

Lymphangioliomyomatose: revue de la littérature illustrée par un cas

Drs Sophie Excoffier^a, Olivier Guinand^c et Pr Thierry Rochat^b

Rev Med Suisse 2016; 12: 1390-3

La lymphangioliomyomatose (LAM) est une pathologie pulmonaire rare, touchant les femmes en âge de procréer, et pouvant se présenter sous forme sporadique (S-LAM) ou associée à la sclérose tubéreuse de Bourneville (TSC-LAM), une maladie génétique avec atteinte neurocutanée. Cet article, illustré par l'histoire d'une patiente, reprend la clinique, les outils diagnostiques et le traitement de cette maladie. Le diagnostic devrait être évoqué chez les femmes jeunes qui présentent une dyspnée d'effort et/ou un pneumothorax spontané, avec des lésions kystiques caractéristiques sur le CT thoracique à haute résolution.

Pulmonary lymphangiomyomatosis: review and case report

Lymphangiomyomatosis (LAM) is a rare progressive lung disease, occurring in women of childbearing age, that can occur sporadically (S-LAM) or can be associated with tuberous sclerosis complex (TSC-LAM), an inherited neurocutaneous disorder. This article is illustrated by a case report. We then review clinical manifestations, diagnostic tools, and treatment of this disease. LAM should be considered in young women who present with dyspnea on exertion and/or spontaneous pneumothorax, with typical cystic lesions on high-resolution chest CT.

INTRODUCTION

La lymphangioliomyomatose (LAM) est une maladie rare, évoluant de manière variable jusqu'à l'insuffisance respiratoire terminale. Il existe une forme sporadique (S-LAM) et une forme associée à la sclérose tubéreuse de Bourneville (TSC-LAM). En 2010, l'ERS (*European Respiratory Society*) a émis des guidelines pour le diagnostic, le suivi et le traitement de cette pathologie.¹ Nous illustrons notre article par le cas clinique d'une patiente rencontrée dans notre consultation ambulatoire de pneumologie.

Cas clinique

Une patiente âgée de 36 ans, d'origine caucasienne, ancienne fumeuse, se présente à notre consultation pour une dyspnée d'effort progressive de stade I-II, sans toux, sans sibilance et sans antécédent de maladie pulmonaire. Pas d'exposition professionnelle à des toxiques. Les pre-

miers symptômes remontent à une première grossesse, deux ans et demi auparavant, avec une dyspnée d'effort modérée, une toux attribuée à un reflux gastro-œsophagien favorisé par la grossesse, ainsi qu'une grande fatigue. Lors d'une seconde grossesse, interrompue volontairement à 3 mois, la patiente présente à nouveau une dyspnée d'effort et une grande fatigue. Les fonctions pulmonaires montrent un syndrome obstructif léger (VEMS 84% du prédit, VEMS/CVF abaissé à 77% du prédit), en comparaison d'un VEMS à 94% du prédit un an auparavant. La diffusion du CO (DLCO) est sévèrement abaissée à 28% du prédit. Le test de marche de 6 minutes montre une distance parcourue de 640 m, avec une désaturation à 86% dès la deuxième minute. Le diagnostic de LAM est évoqué par le CT thoracique, initialement motivé par une recherche de maladie thromboembolique, avec mise en évidence de multiples lésions kystiques, réparties de manière homogène sur les deux plages pulmonaires (figure 1). Le bilan complémentaire confirme le diagnostic par la mise en évidence de lymphangiomes rétropéritonéaux et un dosage sanguin du VEGF-D à 993 pg/ml.

Après deux ans de suivi, le syndrome obstructif semble s'être aggravé, mais revient aux valeurs de départ après un traitement conséquent de bêta-adrénergiques à longue durée d'action et de corticostéroïdes inhalés. En revanche, l'atteinte de la diffusion du CO reste très sévère et l'hypoxémie à la marche s'est aggravée avec une SaO₂ à 77% dès la deuxième minute. Après avis spécialisé, la patiente accepte finalement de suivre un traitement de sirolimus et de faire un bilan en vue d'une transplantation pulmonaire.

UNE PROLIFÉRATION CELLULAIRE INCONTRÔLÉE SEMBLABLE À CELLE D'UN PROCESSUS TUMORAL

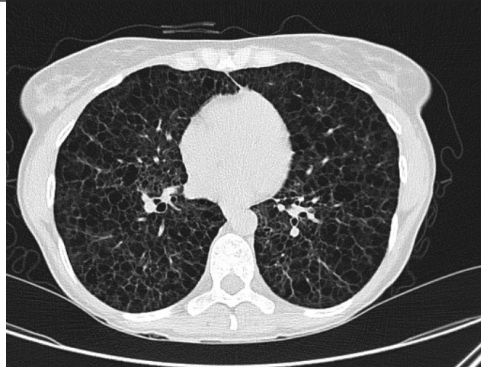
La LAM est une pathologie évolutive pulmonaire, associée à des atteintes extrapulmonaires touchant le système lymphatique et les reins, qui survient chez les femmes en âge de procréer (moyenne d'âge 39 ans). La prévalence est estimée à environ 1 sur 400 000 femmes adultes pour la forme sporadique (S-LAM). Dans la sclérose tubéreuse de Bourneville, une maladie autosomale dominante qui touche environ une naissance sur 10 000, 30 à 40% des femmes présentent une lymphangioliomyomatose pulmonaire (TSC-LAM). Quelques rares cas masculins ont été décrits, mais sont tout à fait exceptionnels.¹

Histologiquement, on met en évidence une prolifération anormale de cellules atypiques provenant de deux sous-popu-

^aService de médecine de premier recours, ^bService de pneumologie, HUG, 1211 Genève 14, ^cService de pneumologie, Hôpital de la Tour, 1217 Meyrin
sophie.excoffier@hcuge.ch | olivier.guinand@bluewin.ch
thierry.rochat@unige.ch

FIG 1 CT de la patiente montrant de multiples lésions kystiques, parenchymateuses pulmonaires bilatérales

Un CT haute résolution est dit *caractéristique* pour une LAM lorsqu'il présente de multiples (> 10) kystes à paroi fine, sans autre atteinte pulmonaire significative, à l'exception d'une image micronodulaire multifocale occasionnelle chez les patientes avec sclérose tubéreuse de Bourneville (TSC). Le CT est dit *compatible* quand il y a présence de seulement quelques kystes typiques (< 2 et ≤ 10).¹



lations qui infiltrent le tissu pulmonaire et participent à des formations kystiques: des cellules musculaires lisses (semblables aux myofibroblastes) et des cellules épithélioïdes.^{2,3} Au niveau rénal, la maladie s'exprime par des formations tumorales vasculo-graisseuses appelées angiomyolipomes.¹ Les lésions sont histologiquement identiques dans les formes S-LAM et TSC-LAM. Des mutations de deux gènes suppresseurs de tumeurs peuvent être à l'origine de ce processus: *TSC1* codant pour l'hamartine et *TSC2* codant pour la tubérine. Dans la forme TSC-LAM, une mutation est présente dans les cellules germinales et une seconde est acquise dans les cellules des tissus où se manifestent les lésions caractéristiques de la maladie. Ce processus réalise ainsi le modèle classique des «deux frappes» (*two-hit model*) de Knudson, proposé à l'origine pour le rétinoblastome. Cette observation a conduit à penser que les mêmes gènes pourraient être impliqués dans la S-LAM. Effectivement, plusieurs groupes de chercheurs ont retrouvé des mutations de *TSC2* dans le tissu pulmonaire affecté et dans les angiomyolipomes des patients porteurs de S-LAM, alors qu'aucune mutation n'était présente dans les tissus sains, ni dans les cellules germinales de ces patients. Ainsi, dans la forme sporadique, les deux hits surviendraient uniquement au niveau des cellules somatiques des organes atteints. Par ailleurs, chez un même patient, la même mutation a été retrouvée lorsque plusieurs organes étaient atteints (par exemple, le poumon et le rein), ce qui suggère que les cellules touchées peuvent disséminer à la manière de métastases.⁴

L'hamartine et la tubérine, produits respectivement par les gènes *TSC1* et *TSC2*, sont des protéines qui contrôlent l'activité d'une kinase intracellulaire appelée mTor (mammalian target of rapamycin). Cette enzyme joue un rôle central comme régulatrice de la croissance cellulaire. Les mutations qui affectent la synthèse de l'hamartine ou de la tubérine entraînent donc indirectement une activité incontrôlée de mTor, avec pour résultat la prolifération cellulaire décrite plus haut.² On comprend ainsi comment la rapamycine, une substance qui inhibe mTor, soit apparue comme un médicament de première importance pour le traitement de la LAM (voir ci-après).

UN DIAGNOSTIC SOUVENT TARDIF

Cliniquement, la maladie se présente souvent par un premier épisode spontané de pneumothorax (40%), événement qui sera récurrent dans environ 75% de ces cas,¹ d'où l'importance d'évoquer le diagnostic en présence de pneumothorax spontané chez une femme jeune en réalisant dans tous les cas un CT thoracique pour détecter les images kystiques typiques.⁵ Les autres symptômes fréquents sont une dyspnée progressive (70%), de la toux (39%), des hémoptysies (18%), un chylothorax (13%).^{1,3} Une exposition accrue à des hormones œstrogéniques (comme par exemple une substitution hormonale, une grossesse) semble favoriser la progression de la maladie.⁶ Le délai jusqu'au diagnostic s'élève en moyenne à 3-5 ans en raison de la rareté de l'affection.

Les *lymphangioliomyomes* sont des proliférations de cellules musculaires lisses dans les vaisseaux lymphatiques au niveau du médiastin, du rétropéritoine et du pelvis, qui peuvent se manifester par des douleurs abdominales ou des œdèmes des membres inférieurs.

Les *angiomyolipomes rénaux* qu'on retrouve dans 50% des LAM (80% des TSC-LAM et 30 à 50% des S-LAM) sont des hamartomes, composés de tissus vasculaire et adipeux donnant une image caractéristique au CT.^{1,3} Ils sont pour la plupart asymptomatiques et de faible taille, nécessitant un suivi échographique annuel. Pour une taille de plus de 4 cm de diamètre ou lors d'un anévrisme de plus de 5 mm de diamètre, il existe un risque accru d'hémorragie, qui peut être fatale. Une embolisation sélective ou une chirurgie d'épargne des néphrons sont à considérer et/ou des échographies plus fréquentes, deux fois par an.¹

Les manifestations cliniques faisant évoquer la sclérose tubéreuse de Bourneville sont des angiofibromes du visage, des macules hypomélanoïtiques, des fibromes sub-unguéaux, des antécédents d'épilepsie, des nodules sub-épendymaires à l'imagerie par résonance magnétique et des troubles neuro-développementaux. Il semblerait que l'atteinte pulmonaire de la forme liée à la sclérose tubéreuse de Bourneville soit parfois moins sévère que dans la S-LAM, mais ce n'est pas toujours le cas et une surveillance attentive de l'évolution des lésions pulmonaires est également de mise dans la TSC-LAM.⁷

OUTILS DIAGNOSTIQUES

CT-scan thoracique

La LAM se caractérise par des images purement kystiques du parenchyme pulmonaire. Ces kystes n'ont pas de localisation préférentielle, sont de forme ronde, régulière, avec des parois fines. Ils ont de 2 à 5 mm de diamètre, mais parfois jusqu'à 30 mm. Leur nombre est variable, habituellement > 10 et peuvent finir par remplacer tout le parenchyme pulmonaire. Il convient donc d'abord de différencier les images kystiques des lésions d'emphysème, ces dernières n'ayant pas de paroi. Ensuite, le diagnostic différentiel s'organise essentiellement autour d'autres pathologies kystiques du parenchyme pulmonaire comme l'histiocytose de Langerhans ou éventuellement la pneumonie interstitielle lymphocytaire (LIP), une affection qui est associée au syndrome de Sjögren ou à une infection par le VIH.

Selon les recommandations de l'ERS, une image caractéristique au CT-scan associée à une forte présomption clinique évoque un diagnostic probable de LAM.¹ La mise en évidence d'un chylothorax, d'un angiomyolipome rénal, ou de lymphangioliomyomes renforce la probabilité diagnostique. Il est rare de devoir procéder à une biopsie pour asseoir le diagnostic. Enfin, il existe une forte corrélation entre le degré d'atteinte radiologique et clinique.⁸

Fonctions pulmonaires

Elles mettent en évidence un tableau de syndrome obstructif, ainsi qu'une réduction de la capacité de diffusion du CO (DLCO).^{1,3} Il existe un déclin accéléré du VEMS de 75-120 ml/an (soit 2-3 fois le déclin chez un sujet sain) et de la DLCO.³ Une série américaine a retrouvé une réversibilité partielle aux bronchodilatateurs chez 25% des patientes et ce facteur était associé à un déclin plus rapide du VEMS.⁹ Un suivi des fonctions pulmonaires tous les 3-6 mois est indiqué en cas de maladie évolutive, tous les 6-12 mois lorsqu'elle paraît stable.¹

Marqueur sérique

Plusieurs études ont montré que le marqueur de lymphangiogenèse qu'est le VEGF-D est souvent élevé dans le sérum des patientes atteintes de LAM, ce qui en fait un marqueur sérologique de la maladie. Dans un travail qui a comparé les taux sériques de VEGF-D chez des patientes atteintes de S-LAM, de TSC-LAM, d'histiocytose de Langerhans, d'emphysème ainsi que chez un groupe de femmes en bonne santé, un taux de VEGF-D supérieur à 800 pg/ml a montré une excellente valeur prédictive positive.¹⁰ Cependant, une valeur basse ne permet pas d'exclure le diagnostic de LAM.

APPROCHES THÉRAPEUTIQUES

Un traitement est indiqué en cas de maladie évolutive et de déclin accéléré des fonctions pulmonaires.

Rapamycine (sirolimus)

En 2011, l'essai randomisé contrôlé MILES (Multicenter International LAM Efficacy of Sirolimus)¹¹ a montré, de manière significative par rapport au groupe placebo, une stabilisation des fonctions pulmonaires, une réduction du VEGF-D sérique et des symptômes et une amélioration de la qualité de vie durant une année de traitement. Cependant, lors des douze mois suivant l'arrêt du traitement, le déclin du VEMS a repris avec le même rythme que dans le groupe placebo. Il apparaît donc que le traitement doit être poursuivi sur une longue durée. Dans une étude ouverte avec 38 patientes, les auteurs montrent que l'effet bénéfique du sirolimus sur les fonctions pulmonaires se maintient pendant 3 à 5 ans au moins.¹² Le sirolimus s'est également révélé efficace pour réduire la taille des lymphangioliomyomes et celle des épanchements chyleux.¹² L'évérolimus a montré son efficacité dans la réduction des angiomyolipomes rénaux.

Inhibiteurs des métalloprotéinases

Les cellules caractéristiques de la LAM sécrètent des métalloprotéinases qui participent à l'invasion cellulaire et à la

constitution des kystes. Beaucoup d'espoirs ont été placés dans un traitement au long cours par de la doxycycline, qui inhibe la métalloprotéinase II. Malheureusement, le premier essai randomisé contrôlé sur un petit nombre de cas avec ce médicament n'a pas montré d'efficacité clinique.¹³

Traitement hormonal

Il n'y a pas eu d'étude randomisée contrôlée sur l'effet des progestatifs dans la LAM, mais uniquement des études observationnelles avec des résultats incertains. Ce traitement n'est pas recommandé de routine.¹

Bronchodilatateurs

Un traitement symptomatique de bronchodilatateurs à longue durée d'action peut être recommandé, mais il n'a probablement pas d'influence sur le cours de la maladie.¹

Transplantation pulmonaire

Les indications à la transplantation sont les mêmes que pour toute autre maladie conduisant à l'insuffisance respiratoire terminale. Une enquête auprès de 70% des centres de transplantation pulmonaire européens a permis d'établir le devenir de 61 patients transplantés pour LAM: la survie était de 75% à trois ans, semblable à celle des autres indications. Les complications spécifiques comportaient la survenue de chylothorax postopératoires dans quatre cas et une récurrence de LAM dans les poumons transplantés dans quatre cas également.¹⁴ L'utilisation de sirolimus dans le traitement immunosuppresseur après transplantation permettra peut-être à l'avenir d'éviter ces récurrences.

CONCLUSION

Chez une femme jusqu'à 55 ans, devant un tableau de dyspnée progressive peu claire ou devant la survenue d'un pneumothorax spontané, un CT thoracique à haute résolution devrait être pratiqué afin d'exclure un diagnostic de LAM. Cette maladie est très rare, mais l'atteinte radiologique est caractéristique et les implications sur le pronostic vital sont considérables. La pathogenèse est aujourd'hui bien mieux comprise et fascinante. Il existe désormais des traitements efficaces qui justifient un diagnostic et une prise en charge précoce. Les associations de patientes, aux Etats-Unis (www.thelamfoundation.org) et dans les pays de l'Union européenne, participent très activement à l'information sur cette maladie et à l'encouragement de la recherche.

Conflit d'intérêts: Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec cet article.

STRATÉGIE DE RECHERCHE ET CRITÈRES DE SÉLECTION

■ L'information utilisée pour cette revue a été identifiée par une recherche Medline des articles publiés en anglais ou en français en lien avec la lymphangioléiomyomatose pulmonaire. Les articles sélectionnés inclus dans la liste des références couvrent les éléments suivants: épidémiologie, physiopathologie, manifestations cliniques, revues de cas, images radiologiques, approche thérapeutique, critères diagnostiques. Le mot-clé principal utilisé pour la recherche a été: *pulmonary lymphangioleiomyomatosis*. Les mots-clés secondaires utilisés simultanément ont été les suivants: *physiopathology, case report, diagnosis, treatment, outcome*.

IMPLICATIONS PRATIQUES

- Une anamnèse de pneumothorax spontané, chez une femme en âge de procréer, doit faire évoquer le diagnostic différentiel de la lymphangioléiomyomatose (LAM)
- Un diagnostic précoce permet de proposer des mesures préventives comme l'éviction de traitement à base d'œstrogènes et de donner des informations sur le risque accru de pneumothorax ou de chylothorax au cours de la grossesse
- Une patiente chez qui on diagnostique ou suspecte une LAM doit être référée à un centre spécialisé en raison de la gravité potentielle de l'évolution et des traitements nouvellement disponibles pour cette affection

- 1 ** Johnson SR, Cordier JF, Lazor R, et al. European Respiratory Society guidelines for the diagnostic and management of lymphangioleiomyomatosis. *Eur Respir J* 2010;35:14-26.
- 2 * Juvet SC, McCormack FX, Kwiatkowski DJ, et al. Molecular pathogenesis of lymphangioleiomyomatosis. Lessons learned from orphans. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2007;36:398-408.
- 3 * Harari S, Torre O, Moss J. Lymphangioleiomyomatosis: What do we know and what are we looking for? *Eur Respir Rev* 2011;20:34-44.
- 4 McCormack FX, Travis WD, Colby TV, et al. Lymphangioleiomyomatosis. Calling it what it is: A low-grade, destructive, metastasizing neoplasm. *Am J Respir Crit Care Med* 2012;186:1210-2.
- 5 Hagaman JT, Schauer DP, McCormack FX, et al. Screening for lymphangioleiomyomatosis by high-resolution CT in young, nonsmoking women presenting with spontaneous pneumothorax is cost-effective. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 181:1376-82.
- 6 Yano S. Exacerbation of pulmonary LAM by exogenous oestrogen used for fertility treatment. *Thorax* 2002;57:1085-6.
- 7 Taveira-DaSilva AM, Jones AM, Julien-Williams P, et al. Severity and outcome of cystic lung disease in women with tuberous sclerosis complex. *Eur Respir J* 2015;45:171-80.
- 8 * Crausman RS, Lynch DA, Mortenson RL, et al. Quantitative CT predicts

the severity of physiologic dysfunction in patients with lymphangioleiomyomatosis. *Chest* 1996;109:131-7.

- 9 Taveira-DaSilva AM, Hedin C, Stylianou MP, et al. Reversible airflow obstruction, proliferation of abnormal smooth muscle cells, and impairment of gas exchange as predictor of outcome in LAM. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:1072-6.
- 10 Young LR, Inoue Y, McCormack FX. Diagnostic potential of serum VEGF-D for lymphangioleiomyomatosis. *N Engl J Med* 2008;358:199-200.
- 11 ** McCormack FX, Inoue Y, Moss J, et al. Efficacy and safety of sirolimus in lymphangioleiomyomatosis. *N Engl J Med* 2011;364:1595-606.
- 12 Yao J, Taveira-DaSilva AM, Jones AM, et al. Sustained effects of sirolimus on lung function and cystic lung lesions in LAM. *Am J Respir Crit Care Med* 2014;190:1273-92.
- 13 Chang WYC, Cane JL, Kumaran M, et al. A 2-year randomized placebo-controlled trial of doxycycline for lymphangioleiomyomatosis. *Eur Respir J* 2014;43:1114-23.
- 14 Benden C, Rea F, Behr J, et al. Lung transplantation for lymphangioleiomyomatosis: The European experience. *J Heart Lung Transplant* 2009;28:1-7.

* à lire
** à lire absolument



Information und Registrierung/Information et inscription

www.swissfamilydocs.ch
www.cmpr-congress.ch

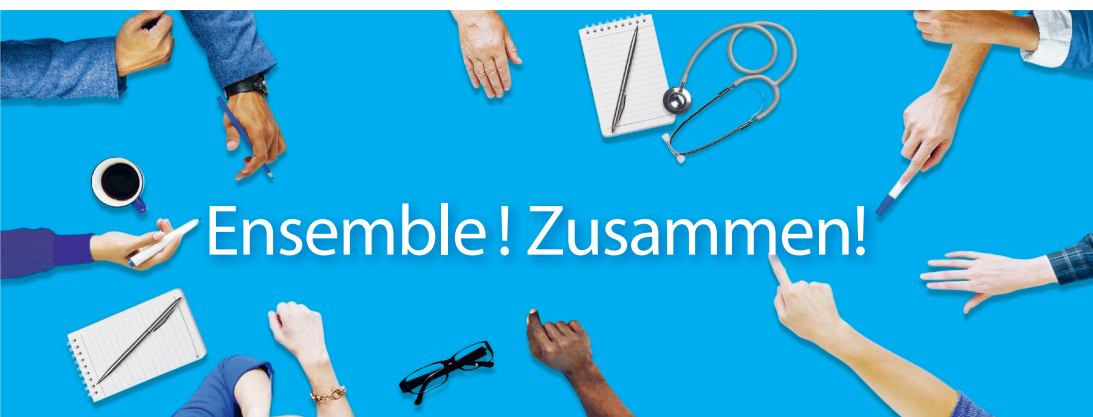


Fachbereiche

Allgemeine Innere Medizin, Chirurgie, Dermatologie, Diabetologie/Endokrinologie, Geriatrie, Gynäkologie, Kardiologie, Neurologie, Orthopädie, Pädiatrie, Psychiatrie, Psychosomatik u.a.

Domaines

Médecine interne générale, chirurgie, dermatologie, diabétologie/endocrinologie, gériatrie, gynécologie, cardiologie, neurologie, orthopédie, pédiatrie, psychiatrie, psychosomatique et al.



8.–9. Sept. 2016

Montreux Music & Convention Centre

Jahreskongress der SAPP
Congrès annuel de l'ASMP

www.swissfamilydocs.ch | www.cmpr-congress.ch

Organisé par/Organisiert durch



En étroite collaboration avec les co-organisateur/
In enger Zusammenarbeit mit den Co-Veranstaltern



Les sociétés invitées/Gastgesellschaften



Partenaire principal/Hauptpartner

