la créatinémie à 135 µmol/l, une hématurie à 16 600/minute et une protéinurie modérée à 26 mg/kg par jour. La VS était à 60 mm/h.

Sur le plan immunologique, la recherche des anticorps antinucléaires était négative, le complément sérique était normal (C3 = 0,99 g/l, C4 = 0,2 g/l et CH50 = 40 UI/l) et les ANCA étaient positifs avec une spécificité antimyéloperoxydase (anti-MPO).

La biopsie cutanée a révélé une vascularite avec nécrose fibrinoïde. La biopsie rénale a ramené **28 glomérules dont trois sont le siège d'une nécrose fibrinoïde** (Fig. 1). Il existe dans deux glomérules une prolifération extracapillaire fibrocellulaire segmentaire. L'immunofluorescence utilisant les anticorps IgG, IgM, IgA, C1q, C3, C4, kappa, lambda était négative.

Le diagnostic de *GN nécrosante focale (GNNF) paucimmune avec ANCA* et atteinte cutanée (purpura) *secondaire* au traitement par BTU a été retenu. Ce dernier a été arrêté et un traitement par prednisone à la dose initiale de 1,5 mg/kg par jour a été prescrit. La *diminution* progres-



**Figure 1** Biopsie rénale : *glomérule avec nécrose focale du floculus et prolifération extracapillaire segmentaire fibrocellulaire.*

**Tableau 1** Données biologiques de notre observation avant, sous et après arrêt du traitement par BTU

	Avant traitement par BTU	Sous traitement par BTU après 18 mois du début du traitement	Six mois après arrêt BTU et prednisone	Deux ans après arrêt BTU
Créatinémie (μmol/l)	50	135	60	84
HLM	NF	16 600/minute	Négatif	Négatif
Protéinurie	NF	26 mg/kg par jour	Néant	Néant
ANCA	Négatifs	+ (MPO)	+ (MPO)	Négatifs
AAT	Positifs	Négatifs	Négatifs	Négatifs
FT4 (pmol/l)	FT4 = 40,3	FT4 = 9,6	FT4 = 9,6	FT4 = 19,3
TSH (mU /l)	TSH = 0,08	TSH = 2,9	TSH = 2,9	TSH = 1,8

BTU : benzylthio-uracile ; NF : non fait.

sive de la corticothérapie est débutée deux mois après le début du traitement, puis maintenue à 0,5 mg/kg un jour sur deux pendant dix mois.

Avec un recul de deux ans, l'enfant est toujours en rémission clinique et biologique (Tableau 1). Elle n'a pas présenté d'autres poussées cutanées. La fonction rénale s'est normalisée six mois après l'arrêt du traitement. L'hématurie et la protéinurie ont disparu parallèlement à la normalisation de la fonction rénale.

Les explorations immunologiques ont montré une disparition des anticorps antithyroïdiens (antithyroglobuline = 11 UI/ml et antithyroxydase < 5 UI/ml) et des ANCA au bout de deux ans après l'arrêt du traitement. Le bilan thyroïdien est normal (FT4 = 19,3 pmol/l, TSH = 1,8 mU/l).

## Commentaires

La maladie de Basedow est une affection rare chez l'enfant, elle touche surtout la fille après l'âge de dix ans [1]. La réalité d'une prédisposition génétique est attestée par la fréquence élevée d'atteintes thyroïdiennes en particulier auto-immunes dans la fratrie et/ou les ascendants jusqu'à 60 % des cas. Dans les antécédents de notre patiente, nous avons trouvé deux cas d'hyperthyroïdie chez une tante et un cousin.

Le traitement de la maladie de Basedow est essentiellement médical et repose sur les antithyroïdiens de synthèse dont les plus couramment utilisés sont les dérivés du thio-uracile (propyl- ou benzylthio-uracile) ou les dérivés du carbimazole.

Les vascularites à ANCA constituent une complication rare des antithyroïdiens de synthèse. Depuis 1993, une trentaine de cas de vascularites associées aux ANCA ont

été décrite sous ATS chez l'adulte (29 cas), et l'enfant (trois cas) (Tableau 2).

Elles ont été décrites avec le propylthio-uracile (75 %), le carbimazole (3 %), le méthimazole (6 %) [3] et rarement avec le benzylthio-uracile (BTU) puisque seulement quatre cas ont été rapportés chez l'adulte [4-7]. Un seul cas pédiatrique ayant une hémorragie pulmonaire avec une vascularite à ANCA secondaire au BTU a été décrit [8]. Notre observation correspond au premier cas de vascularite à ANCA se manifestant par une GNNF et une atteinte cutanée chez un enfant traité par BTU.

L'atteinte rénale est fréquente au cours des vascularites à ANCA et se caractérise par une GNNF pauci-immune. D'autres organes peuvent être touchés comme le poumon avec des hémorragies intra-alvéolaires, des images radiologiques nodulaires ; la peau avec des ulcérations, du purpura. Selon les atteintes, les vascularites sont décrites selon la classification de Chappel Hill [9].

Dans la maladie de Basedow, la glomérulonéphrite est souvent secondaire au traitement par les antithyroïdiens de synthèse (ATS) contrairement à la maladie d'Hashimoto où l'atteinte glomérulaire peut apparaître en dehors de toute thérapeutique dans 9,8 à 29,8 % des cas [10].

L'atteinte rénale des antithyroïdiens de synthèse a été retrouvée dans 62 % des cas des vascularites associées aux ANCA [4-7,11]. Elle se traduit habituellement par une hématurie et une protéinurie modérée comme c'était le cas de notre observation. La protéinurie peut être importante et entraîner l'apparition d'un syndrome néphrotique. L'apparition d'une insuffisance rénale est un élément de mauvais pronostic, elle témoigne d'une atteinte rénale sévère et peut évoluer vers le stade terminal en l'absence de traitement [3].

**Tableau 2** Caractéristiques cliniques des cas de vascularite à ANCA secondaires aux ATS rapportés dans la littérature [4-6,16]

Cas	Sexe	Âge (ans)	Substance	Symptômes
1	F	37	PTU	Fièvre, arthralgies, myalgies, sclérite
2	F	80	PTU	Fièvre, arthralgies, érythème
3	F	32	PTU	Arthralgies, myalgies, raideur matinale
4	F	45	PTU	Arthralgies, myalgies, ulcères cutanés
5	F	37	PTU	Arthralgies, myalgies
6	F	49	PTU	Fièvre, perte de poids
7	M	8	PTU	<b>Arthralgies, ulcères cutanés, insuffisance rénale aiguë</b>
8	F	15	PTU	<b>Fièvre, arthralgies</b>
9	F	36	PTU	Arthralgies, sclérite, hémorragie alvéolaire
10	M	22	PTU	Rush, arthralgies, anémie, néphrite
11	F	60	PTU	Insuffisance rénale aiguë
12	F	82	PTU	Fièvre, anémie, néphrite, grippe
13	F	82	PTU	Sclérite, néphrite, pachyméningite
14	F	52	PTU	Purpuras, néphrite
15	F	54	PTU	Érythème, arthralgies, fièvre, néphrite
16	F	34	PTU	Fièvre, néphrite
17	F	22	PTU	Arthralgies, néphrite
18	F	72	PTU	Insuffisance respiratoire, purpuras
19	M	62	PTU	Purpuras, arthralgies, hémoptysie, dyspnée
20	M	40	Carbimazole	Épistaxis, arthralgies, fièvre, sueurs nocturnes
21	F	39	PTU	Fièvre, douleur nasale, myalgies, sclérite, néphrite
22	M	49	Thiamazole	Fièvre, myalgies, hémorragie pulmonaire, insuffisance rénale aiguë
23	M	49	PTU	Insuffisance rénale aiguë
24	F	36	PTU	Insuffisance rénale aiguë
25	M	68	PTU	Hématurie, protéinurie, insuffisance rénale aiguë
26	F	24	Méthimazole	Leucocytopénie, ulcères de jambe
27	F	71	PTU	Hémoptysie, insuffisance rénale aiguë
28	F	22	BTU	Anorexie, nausée, vomissements liés à l'insuffisance rénale aiguë
29	M	60	BTU	Hématurie macroscopique
30	F	28	BTU	Altération de l'état général, arthralgies, dyspnée, oligoanurie
31	F	36	BTU	Insuffisance rénale aiguë
32	F	8	BTU	<b>Hémorragie pulmonaire</b>

PTU : propylthio-uracile ; BTU : benzylthio-uracile.

La biopsie rénale pratiquée dans 17 cas rapportés par Gunton et al. [11] a révélé une glomérulonéphrite nécro-sante ou à croissants dans 94,1 % des cas.

Dans une autre étude portant sur 16 patients (dont deux sont des enfants) atteints de vascularite associée à une atteinte rénale induite par le PTU, la biopsie rénale a montré des lésions de glomérulonéphrite nécro-sante dans cinq cas, de glomérulonéphrite extracapillaire dans neuf cas et de glomérulonéphrite proliférative mésangiale dans les deux autres cas [5].

La PBR pratiquée chez notre patiente a montré des lésions de **glomérulonéphrite nécro-sante focale avec croissants d'âges différents**.

L'immunofluorescence *ne détecte pas ou peu de dépôts d'immunoglobuline et de complément comme dans notre observation*.

Les ANCA doivent être recherchés régulièrement chez les enfants traités par les antithyroïdiens de synthèse. Hurokazo et al. [12] ont montré que le dosage des ANCA pratiqué chez 51 patients (dont la majorité sont des adultes) atteints de maladie de Basedow était positif sous traitement par PTU dans 64 % des cas durant une période de  $4 \pm 3,6$  ans. Il s'agit souvent d'anticorps dirigés contre certaines enzymes contenues dans les granules cytoplasmiques des polynucléaires, la myéloperoxydase (MPO) comme

c'était le cas de notre observation et rarement la protéinase 3 (PR 3) [12]. Il existe une corrélation positive entre la présence des ANCA et la présence d'anticorps antithyro-globuline. De même, le risque d'apparition de ces anticorps augmente avec la durée du traitement.

Parmi les ATS, le propylthio-uracile est le plus incriminé : 88 % des cas dans l'étude de Gunton et al. [11]. Le benzylthio-uracile a des similitudes chimiques avec le PTU qui partage donc probablement le même risque de déclenchement d'une vascularite associée aux ANCA.

À ce jour seulement **cinq** cas de vascularite à ANCA secondaire au BTU ont été rapportés [4-8]. Dans notre observation pédiatrique, les données de la littérature, la chronologie entre l'apparition des ANCA et l'introduction du BTU et la disparition des signes rénaux après l'arrêt du BTU suggèrent une relation causale entre le médicament et la vascularite rénale et donc une responsabilité du médicament.

Le mécanisme des vascularites induites par les antithyroïdiens de synthèse est mal élucidé. Certains auteurs [5] incriminent les métabolites des ATS. En effet, au cours du traitement, le polynucléaire libère une quantité importante de MPO pouvant se lier à l'un des métabolites pour le transformer en radical libre qui serait responsable des lésions vasculaires. Pour d'autres [12], le radical thiol des ATS est



incriminé dans l'induction de réactions auto-immunes et l'apparition des ANCA qui seraient responsables de nécrose tissulaire et de lésions vasculaires par protéolyse des membranes basales.

En dehors des ATS, d'autres médicaments peuvent être à l'origine de vascularites associées aux ANCA. Il s'agit, par ordre de fréquence, de l'hydralazine, de l'allopurinol, de la sulfasalazine et de la D-pénicillamine [12].

Outre l'arrêt des ATS, le recours aux corticoïdes et/aux immunosuppresseurs est nécessaire dans la majorité des cas [5]. Les schémas thérapeutiques sont en général inspirés des études cliniques réalisées chez l'adulte [13-15].

La corticothérapie est administrée par voie orale à une dose initiale élevée (1,5 à 2 mg/kg par jour). En cas d'amélioration, elle sera **réduite** progressivement (0,5 mg/kg tous les 15 jours).

Des bolus de méthylprednisolone associés à des bolus de cyclophosphamide sont nécessaires dans les formes rénales sévères.

Dans les cas plus sévères (résistance au traitement d'attaque, insuffisance rénale rapidement progressive ou atteinte pulmonaire associée), des échanges plasmatiques peuvent être indiqués [5].

L'évolution de l'atteinte rénale secondaire au traitement par les ATS est souvent favorable comme c'était le cas de notre observation. Gunton et al. [11] ont noté une normalisation de la fonction rénale dans 85,2 % des cas, une dégradation dans 7,4 % des cas et une stabilisation dans 3,7 % des cas.

## Conclusion

La possibilité de survenue d'une vascularite à ANCA chez les enfants traités par les ATS et la gravité potentielle de ces vascularites, justifient une surveillance régulière (dosage des ANCA et de la créatinémie, recherche d'une hématurie et d'une protéinurie) et posent le problème du maintien au long court des ATS dans les hyperthyroïdies de l'enfant.

## Références

- [1] Hachicha M, Kammoun TH, Kolsi S, et al. L'hyperthyroïdie chez l'enfant. À propos de huit cas. *Rev Maghrébine Pédiatr* 2002;12:13-20.
- [2] Fujieda M, Nagata M, Akiokay Y, et al. Antineutrophil cytoplasmic antibody-positive crescentic glomerulonephritis associated with propylthiouracil therapy. *Acta Paediatr Jpn* 1998; 40:286-9.
- [3] Vogt BA, Kim Y, Jenette JC, Falk RJ, Burke BA, Sinaikd A. Antineutrophil cytoplasmic antibody-positive crescentic glomerulonephritis as a complication of treatment with propylthiouracil in children. *J Pediatr* 1994;124:986-8.
- [4] Jarraya F, Abid M, Jilidi R, et al. Myeloperoxidase-antineutrophil cytoplasmic antibody-positive crescentic glomerulonephritis associated with benzylthiouracil therapy: report of the first case. *Nephrol Dial Transplant* 2003;18:2421-3.
- [5] Kaaroud H, Khiari K, Ben Moussa F, Barbouch S, Boussema E, Ben Maiz H. Une vascularite associant une atteinte rénale et pulmonaire au cours d'une maladie de Basedow traitée par le benzylthio-uracile. *Rev Med Interne* 2002;23:857-61.
- [6] Tieulie N, Du Lephi H, Andreu M, et al. Glomérulonéphrite associée aux ANCA secondaire au benzylthio-uracile. *Rev Med Interne* 2002;23:853-6.
- [7] Braham A, Houmam MH, Rais L, Ben Ghorbel I, Lamloum M, Miled M. Vascularite à anticorps anticytoplasme de polynucléaires neutrophiles. Induite par le benzylthio-uracile. *Presse Med* 2004;33:1331-3.
- [8] Thabet F, Sghiri R, Tabarki B, Ghedira I, Yakoub M, Essoussi AS. ANCA-associated diffuse alveolar hemorrhage due to benzylthiouracil. *Eur J Pediatr* 2006;165:435-6.
- [9] Jennette JC, Falk RG, Andrassy K, Bacon PA, Churg J, Gross WL, et al. Nomenclature of systemic vasculitides. Proposal of an international consensus conference. *Arthritis Rheum* 1994;37:187-92.
- [10] Weetman AP, Tomlinson K, Amos N, Lazarus JH, Hall R, Mc Gregor AM. Proteinuria in autoimmune thyroid disease. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1985;109:431-7.
- [11] Gunton JE, Stiel J, Caterson RJ, Mc Elduff A. Antithyroid drugs and antineutrophil cytoplasmic antibody positive vasculitis. A case report and review of the literature. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:13-6.
- [12] Hurokazo S, Motoshi H, Mikiya F, et al. High prevalence of antineutrophil cytoplasmic antibody positivity in childhood onset graves disease treated with propylthiouracil. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:4270-3.
- [13] Savage CO, Harper L, Adu D. Primary systemic vasculitis. *Lancet* 1997;349:553-8.
- [14] Savige J, Davies D, Falk RJ, et al. Antineutrophil cytoplasmic antibodies and associated diseases: a review of the clinical and laboratory features. *Kidney Int* 2000;57:846-62.
- [15] Frassen CF, Stegeman CA, Oost Kort W, et al. Determinantes of renal outcome in anti-myeloperoxidase associated necrotizing crescentic glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol* 1998;9: 1915-23.
- [16] Erger MF, Droz D, Vanlelon J. Maladies thyroïdiennes auto-immunes associées à une néphropathie glomérulaire. *Presse Med* 1983;12:83-6.