

Lymphome parotidien révélé à l'occasion du diagnostic d'un syndrome de Gougerot-Sjogrën.

Etude d'une observation

Lymphome parotidien révélé à l'occasion du diagnostic d'un syndrome de Gougerot-Sjogrën. Etude d'une observation

R. Berrady, L. Lamchacht, A. Boukhrissa, Z. Khammar, M. Lahlou, S. Rabhi, W. Bono

Service de Médecine Interne, CHU Hassan II, Fès

RESUME

Introduction :

Le syndrome lymphoprolifératif constitue une complication grave et redoutable au cours du syndrome de Gougerot Sjogren, dont le risque de survenue est 40 fois plus supérieur au cours de cette connectivite que chez la population générale. Le lymphome peut être révélé à n'importe quel stade de l'évolution du syndrome de Gougerot Sjögren. Nous rapportons une observation illustrant la révélation rare du lymphome au cours du diagnostic du syndrome de Gougerot Sjögren.

Observation : Patiente âgée de 27 ans, ayant comme antécédents une fausse couche, suivie depuis février 2009 pour un syndrome de Gougerot Sjogren primitif devant la présence d'une xérostomie et une xérophtalmie, d'une sialadénite lymphocytaire grade III de chisholm et des anticorps anti SSA et anti SSB positif. La protéinurie 24h est positive avec une insuffisance rénale secondaire à une glomérulonéphrite membranoproliférative diffuse avec microthrombi et micro calcifications en rapport avec une cryoglobulinémie mixte. Les sérologies de l'hépatite virale B et C sont négatives. Par ailleurs, nous notons l'absence de manifestations systémiques ou tumorales associées. L'évolution a été marquée par l'apparition d'une hypertrophie parotidienne, dont la cytoponction était normale avec disparition de la parotidomégalie. Le taux de lactate déshydrogénase était élevé à 600U/l et la B2 microglobuline à 21mg/l. Devant la forte suspicion du lymphome, une biopsie ostéoméduillaire revenue en faveur d'un lymphome malin non Hodgkinien de bas grade phénotype B marquant les CD20 stade IV Ab médullaire et splénique, IPI à 2, performans status à 1. Le bilan d'extension a révélé un aspect en verre dépoli des poumons en relation avec le syndrome sec et une rate micronodulaire.

Discussion : Le lymphome peut être révélé à n'importe quel stade de l'évolution du syndrome de Gougerot Sjogren, sera suspecté devant les signes de prolifération lymphoïdes (hypertrophies parotidiennes, adénomégalies, splénomégalie).

Conclusion :

L'apparition d'une hypertrophie parotidienne unilatérale au cours d'un syndrome de Gougerot Sjögren doit inciter à rechercher une prolifération lymphomateuse surtout si les marqueurs tumoraux sont élevés.

Mots clés : Lymphome, Gougerot-Sjogrën, syndrome sec

Auteur correspondant :

Rhizlane Berrady rhizberr@yahoo.fr

Lymphome parotidien révélé à l'occasion du diagnostic d'un syndrome de Gougerot-Sjogrën.

Etude d'une observation

INTRODUCTION

Le syndrome de Gougerot-Sjogrën (SGS) est une  pith lite auto-immune caractérisée par une infiltration lymphocytaire des épithélia et des glandes exocrines [1]. L'apparition d'un lymphome non Hodgkinien (LNH) chez les patients souffrant de SGS primaire est connu depuis les travaux de Talal et al. [2]. L'étude récente du suédois Theander et al. [3] retrouve une incidence de LNH près de 16 fois supérieure à celle de la population générale dans une cohorte de 507 patients suivis pendant une durée moyenne de huit ans.

Le risque de survenue d'un lymphome au cours d'un syndrome de Gougerot est fréquent. Il s'agit le plus souvent de lymphomes de type B, pouvant toucher notamment les glandes salivaires, voire d'autres muqueuses (lymphomes MALT), ou de lymphomes ganglionnaires de la zone marginale [4]. L'incidence de ces lymphomes a été appréciée par deux études [5, 3]. L'une assez ancienne, de Kassan au NIH [2], retrouvait sept lymphomes (soit 5 %) ce qui donnait une incidence 44,4 fois supérieure à celle de la population générale dans une population de 142 patients suivis en moyenne huit ans pour un SGS primitif. D'autres travaux portant sur des cohortes plus réduites retrouvaient une fréquence de lymphomes oscillant entre 5 et 10 % des patients [6,7].

Nous rapportant le cas d'une patiente âgée de 27 ans, suivie un an auparavant pour syndrome sec buccal isolé avec bilan immunologique négatif mise sous traitement symptomatique. Deux mois plutard, la patiente a développé un syndrome sec oculaire objectif à l'examen ophtalmologique et mise sous larmes artificielles.

La patiente était suivie jusque là en consultation et chez qui l'évolution était sans  v nement particulier. Depuis 1 mois, la patiente s'est présentée en consultation avec hypertrophie bilatérale des glandes parotides, œdème généralisé et bouffissure du visage. Un bilan rénal réalisé met en évidence un taux d'urée Sanguin à 0,98g/L, avec une Créatininémie à 20mg/L, une protéinurie de 24h à 0,53 g/24h et un taux de protides à 53g/L. Sur le plan inflammatoire, la VS était à 123mm avec une CRP à 35mg. L'hémogramme montre une anémie normochrome normocytaire à 8g/dl. Le diagnostic d'un Syndrome de Gougerot est confirmé sur ces critères associés à un bilan immunologique positif : anti SSA, anti SSB positifs avec sur la biopsie des glandes salivaires accessoires une sialadénite lymphocytaire chronique grade 3 de Chisholm compatible avec une maladie de Gougerot.

En parallèle, la patiente présente une détérioration rapide de la fonction rénale avec un taux d'urée à 2,76g/L, une créatininémie à 31mg/L, une protéinurie de 24h à 2,078g/24h et un taux d'acide urique à 162mg/L. Devant ce tableau clinique une biopsie rénale faite met en évidence une glomérulonéphrite membrano-proliférative diffuse avec des microthrombi faisant évoquer une cryoglobulinémie mixte.

La recherche de cryoglobulinémie est positive en faveur d'une cryoglobulinémie mixte. Une électrophorèse des protides met en évidence un bloc B ta-gamma avec hypoalbuminémie, sans pic hypergammaglobulinémique.

Devant ce tableau clinique, un dosage de la B ta 2 microglobuline s'avère très élevé à 21,4mg/l. avec à la biopsie ostéomédullaire, une infiltration médullaire par un Lymphome Non Hodgkinien de faible grade de malignité de phénotype B. Vu l'hypertrophie importante des glandes

parotides, la biopsie était retardée vu le risque de paralysie faciale secondaire.

La patiente a été mise sous chimiothérapie type CHOP, avec bonne évolution clinico-biologique.

De cette observation, nous mettons en évidence la possibilité de développement concomitant du LMNH et du syndrome de Gougerot, sur une courte période estimée chez notre patiente à 6 mois, alors qu'elle connue à plusieurs années.

DISCUSSION

Il a existé pendant longtemps une controverse pour savoir si les patients qui présentaient un lymphome (en particulier salivaire) avaient réellement ou non un SGS. Cette discussion était justifiée par deux éléments : d'une part, l'absence de critères de diagnostic uniformément admis et, d'autre part, l'absence de critères d'exclusion et en particulier de lymphome et de réaction du greffon contre l'hôte.

De ce fait, certains signes cliniques seraient plus souvent observés chez les patients qui développent un lymphome : c'est le cas d'une parotidomégalie, une splénomégalie ou une polyadénopathie, un purpura palpable ou des ulcères cutanés. L'apparition de signes généraux (sueurs nocturnes, fièvre prolongée inexpliquée, perte de poids...) est autant de signes d'alerte mais qui peuvent totalement manquer. Une évolution indolente et chronique, contrastant de manière notable avec l'imagerie (radio de thorax, scanner abdominal) est assez souvent rencontrée [8]. Ce sont surtout les marqueurs biologiques qui ont retenu l'attention des auteurs. Il a été suggéré que l'apparition d'une immunoglobuline monoclonale, ou au contraire la disparition des IgM, l'apparition de chaînes légères libres dans les urines ou l'élévation importante de la b ta-2-microglobuline étaient des éléments annonçant l'apparition d'un lymphome [8-9]. Pour Moutsopoulos, certains signes telles qu'une anémie, une lymphopénie, une cryoglobulinémie et une baisse des fractions C3 et C4 sont annonciateurs de l'apparition de la prolifération [8-10]. Dans ce même travail, une fraction C3 et/ou C4 basse au moment du diagnostic de SGS serait aussi prédictive d'une évolution vers un LNH [2], chose qui n'a pas été réalisée chez notre patiente vu la découverte concomitante du LNH et du syndrome de Gougerot Sjogren.

Les localisations de ces LNH sont principalement les organes touchés par l'affection (glandes salivaires, lacrymales, ganglions...) puis les muqueuses. Les lymphomes observés sont majoritairement de type B alors que l'envahissement tissulaire au cours de la maladie est fait de lymphocytes T CD4+. Il s'agit principalement de lymphomes de la zone marginale, cette catégorie regroupe à la fois les lymphomes MALT et les lymphomes monocytoides. Ces proliférations sont vues à un stade précoce et assez indolentes ou à un stade tardif et alors assez agressives (transformation en lymphomes diffus à grandes cellules). Ces lymphomes B de la zone marginale sont développés aux dépens de la zone dite « marginale » ou périfolliculaire des ganglions et organes lymphatiques, zone riche en lymphocytes B.

La physiopathologie du lymphome au cours du syndrome de Gougerot n'est que suspectée et de multiples hypothèses ont été formulées. Le rôle éventuel des populations T est évoqué par le biais d'une production accrue de BlyS qui, en activant les populations B, pourrait donner le jour à une population monoclonale conduisant au lymphome [1].

Lymphome parotidien révélé à l'occasion du diagnostic d'un syndrome de Gougerot-Sjögren.

Etude d'une observation

Enfin, un travail attire l'attention sur le possible rôle d'un déficit d'une enzyme de réparation de l'ADN (O6 méthylguanine transferase) dans les lymphocytes circulants des patients atteints de syndrome de Gougerot-Sjögren avec hypertrophie parotidienne [11].

L'attitude thérapeutique ne diffère en rien des stratégies habituelles. En revanche, lorsqu'il s'agit d'un LMNH de faible malignité, il faut distinguer plusieurs éventualités. Dans les formes localisées, après un bilan d'extension complet, la possibilité d'un traitement radical conduisant à la guérison doit être discutée : éradication d'*Helicobacter pylori* en cas de lymphome gastrique de type MALT, permettant d'éviter le recours à la gastrectomie totale [12], exérèse chirurgicale et/ou une radiothérapie dans d'autres localisations ganglionnaires ou extra-ganglionnaires. Dans les formes plus étendues, l'abstention thérapeutique peut être préconisée lorsque le lymphome est indolent, ce d'autant plus qu'il existe des cas de rémission spontanée [13]. Lorsqu'il existe une évolution clinique, le traitement fait appel soit à une monochimiothérapie par agents alkylants, soit à une polychimiothérapie. Le taux de survie à 5 ans des LMNH de faible grade de malignité associés au syndrome de Gougerot-Sjögren est supérieur à 50 % [14].

CONCLUSION

L'association d'un syndrome lymphoprolifératif à un syndrome de Gougerot-Sjögren représente un modèle de lymphomagénèse. La recherche de facteur de risque aboutissant à cette transformation maligne, permettra une meilleure surveillance ainsi qu'une prise en charge précoce et adéquate.

REFERENCES

1. Saint-Marcoux.B; De Bandt.M. Syndrome de Gougerot-Sjögren : critères de classification, lymphomes, traitements. Rev de Rhum 2007; 74 :737-744.
2. Talal.N; Sokoloff.L; Barth.WF. Extrasalivary lymphoid abnormalities in Sjogren's syndrome (reticulum cell sarcoma, "pseudolymphoma," macroglobulinemia). Am J Med 1967;43:50-65.
3. Theander.E; Henriksson.G; Ljungberg.O; Mandl.T; Manthorpe.R; Jacobsson.L. Lymphoma and other malignancies in primary Sjogren's syndrome: a cohort study on cancer incidence and lymphoma predictors. Ann Rheum Dis 2006; 65:796-803.
4. Rybojad.M. Syndrome de Sjögren: faut-il changer nos habitudes? 4es JIRD.
5. Kassar.SS ; Thomas. TL ; Moutsopoulos.HM ; Hoover.R ; Kimberly.RP ; Budman.DR ; et al. Increased risk of lymphoma in sicca syndrome. Ann Intern Med 1978; 89: 888-92.
6. Voulgarelis.M; Dafni.UG; Isenberg.DA; Moutsopoulos.HM. Malignant lymphoma in primary Sjogren's syndrome: a multicenter, retrospective, clinical study by the European Concerted Action on Sjogren's syndrome. Arthritis Rheum 1999; 42:1765-72.
7. Ioannidis.JP; Vassiliou.VA; Moutsopoulos.HM. Long-term risk of mortality and lymphoproliferative disease and predictive classification of primary Sjogren's syndrome. Arthritis Rheum 2002; 46:741-7.
8. Gottenberg.JE; Aucouturier.F; Goetz.J; Sordet.C; Jahn.I; Busson.M, et al.Serum immunoglobulin free light chain assessment in rheumatoid arthritis and primary Sjogren's syndrome. Ann Rheum Dis 2007; 66:23-7.
9. Tzioufas.AG; Boumba.DS; Skopouli.FN; Moutsopoulos.HM. Mixed monoclonal cryoglobulinemia and monoclonal rheumatoid factor crossreactive idiotypes as predictive factors for the development of lymphoma in primary Sjogren's syndrome. Arthritis Rheum 1996; 39:767-72.
10. Grosbois.B; Jégo.P; Leblay.R. Syndrome de Gougerot-Sjögren et syndromes lymphoprolifératifs malins Rev Med Interne 1998 ; 19 : 3 19-24.
11. Wotherspoon.Ac ; Doghiani.C ; Diss.Rc et al. Regression of primary low-grade B cell gastric lymphoma of Mucosa associated lymphoid tissue type after eradication of *Helicobacter pylori*. Lancet 1993 ; 342 :575-7.
12. Pavlidis NA ; Drosos AA ; Papadimitriou C ; Talal N ; Moutsopoulos HM.Lymphoma in Sjögren's Syndrome. Med Pediatr Oncol 1992 ; 20 :279-83.
13. Anaya JM ; Mc Guff Hs ; Banks PM; Talal N. Clinicopathological factors relating malignant lymphoma with Sjögren's Syndrome. Semin Arthritis Rhum 1996; 25:337-46.