



Association lymphangioléiomyomatose pulmonaire et sclérose tubéreuse de Bourneville

Lymphangioleiomyomatosis and tuberous sclerosis association

تلازم الالامفونجيا أو مرض اللمفاوي العقدي والتصلب العسقلي البورنوفيلي

L. Amro, H. Serhane, M. Herrag, A. Alaoui -Yazidi

الملخص : مقدمة : الالامفونجيا مرض رئوي نادر تم تسجيله خاصة لدى النساء في سن الأنجاب تلازم الالامفونجيا والتصلب العسقلي البورنوفيلي أكثر ندرة. وإصابة الرئة تتميز بوجود أكياس رئوية متعددة ذات جدار رقيق، استرواح متكرر، وخلل في وظيفة التنفس الذي يمكن أن يتطور إلى قصور تنفسي مزمن في خلال 10 سنوات.

الملاحظة السريرية : ندرج حالة مريضة سنها 51 سنة، تتعالج من مرض الصرع وتشتكي منذ 5 سنوات من سعال وصعوبة في التنفس ونفث الدم بعض المرات مع ضمور في الحالة العامة. الفحص السريري بين تواجد خرخرة فقاعية منتشرة ثنائية الجانب في الصدر. الصورة الإشعاعية للصدر أكدت وجود إصابة خلالية منتشرة. فحص القلب أكد وجود ارتفاع ضغط الدم الرئوي (42mmHg). الرسم الطبقي للصدر أكد وجود أكياس ذات جدار رقيق متعددة تميز مرض الالامفونجيا. صورة الموجات فوق الصوتية للبطن والكلي لم تظهر أي ورم وعائي لمفاوي علوي أو ورم أمليس رحمي والصورة المقطعية للدماغ أبرزت وجود تكلس دماغي يميز مرض التصلب العسقلي البورنوفيلي. بعد تحليل كل هذه المعطيات تم تشخيص مرض الالامفونجيا الملازم للتصلب العسقلي البورنوفيلي و تم وضع المريضة على جهاز الأكسجين لمدة طويلة مما أدى إلى الحدوث وتطور جيد واستقرار الحالة المرضية.

الخلاصة : تلازم الالامفونجيا والتصلب العسقلي البورنوفيلي نادرة وتخص المرأة صغيرة السن. ولقد تم بالخصوص وضع معايير علمية لتشخيص هذا المرض ويظل تتبؤ تطوره متحفظا عليه.

الكلمات الأساسية : الالامفونجيا، التصلب العسقلي البورنوفيلي.

Résumé : Introduction : La lymphangioléiomyomatose est une maladie pulmonaire rare rencontrée quasi exclusivement chez la femme en période d'activité génitale, son association avec la sclérose tubéreuse de Bourneville l'est encore plus. L'atteinte pulmonaire est caractérisée par des kystes pulmonaires multiples à parois fines, des pneumothorax récidivants, un trouble ventilatoire obstructif et une évolution vers l'insuffisance respiratoire chronique dans un délai moyen de 10 ans.

Observation clinique : Il s'agit d'une patiente de 51 ans, avec antécédents de crises d'épilepsie généralisée, hospitalisée dans le service pour une dyspnée d'effort stade III de la NYHA d'installation progressive sur 5 ans, associée à une toux sèche avec quelques épisodes d'hémoptysies minimes évoluant dans un contexte de fléchissement de l'état général. L'examen clinique trouve des râles crépitants diffus bilatéraux. La radiographie thoracique a montré un syndrome interstitiel diffus bilatéral. L'examen cardiovasculaire avec ECG et échocardiographie avait montré une hypertension artérielle pulmonaire modérée à 42 mmHg. La TDM thoracique a objectivé de multiples formations kystiques à parois fines diffuses hautement évocatrices d'une lymphangioléiomyomatose. L'échographie abdominale et rénale n'ont pas montré d'angiomyolipome rénal ou d'un léiomyome utérin. Par ailleurs, la TDM cérébrale a objectivé des calcifications encéphaliques en faveur d'une sclérose tubéreuse de Bourneville. La pléthysmographie a montré un trouble ventilatoire mixte à prédominance obstructif. Ainsi le diagnostic de lymphangioléiomyomatose pulmonaire associée à une sclérose tubéreuse de Bourneville a été retenu. La patiente a été mise sous oxygénothérapie de longue durée avec bonne évolution.

Conclusion : L'association lymphangioléiomyomatose et sclérose tubéreuse de Bourneville reste rare, intéressant presque exclusivement la femme jeune. Des critères diagnostiques internationaux ont été proposés pour le diagnostic. Le pronostic reste réservé.

Mots clés : Lymphangioléiomyomatose, Sclérose Tubéreuse de Bourneville

Abstract : Introduction : The Lymphangioleiomyomatosis is a rare lung disease encountered almost exclusively in women of childbearing age. The combination with tuberous sclerosis is even more rare. Lung affection is characterized by thin walled multiple pulmonary cysts, recurrent pneumothorax, an obstructive ventilatory trouble, and an evolution to chronic respiratory failure within an average of 10 years.

Case report : A patient aged 51 years old with a history of generalized seizures, hospitalized in the department for exertional dyspnea of NYHA stage III of gradual onset since 5 years, combined with a dry cough and some episodes of minimal hemoptysis leading to weakness of the general condition. Clinical examination found diffuse bilateral crepitational rale. The chest radiograph showed diffuse bilateral interstitial syndrome. The cardiovascular examination with ECG and echocardiography showed a mild PAH of 42 mmHg. The chest CT revealed multiple diffuse thin-walled cystic formations highly suggestive of lymphangioléiomyomatose. Abdominal and kidney ultrasound showed no appearance of renal angiomyolipoma or uterine fibroids. Furthermore, cerebral CT showed encephalic calcifications objectified for a Tuberous sclerosis of Bourneville. Plethysmography showed a mixed ventilatory disorder predominantly obstructive. The diagnosis of pulmonary Lymphangioleiomyomatosis associated with Tuberous sclerosis of Bourneville has been retained. The patient was put on a long term oxygen therapy with good evolution.

Conclusion : The combination Lymphangioleiomyomatosis and tuberous sclerosis of Bourneville is rare, interesting almost exclusively young women. International diagnostic criteria have been proposed for the diagnosis of these disorders. The prognosis remains reserved.

Keywords : Lymphangioleiomyomatosis, tuberous sclerosis of Bourneville.

Tiré à part : L. Amro : Service de pneumologie, Hôpital Ibn Nafis, CHU de Marrakech, Maroc.

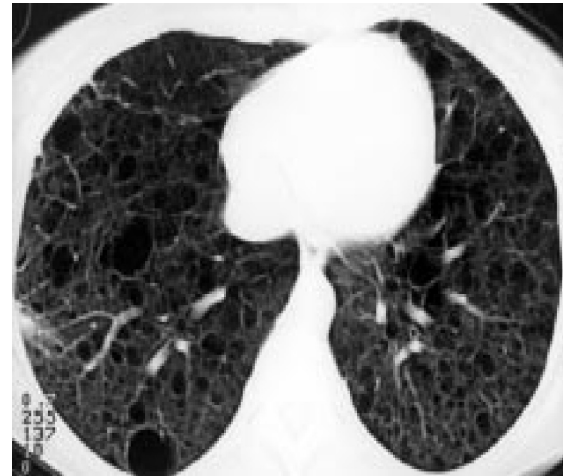
Introduction

La lymphangioléiomyomatose est une maladie rare, qui survient d'une manière sporadique ou dans le cadre d'une maladie d'origine génétique, la sclérose tubéreuse de Bourneville [1]. L'atteinte pulmonaire est caractérisée par des kystes pulmonaires multiples à parois fines, des pneumothorax récidivants, un trouble ventilatoire obstructif, et une évolution vers l'insuffisance respiratoire chronique dans un délai moyen de 10 ans. La découverte d'une parenté génétique avec la STB a amélioré notre connaissance de la physiopathologie de la lymphangioléiomyomatose et permet d'espérer de nouvelles modalités thérapeutiques.

Observation clinique

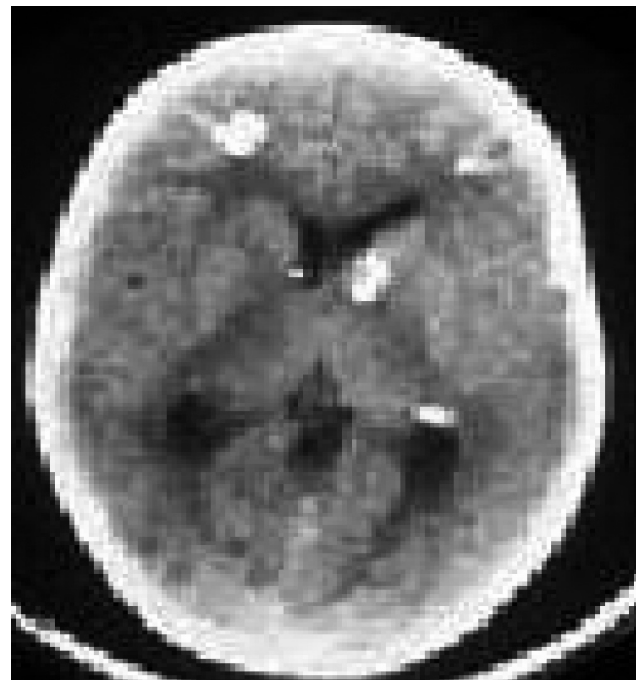
Nous rapportons le cas d'une patiente âgée de 51 ans, connue épileptique depuis 5 ans sous Carbamazépine, qui rapporte une dyspnée d'effort stade III de la NYHA d'installation progressive depuis 5 ans, associée à une toux sèche avec des hémoptysies minimales évoluant dans un contexte de fléchissement de l'état général. L'examen clinique a noté la présence d'angiofibromes du visage et un aspect en peau de chagrin lombaire, une cyanose des lèvres, une polynée à 46 cycles/mn et des râles crépitants diffus bilatéraux avec à l'examen cardiovasculaire un éclat de B2 au foyer pulmonaire, un soulèvement infundibulo-pulmonaire et des oedèmes des membres inférieurs. La radiographie thoracique a montré un syndrome interstitiel fait d'opacités réticulo-nodulaires diffuses et bilatérales. La recherche de BK dans les expectorations avec IDR à la tuberculine ont été négatives. L'échocardiographie a objectivé une HTAP modérée à 42 mmHg. La TDM (figure 1) thoracique en haute résolution a montré de multiples formations kystiques à parois fines diffuses hautement évocatrices d'une lymphangioléiomyomatose. L'échographie abdominale et rénale à la recherche d'un angiomyolipome rénal ou d'un léiomyome utérin étaient normales. Par ailleurs, la TDM cérébrale (figure 2) a objectivé des calcifications encéphaliques en faveur

Figure 1 : TDM thoracique



Présence de multiples formations kystiques de taille variable à parois fines diffuses.

Figure 2 : TDM cérébrale



On note des calcifications encéphaliques en faveur d'une sclérose tubéreuse de Bourneville

d'une sclérose tubéreuse de Bourneville associée. La pléthysmographie a montré un trouble ventilatoire mixte à prédominance obstructif. Ainsi le diagnostic de lymphangioléiomyomatose pulmonaire associée à une

sclérose tubéreuse de bourneville a été retenu chez cette patiente. Une oxygénothérapie au long cours a été instaurée chez la patiente avec une bonne évolution clinique.

Discussion

La lymphangioléiomyomatose est une maladie orpheline pulmonaire rare, qui survient de manière sporadique ou plus rarement dans le cadre d'une maladie d'origine génétique, la sclérose tubéreuse de Bourneville [2], ce qui fait l'originalité de notre observation. La forme sporadique atteint environ 1/400000 femmes en période d'activité génitale. La prévalence de la sclérose tubéreuse de Bourneville est d'environ 1/12000 à 1/14000 [1], elle est plus fréquente chez l'enfant. Au cours de la sclérose tubéreuse de Bourneville, est présente à la lymphangioléiomyomatose thoracique chez 30 à 40% des cas, mais seulement 2 à 3% des patientes développent des manifestations cliniques pulmonaires [3]. Ces deux pathologies sont caractérisées par des mutations somatiques des gènes TSC 1 et TSC2 codant pour l'hamartine et la tubérine qui jouent un rôle central dans la croissance et la prolifération cellulaire via leur influence sur mTOR et sur le cytosquelette [4].

Sur le plan histopathologique [5], est caractérisée par la prolifération de cellules musculaires lisses anormales qui s'accumulent le long des voies lymphatiques, aboutissant à la formation de nodules, de masses kystiques et à la destruction kystique du parenchyme pulmonaire, est une maladie héréditaire de transmission autosomique dominante, les lésions touchent essentiellement la peau, le cerveau et la rétine; les anomalies pulmonaires sont rares, présentes essentiellement chez la femme adulte à type de pneumothorax récidivants secondaires à des lésions de lymphangiomyomatose pulmonaire. Sur le plan clinique, les lésions pulmonaires sont présentes dans un tiers des cas [6]. La symptomatologie respiratoire est faite de dyspnée (59%), de pneumothorax récidivants (49%), de toux (39%) et d'hémoptysie (18%). Les manifestations neurologiques sont essentiellement représentées par l'épilepsie (cas de notre patiente) et le retard mental. Les lésions encéphaliques sont classées en 4 catégories majeures: as-

trocytome à cellules géantes, nodules sous-épendymaires, tubers corticaux et les anomalies de la substance blanche. Les calcifications intracrâniennes sont observées dans 40 à 70% des cas. Les signes cutanés aident au diagnostic du fait de leur grande fréquence [6]: macules dépigmentées à rechercher en lumière de wood, angiofibromes cutanés sur la face, la peau de chagrin lombaire qui apparaît après l'âge de 5 ans et décrite comme une zone rugueuse de la région lombaire, les fibromes périungueaux ou tumeurs de Koenen localisés dans les sillons ungueaux. Notre patiente présentait des angiofibromes du visage et un aspect de peau de chagrin lombaire. La dyspnée est le principal symptôme de la lymphangioléiomyomatose, elle peut être limitée ou évoluer progressivement vers une insuffisance respiratoire sévère. Les aggravations dyspnéiques brutales sont en rapport avec un pneumothorax ou un chylothorax [7]. Le pneumothorax est la manifestation révélatrice de la maladie chez 40% des cas et survient chez 66% des patientes au cours de la maladie. Les autres symptômes respiratoires à savoir la toux, l'hémoptysie ou chyloptysie sont rares. Les angiomyolipomes rénaux sont des tumeurs bénignes présentes chez 50% des patientes atteintes de lymphangioléiomyomatose sporadique et 80% des lymphangioléiomyomatoses avec sclérose tubéreuse de Bourneville. Les autres atteintes extra-pulmonaires incluent des lymphadénopathies (médiastinales, abdominales ou périphériques), des épanchements pleuraux et péritonéaux et des lymphangioleiomyomes. Comparativement à la lymphangioléiomyomatose sporadique, la lymphangioléiomyomatose survenant au cours de sclérose tubéreuse de Bourneville est habituellement moins grave et moins souvent associée à un épanchement pleural ou péritonéal. L'atteinte pulmonaire comporte plus fréquemment des micronodules pulmonaires évocateurs d'hyperplasie multifocale micronodulaire des pneumocytes. Les angiomyolipomes rénaux et hépatiques sont plus fréquents. Des critères diagnostiques-valides à l'échelle mondiale ont été proposés par l'European Respiratory Society (ERS) et permettent de distinguer une lymphangioléiomyomatose certaine, possible ou probable (tableau 1). De même que des critères majeurs et mineurs ont été proposés pour le diagnostic de la sclérose tubéreuse de Bourneville (tableau 2).

Tableau 1 : Critères diagnostiques de la lymphangioléiomyomatose [1]

LA LYMPHANGIOLÉIOMYOMATOSE CERTAINE :	
1. Tomodensitométrie pulmonaire caractéristique ou compatible et biopsie pulmonaire remplissant les critères histopatologiques de La lymphangioléiomyomatose	
Ou	
2.TDM pulmonaire caractéristique et l'un des éléments suivants :	
<ul style="list-style-type: none"> • Angiomyolipome (rein) • Epanchement chyleux thoracique ou abdominal • Lymphangioléiomyome ou adénopathies atteintes par la LAM • STB certaine ou probable 	
LA LYMPHANGIOLÉIOMYOMATOSE PROBABLE	
1.TDM caractéristique et tableau clinique compatible	
Ou	
2.TDM compatible et un des éléments suivants :	
<ul style="list-style-type: none"> • Angiomyolipome (rein) • Epanchement chyleux thoracique ou abdominal 	
LA LYMPHANGIOLÉIOMYOMATOSE POSSIBLE	
TDM pulmonaire caractéristique ou compatible	

Tableau 2 : Critères diagnostiques de la sclérose tubéreuse de Bourneville [1]

CRITÈRES MAJEURS	CRITÈRES MINEURS
<ul style="list-style-type: none"> • Angiofibromes de la face ou plaque du front • Fibrome unguéal non traumatique ou fibrome péri unguéal • Tâche peau de chagrin • Hamartomes rétinien nodulaires multiples • Tuber cortical • Nodule sous épendymaire • Astrocytome à cellules géantes sous épendymaire • Rhabdomyome cardiaque, unique ou multiple • Lymphangioléiomyomatose pulmonaire ou angiomyolipome rénal 	<ul style="list-style-type: none"> • Macules hypomélaniques • Marques de distribution aléatoire de l'émail dentaire • Polypes rectaux hamartomateux • Kystes osseux • Lignes de migration de la substance blanche • Fibromes gingivaux • Hamartomes non rénaux • Tâches rétinien achromiques • Lésions cutanées « confetti » • Kystes rénaux multiples

Le diagnostic est certain si on a 2 critères majeurs ou 1 critère majeur et 2 critères mineurs. Il est probable si on a 1 critère majeur et 1 critère mineur. Il est possible si on a 1 critère majeur ou au moins 2 critères mineurs.

La lymphangioléiomyomatose thoracique en haute résolution est la technique d'imagerie la plus recommandée pour le diagnostic, le bilan et le suivi de la lymphangioléio-

myomatose [1]. La présentation caractéristique comporte de multiples (>10) kystes à parois fines, ronds, de contours bien définis, remplis d'air, dont la taille peut varier de 2-5 mm à 30mm. Les kystes sont disséminés dans l'ensemble des poumons au sein d'un parenchyme pulmonaire d'aspect normal, sans prédominance ou épargne de territoires pulmonaires. La paroi des kystes est à peine visible ou peut atteindre 2 mm. La présentation à la lymphangioléiomyomatose est considérée comme compatible lorsque seulement 2 à 10 kystes sont présents. Exceptionnellement un aspect de micronodules multiples peut être observé chez les patients atteints de sclérose tubéreuse de Bourneville traduisant des lésions d'hyperplasie multifocale micronodulaire des pneumocytes. Une lymphangioléiomyomatose abdomino-pelvienne est recommandée pour identifier les angiomyolipomes et autres lésions abdominales éventuelles (lymphangioléiomyome, lymphadénopathies). Une IRM cérébrale peut être utile lorsque la sclérose tubéreuse de Bourneville est suspectée, ou en présence de symptômes compatibles avec un méningiome dont le risque est accru au cours de la lymphangioléiomyomatose. Inversement une TDM thoracique est recommandée chez les patientes atteintes de sclérose tubéreuse de Bourneville pour le dépistage de la lymphangioléiomyomatose. L'exploration fonctionnelle respiratoire montre habituellement un trouble ventilatoire obstructif et une distension thoracique. Un quart des patientes ont une réversibilité partielle sous béta-2 mimétique. L'altération de la DLCO (signe précoce) et la diminution du volume expiratoire maximal par seconde (VEMS) sont corrélées avec l'importance des destructions kystiques. Le taux de déclin du VEMS est en moyenne de 75 à 120 ml/an [1]. L'épreuve d'exercice cardio-pulmonaire peut apporter des informations supplémentaires sur le mécanisme de la dyspnée et de la limitation à l'effort. Le test de marche de 6 minutes est souvent utile pour évaluer la capacité d'exercice des patientes et rechercher une désaturation à l'effort. Au cours du suivi, les EFR sont réalisées tous les 3-6 mois initialement, puis tous les 6-12 mois. La gazométrie artérielle est réalisée au cours du diagnostic puis au cours de l'évolution pour définir l'indication de l'oxygénothérapie au long cours. Le diagnostic de lymphangioléiomyomatose certaine associée à la sclérose tubéreuse de Bourneville a été retenu chez notre patiente vu l'aspect des lésions caractéristiques sur la lymphangioléiomyomatose thoracique, la présence d'angiofibromes du visage et un aspect en peau de chagrin lombaire ainsi que la présence des calcifications sous épendymaires à la TDM cérébrale.

Le pronostic de la lymphangioléiomyomatose est difficile à évaluer, certains facteurs pronostiques défavorables ont été identifiés: diminution initiale de la DLCO, vitesse de déclin du VEMS à 2 ans et degrés de distension thoracique à 2,3 et 5 ans. La prédominance de lésions kystiques par rapport aux lésions prolifératives est de mauvais pronostic. La mortalité au cours de la lymphangioléiomyomatose est de l'ordre de 10 à 20%, 10 ans après le début des symptômes, et de 30%, 10 ans après la biopsie pulmonaire [1].

Le traitement de cette maladie est essentiellement symptomatique [5, 8]. Au stade d'insuffisance respiratoire c'est l'indication de l'oxygénothérapie. Ce fut le cas chez notre patiente. Le pneumothorax est une cause importante de morbidité d'où l'indication de la pleurodèse dès le premier épisode. Le traitement hormonal n'est pas recommandé [1]. Des espoirs reposent sur le mTOR pour lequel des essais thérapeutiques sont en cours. La

transplantation pulmonaire doit être proposée en cas d'insuffisance respiratoire chronique avant l'âge de 60 ans. L'existence d'une sclérose tubéreuse de Bourneville et d'angiomyolipomes rénaux doit être évaluée avant, une rechute sur greffon a été décrite mais elle est généralement asymptomatique et ne semble pas affecter la survie après la transplantation.

Conclusion

La lymphangioléiomyomatose est une maladie pulmonaire rare de la femme jeune; elle peut survenir de façon sporadique ou associée à la sclérose tubéreuse de Bourneville. Malgré des points communs entre la sclérose tubéreuse de Bourneville et la lymphangioléiomyomatose, ces deux pathologies représentent deux entités différentes, qu'il importe de différencier.

Références

1. Cottin V, Archer F, Khouatra C, Lazor R, Cordier JF. Lymphangioléiomyomatose pulmonaire. Presse Med 2010; 39:116-125.
2. Urban T. Lymphangioléiomyomatose pulmonaire. Encycl.med.chir (Elsevier, Paris), Pneumologie, 6-039-k-40, 1999, 4p.
3. Nassaf M, Afif H, Aichane A, Ridai M, Souabny A, El Ouafi N, Bouayad Z. Sclérose tubéreuse de Bourneville révélée par des pneumothorax à répétition. Revue de Méd Interne 2008; 29: 252-254.
4. Mal H. Lymphangioléiomyomatose. Rev Mal Respir 2008; 25: 127-130.
5. Urban T. Lymphangioléiomyomatose pulmonaire avec ou sans sclérose tubéreuse de Bourneville. Rev Mal Respir 2007; 24: 725-740.
6. Timotin L, Sarrot-Reynauld, Lantuejoul S, Pasquier B, Massot C, Ashraf A, Borgel F. Sclérose tubéreuse de Bourneville sans altération intellectuelle diagnostiquée à l'âge adulte. Rev Méd Interne 2005; 26: 511-513.
7. Befort P, Corne P, Bourdin P, Bommart S, Jonquet O. Epanchement pleural, atteinte pulmonaire kystique diffuse et masses rénales. Rev Mal Respir 2010; 27: 497-499.
8. Valette M, Mallet JP, Marty C, Du Couedic L, Guerzider P, Delaval P, Sandron D. Une maladie orpheline pulmonaire: la lymphangioléiomyomatose. Rev Mal Respir 2008; 25: 904-905.