

QUIZ 1

Diagnostic d'une parotidomégalie bilatérale

S. Mezri, F. Hedhili, M. Bahlouli, C. Zgolli, R. Ben M'Hamed, K. Akkeri
Service d'ORL et CMF. Hôpital militaire de Tunis

Faculté de Médecine de Tunis-Université de Tunis El Manar

OBSERVATION

Patiente âgée de 64 ans, suivie depuis 9 ans pour un Syndrome de Gougerot-Sjögren (SGS) sous traitement immunosuppresseur de fond à type d'Azathioprine, nous a consulté pour aggravation récente et rapidement évolutive d'une hypertrophie parotidienne bilatérale préexistante. L'interrogatoire retrouve la notion d'altération de l'état général à type d'anorexie et d'amaigrissement non chiffré. L'examen avait objectivé une parotidomégalie bilatérale,

plus importante du côté droit faisant 6 cm de grand axe de consistance ferme à dure, fixée aux plans superficiel et profond, associée à un magma d'adénopathies sous digastriques droites fixées de 5 cm de grand axe d'apparition récente.

Le reste de l'examen ORL était sans anomalies en particulier un orifice de Sténon sain et libre avec absence de paralysie faciale périphérique.

Une IRM cervico-faciale a été réalisée (fig. 1, 2)

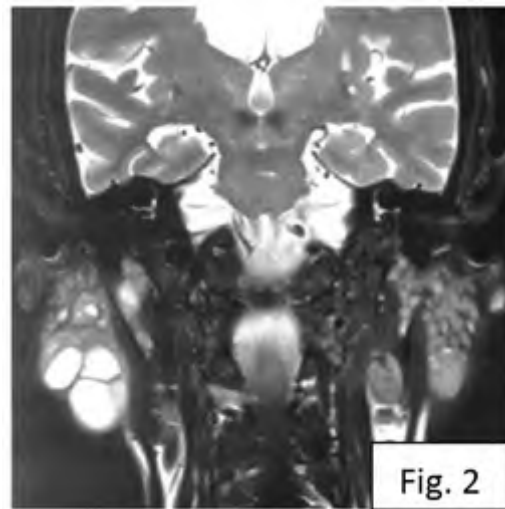
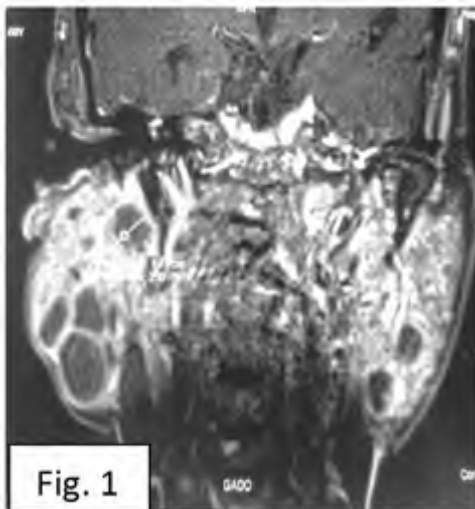


Figure (1, 2) : IRM parotidienne en séquence T1 injectée (1) et séquence T2 (2)

Quelle serait votre conduit ?

Auteur correspondant :
Adresse e-mail : Samehmezri@yahoo.fr



REPONSE

L'IRM montre des nodules intra parotidiennes à composante kystique prédominante touchants aussi bien le lobe superficiel que profond. Ils sont en iso signal T1, hypersignal T2 avec un rehaussement pariétal régulier.

Le bilan biologique était perturbé avec un taux de lactate déshydrogénase (LDH) élevé à 540U/l, une Béta 2 microglobuline à 19 mg/l. L'hémogramme montre une anémie normochrome normocytaire à 9g/dl. Le bilan rénal initialement normal s'est rapidement détérioré avec une créatinémie à 30mg/L, un taux d'urée à 3 g/L et un taux d'acide urique à 156mg/L.

L'électrophorèse des protides montre un bloc Béta-gamma avec une hypoalbuminémie sans pic de gammaglobulinémie.

Devant la forte suspicion d'une transformation lymphomateuse, la patiente a été opérée d'une cervicotomie avec exérèse d'une adénopathie du groupe IIa droit mais l'examen extemporané était non contributif (non métastatique non tuberculeux). On a donc procédé dans le même temps opératoire à une parotidectomie exofaciale droite. L'examen anatomopathologique définitif avait conclu à un lymphome de type MALT qui s'est transformé en un lymphome B à grandes cellules.

Le bilan d'extension était négatif (fibroscopie oesogastro-duodénale, colonoscopie avec biopsies étagées, tomodensitométrie thoraco-abdomino-pelviennne). Par ailleurs, la patiente avait une sérologie HIV positive découverte en postopératoire pour la qu'elle elle était mise sous trithérapie par les infectiologues.

La patiente a été ensuite confiée aux hématologues pour complément de prise en charge thérapeutique.

DISCUSSION

La survenue d'un lymphome malin non hodgkinien (LMNH) chez les patients porteurs d'un syndrome de Gougerot-Sjögren primitif (SGS) est bien connu depuis les travaux de Talal [1] et représente l'un des exemples les plus démonstratifs des rapports entre la pathologie auto-immune et le syndrome lymphoprolifératif.

Le risque de voir développer un LMNH chez ces patients étaient étudié par plusieurs études dont celles de Theanderet Kassan qui rapportent une incidence respectivement de 16 fois et 44 fois plus importante que chez la population générale [2,3].

Le lymphome peut être révélé à n'importe quel stade d'évolution de la maladie et il existe des signes de prolifération lymphoïde qui peuvent être prédictifs de cette transformation. Ces signes peuvent être cliniques et biologiques.

C'est le cas d'une parotidomégalie, une splénomégalie ou une poly-adénopathie, un purpura palpable ou des ulcères cutanés. L'apparition de signes généraux (sueurs nocturnes, fièvre prolongée inexpliquée, perte de poids) sont autant des signes d'alerte mais qui peuvent totalement manquer [4].

Une évolution indolente et chronique, contrastant de manière notable avec l'imagerie (radiographie de thorax, scanner abdominal) est assez souvent rencontrée [5].

Cependant, les différents auteurs attirent l'attention sur la plus grande importance prédictive des marqueurs biolo-

giques. En effet l'apparition d'une immunoglobuline monoclonale ou au contraire l'effondrement du taux des immunoglobulines et des auto-anticorps, l'apparition de chaînes légères libres dans les urines ou l'élévation importante de la bêta-2-microglobuline peuvent être des éléments annonçant l'apparition d'un lymphome [5,6]. L'apparition d'une cryoglobulinémie semble être aussi un facteur prédictif important. En effet chez des patients atteints d'un SGS, une cryoglobulinémie mixte type II était présente dans 86% des cas avec transformation lymphomateuse alors qu'elle n'était retrouvée que chez 12% des patients sans transformation [7]. Certains signes tels qu'une anémie, une lymphopénie, et une baisse des fractions C3 et C4 sont aussi annonciateurs de l'apparition de la prolifération lymphoïde [6,7].

Les localisations de lymphome non hodgkinien sont essentiellement celles de la maladie (glandes salivaires, glandes lacrymales...) puis les muqueuses. A la lumière des nouvelles classifications histologiques des lymphomes, il apparaît que la majorité des lymphomes compliquant le SGS est représentée par les lymphomes de la zone marginale : lymphome muqueux type MALT ou ganglionnaire monocytoïde de bas grade ou directement vu au stade de transformation en lymphome à grandes cellules [8]. Bien que l'infiltration lymphocytaire des glandes salivaires sont majoritairement T CD4, il s'agit de lymphome B.

Pour expliquer la physiopathologie de survenue de ces lymphomes au décours de cette connectivite, plusieurs hypothèses étaient avancées. Trois types d'événements sont susceptibles de déclencher la carcinogénèse d'un clone B minoritaire probablement présent assez précocement dans la maladie : Un événement viral qui n'a jamais été prouvé, un événement oncologique via une translocation acquise (14;18) responsable de l'augmentation de la survie cellulaire en bloquant l'apoptose et/ou une mutation du gène suppresseur de tumeur p53 qui étaient présents chez les patients présentant un lymphome compliquant un SGS [9], ou enfin un événement immunologique via une activité auto-anticorps des lymphocytes B ce qui pourrait expliquer la fréquence d'une cryoglobulinémie type 2 et d'idiotypes « auto-réactifs » dans le sang de ces malades; ces lymphocytes B auto-réactifs en permanence stimulés par un auto-antigène seraient particulièrement susceptibles d'être transformés par un événement oncologique différent d'un patient à l'autre [7]. Dans une étude plus récente, Saint-Marcoux attire l'attention vers le rôle des lymphocytes T qui seraient responsables d'une activation des lymphocytes B conduisant à l'apparition d'une population monoclonale et ce par le biais d'une production accrue de la BlyS (B-lymphocyte stimulating factor) [10].

Après certitude diagnostique via une étude histologique, les patients seront traités classiquement selon une chimiothérapie adaptée au grade de malignité ou par radiothérapie seule en cas de localisation unique. Cependant une abstention thérapeutique peut être parfois justifiée dans les lymphomes de bas grade totalement asymptomatiques sans manifestations systémiques [11]. Le taux de survie à 5 ans des LMNH de faible grade de malignité associé à un SGS est supérieure à 50% [4].



L'association d'un syndrome lymphoprolifératif à un syndrome de Sjögren représente un modèle de lymphomagenèse. La recherche de facteur de risque aboutissant à cette transformation maligne, permettra une meilleure sur-

veillance ainsi qu'une prise en charge précoce et adéquate.

REFERENCES

1. Talal N, Sokoloff L, Barth WF. Extra salivary lymphoid abnormalities in Sjogren's syndrome (reticulum cell sarcoma, « pseudolymphoma », macroglobulinemia). *Am J Med.* 1976; 43: 50-65.
2. 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.
3. Kassan SS, Thomas TL, Moutsopoulos HM, Hoover R, Kimberly RP, Budmann DR et al. Increased risk of lymphoma in sicca syndrome. *Ann Intern Med.* 1978; 89: 888-92.
4. Berrady R, Lamchachtli L, Boukhrissa A, Khammar Z, Lahlou M, Rahbi S et al. Lymphome parotidien révélé à l'occasion du diagnostic d'un syndrome de Gougerot-Sjogren. *Etude d'une observation. AMETHER.* 2009; 1: 32-4.
5. 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.
6. Grosbois B, Jego P, Leblay R. Syndrome de Gougerot-Sjogren et syndromes lympho prolifératifs malins. *Rev Med Interne.* 1998; 19: 319-24.
7. Moutsopoulos HM, Tzioufas AG, Boumba DS, Skopouli FN. Mixed monoclonal cryoglobulinemia and monoclonal rheumatoid factor cross reactive idiotypes as predictive factors for the development of lymphoma in primary Sjogren's syndrome. *Arthritis Rheum.* 1996; 39: 767-72.
8. Royer B, Cazals D, Silibia J, Agbalika F, Cayuela JM, Soussi T et al. Lymphoma in patients with Sjogren's syndrome are marginal zone B-cell neoplasms, arise in diverse extranodal and nodal sites, and are not associated with viruses. *Blood.* 1997; 90: 766-75.
9. Tapinos NI, Polihronis M, Moutsopoulos HM. Lymphoma development in Sjogren's syndrome. Novel p53 mutations. *Arthritis Rheum.* 1999; 42: 1466-72.
10. Saint-Marcoux B, De Bandt M. Syndrome de Gougerot-Sjogren : critères de classification, lymphomes, traitements. *Rev de Rhum.* 2007; 74(8): 737-44.
11. Devauchelle V, Mariette X, Jousse-Joulin S, Berthelot JM, Perdriger A, Hachulla E et al. Tolerance and efficacy of Rituximab in primary Sjogren syndrome (tears) : Results of the randomized controlled trial. *Ann Rheum Dis.* 2012 0P0065.