



Disponible en ligne sur
 ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France
 EM|consulte
www.em-consulte.com



CAS CLINIQUE

Lymphome pulmonaire associé au virus d'Epstein-Barr au cours d'un syndrome de Gougerot-Sjögren

Epstein-Barr virus associated pulmonary lymphoma in Sjögren's syndrome

J. Traclet^a, V. Cottin^a, B. Duvert^b, F. Thivolet-Bejui^c,
F. Berger^d, B. Coiffier^e, J.-F. Cordier^{a,*}

^a UMR 754, service de pneumologie, centre de référence des maladies pulmonaires rares, hôpital Louis-Pradel, université de Lyon, 69677 Lyon (Bron) cedex, France

^b Service de médecine, centre hospitalier Lons-Le-Saunier, Lons-Le-Saunier, France

^c UMR 754, service de cytologie et anatomie pathologiques, hôpital Louis-Pradel, université de Lyon, 69677 Lyon, France

^d Service de cytologie et anatomie pathologiques, centre hospitalier Lyon-Sud, 69495 Pierre-Bénite, France

^e Service d'hématologie, centre hospitalier Lyon-Sud, 69495 Pierre-Bénite, France

Reçu le 23 avril 2009 ; accepté le 30 octobre 2009

Disponible sur Internet le 21 avril 2010

MOTS CLÉS

Syndrome de Gougerot-Sjögren ;
Lymphome B à grandes cellules ;
Virus d'Epstein Barr ;
Lymphome ;
Méthotrexate

Résumé Un homme de 71 ans, atteint de syndrome de Gougerot-Sjögren, a développé des opacités pulmonaires denses conduisant à une biopsie pulmonaire vidéo-thoracoscopique. L'examen histopathologique et immunohistochimique a conclu à un lymphome pulmonaire B, CD20+, agressif à grandes cellules, associé au virus Epstein-Barr, du sujet âgé (les cellules lymphomateuses exprimant les ARN EBER du virus). L'évolution a été initialement favorable sous rituximab-CHOP, mais la reprise évolutive conduisit secondairement au décès.

Conclusion. – un lymphome pulmonaire B de haut grade associé au virus d'Epstein-Barr peut se développer, en l'absence de traitement immunosuppresseur prolongé, au cours du syndrome de Gougerot-Sjögren.

© 2010 SPLF. Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : jean-francois.cordier@chu-lyon.fr (J.-F. Cordier).

KEYWORDS

Primary Sjögren's syndrome;
High-grade B-cell lymphoma;
Epstein-Barr virus;
Lymphoma;
Methotrexate

Summary A 71 year-old man with primary Sjögren's syndrome developed pulmonary opacities within two years of the diagnosis. Videothoracoscopic lung biopsy demonstrated high grade, B-cell, CD20+, large-cell lymphoma, associated with Epstein-Barr virus (RNA EBERs of the virus were expressed by the lymphoma cells). The condition initially improved with rituximab-CHOP treatment, but recurrence of the lymphoma was fatal.

Conclusion. — High-grade B-cell lymphoma associated with EBV can occur in Sjögren's syndrome in the absence of long-term immunosuppressive therapy.

© 2010 SPLF. Published by Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Introduction

Le syndrome de Gougerot-Sjögren (SGS) est une affection inflammatoire et auto-immune, à l'origine d'une infiltration lymphoïde des glandes exocrines, souvent associée à la polyarthrite rhumatoïde. Une des complications les plus graves est l'apparition d'un lymphome, classiquement de bas grade, de type B, non hodgkinien, touchant plutôt les tissus du *mucosa associated lymphoid tissue* (MALT) et survenant dans 2 à 5% des cas [1].

Observation

Un homme de 71 ans, suivi depuis 15 ans pour un rhumatisme inflammatoire chronique séronégatif, avait été traité initialement par salazopyrine, rapidement arrêtée devant une aplasie médullaire, puis par méthotrexate pendant moins de deux ans. Il était ancien fumeur avec un tabagisme estimé à cinq paquets-années.

En décembre 2005, une dyspnée d'effort fit découvrir à la radiographie thoracique une opacité pulmonaire dense pseudotumorale juxta-médiastinale droite, et des opacités infiltrantes de la base gauche. La lésion pulmonaire droite augmentant progressivement de taille, une biopsie pulmonaire transpariétale en juin 2006 montra des cellules épithélioïdes et une couronne lymphocytaire, faisant évoquer un nodule rhumatoïde pulmonaire.

À partir de janvier 2007, la dyspnée se majora avec aggravation nette des lésions radiologiques pulmonaires, devenues plus denses et bilatérales (Fig. 1a). Le patient fut adressé dans le service.

Le diagnostic de SGS primitif a été retenu devant l'existence de trois critères de la classification européenne, dont le critère sérologique : symptômes buccaux et oculaires, test de Schirmer pathologique (inférieur à 1 mm en 5 minutes), anticorps antinucléaires positifs avec anticorps anti-SSA au titre de 252 (seuil de positivité supérieur à 39) [2].

Le scanner thoracique d'avril 2007 montra des condensations alvéolaires plurifocales, denses avec bronchogramme aérique, et une opacité juxta-hilaire gauche (Fig. 2a et b). L'exploration fonctionnelle respiratoire, normale en décembre 2005, montra un trouble obstructif léger (coefficient de Tiffeneau à 67% soit 74% de la théorique, un volume expiré maximal par seconde [VEMS] à 83% de la théorique) avec altération de la diffusion du CO (coefficient de transfert du CO à 50% de la théorique). Il existait

une hypoxémie à 59 mmHg en air. Le bilan biologique montra une hypogammaglobulinémie globale modérée (4,7 g/L) avec une immunoglobuline monoclonale de taux faible (IgG lambda, sans cryoglobulinémie ni protéinurie).

L'examen histopathologique après biopsie pulmonaire vidéo-chirurgicale de la lésion pulmonaire droite conclut à un lymphome de haut grade associant des cellules lymphoïdes de petite, moyenne, et grande taille. L'étude immunohisto-chimique précisa qu'il s'agissait d'un lymphome B CD20+, les grandes cellules lymphomateuses exprimant CD30 et la protéine MUM1. La moitié des cellules lymphomateuses étaient marquées par l'anticorps Ki67, et exprimaient les *EBV encoded RNAs* (ARN EBER) du virus Epstein-Barr (EBV) en faveur d'un lymphome B induit par l'EBV (et non d'un lymphome B du MALT transformé). La recherche d'EBV dans le sang par *polymerase chain reaction* était négative.

Le diagnostic retenu fut celui de lymphome B agressif à grandes cellules associé à EBV du sujet âgé. La relecture de la biopsie transpariétale de juin 2006 s'avéra compatible avec un lymphome agressif (sans possibilité d'examen immunohisto-chimique).

Le bilan d'extension n'a pas montré de lésion extrathoracique : scanners cérébral et abdominal normaux ; tomographie par émission de positons (TEP) montrant une hyperfixation intense pulmonaire bilatérale et d'adénopathies hilaires droites, une fixation intermédiaire d'adénopathies de la fenêtre aortopulmonaire, mais pas d'hyperfixation extrathoracique ; biopsie ostéo-médullaire ne montrant pas d'infiltration lymphomateuse.

Le patient reçut quatre cures de chimiothérapie de type rituximab-CHOP (CHOP : cyclophosphamide, doxorubicine, vincristine, prednisolone) espacées de trois semaines. L'évaluation tomodynamométrique après quatre cures montra une diminution de plus de 50% de la taille des opacités. Il persistait, cependant, une opacité dense du segment supérieur du lobe inférieur droit (Fig. 1b). Le traitement a été poursuivi jusqu'à un total de huit cures.

Lors de l'évaluation de fin de traitement, l'état général était très altéré. L'examen clinique ne retrouvait pas d'hépatosplénomégalie ni d'adénopathie périphérique. L'imagerie thoracique montrait la poursuite de la régression des opacités à gauche mais une progression de la condensation droite, témoignant d'une reprise évolutive du lymphome (Fig. 1c et 2c et d). Une nouvelle TEP retrouva une hyperfixation intense de la lésion parenchymateuse lobaire inférieure droite (SUV maximum à 15) associée à de multiples hyperfixations nodulaires au niveau des lobes supérieur et inférieur gauches (SUV à 5). Une corticothé-

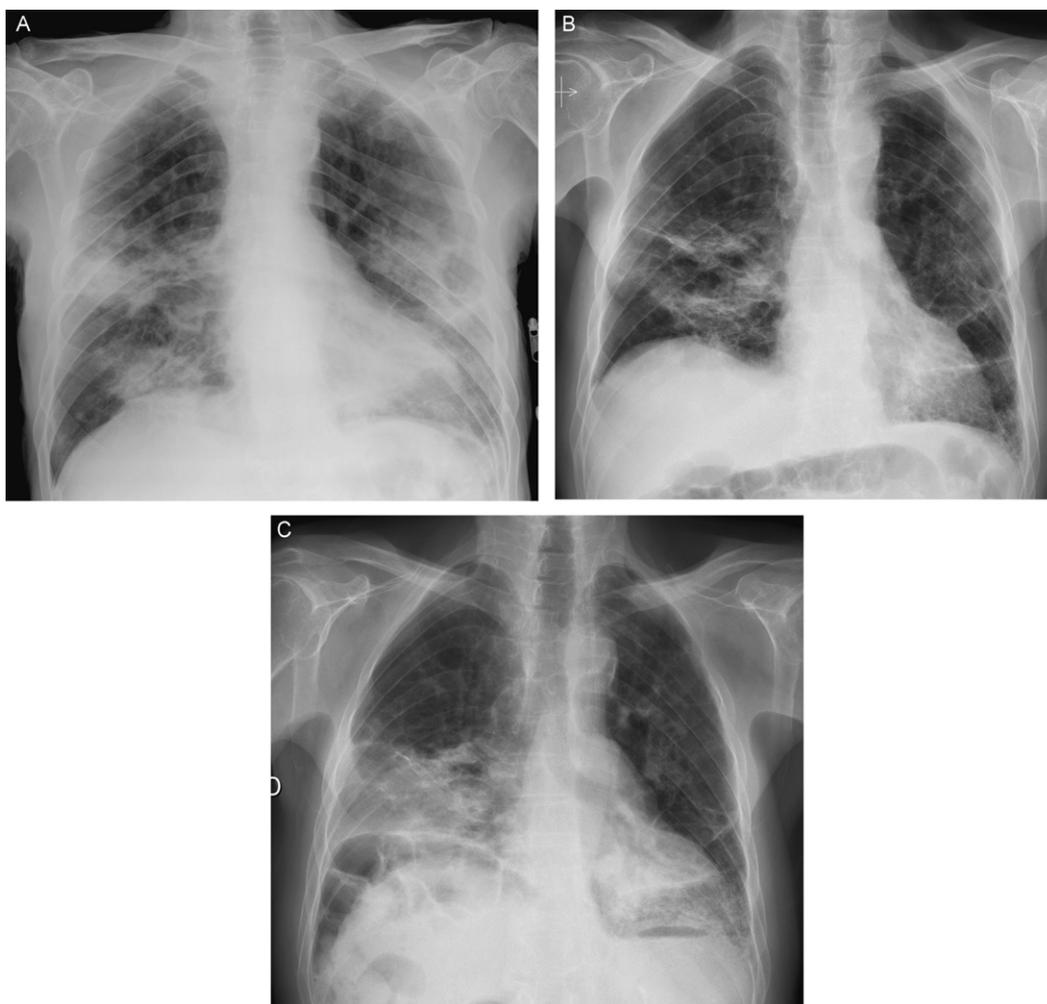


Figure 1. Radiographie thoracique. A. Opacités denses péri-hilaires et inférieures droites (mars 2007). B. Diminution des opacités denses péri-hilaires, prédominantes à gauche mais persistance de l'opacité inférieure droite, après quatre cures de chimiothérapie (juillet 2007). C. Progression de la maladie (décembre 2007).

rapie n'a pas entraîné d'amélioration. Une chimiothérapie de seconde ligne par rituximab-ifosfamide-VP16 a été entreprise ; mais après deux cycles, l'évolution a été rapidement défavorable et le patient est décédé (en avril 2008).

Discussion

Nous rapportons un lymphome pulmonaire B agressif, associé à l'EBV, développé chez un patient de 71 ans présentant un SGS.

Le SGS est une maladie inflammatoire, auto-immune, à l'origine d'une infiltration lymphoïde des glandes exocrines et d'une prolifération des cellules B lymphoïdes. Il est souvent associé à une polyarthrite rhumatoïde. Deux à 5% des sujets atteints de SGS développeraient un lymphome B non hodgkinien [1], le risque de développer un lymphome malin non hodgkinien étant 6,6 fois plus important que dans la population générale [3]. Les patients atteints de maladie inflammatoire auto-immune développent préférentiellement des lymphomes B, ceux atteints de SGS développant surtout des lymphomes des tissus du MALT dont

des lymphomes des glandes salivaires. Une étude rétrospective de 16 patients avec SGS compliqué d'un lymphome a montré qu'il s'agissait de lymphomes du MALT dans 81% des cas (13 patients sur 16), avec dans quatre cas une atteinte pulmonaire (MALT bronchique). Quatre patients avaient un lymphome B de haut grade, probablement secondaire à la transformation d'un lymphome de la zone marginale [4]. La localisation pulmonaire des lymphomes est donc rare au cours du SGS.

Le virus EBV, de la famille des herpès virus, est retrouvé à l'état latent dans plus de 90% de la population adulte. Surtout connu pour être responsable de la majorité des syndromes mononucléosiques, il a une prédilection pour les lymphocytes B, où il peut persister sous forme latente conduisant, dans certains cas, à une transformation en lymphome B. L'EBV, comme *human herpes virus 8*, peut contribuer à l'apparition d'un lymphome B par activation directe de la prolifération polyclonale des cellules B. Le virus d'immunodéficience humaine pourrait également favoriser le développement de lymphomes du MALT [5]. Les syndromes lymphoprolifératifs B associés à l'EBV sont principalement le lymphome à cellules NK/T de Burkitt, la

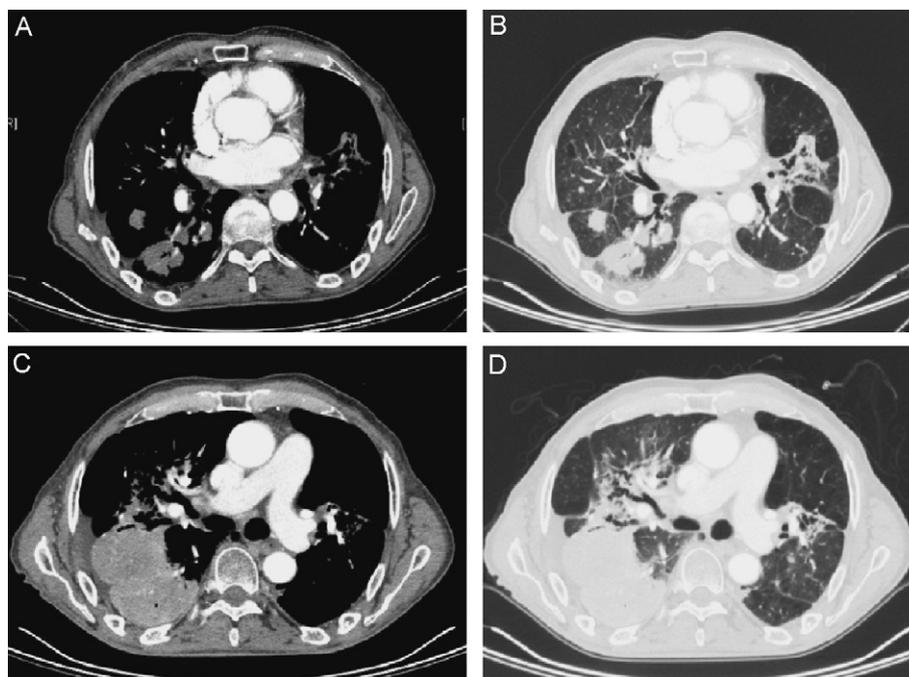


Figure 2. Scanner thoracique. A–B. Condensations lymphomateuses lobaires inférieures droites et péri-hilaires avec bronchogramme aérique (avril 2007) ; C–D. Récidive lymphomateuse avec masse lobaire inférieure droite, dense (décembre 2007).

maladie de Hodgkin, les lymphomes post-transplantation, la granulomatose lymphomatoïde, et le lymphome à grandes cellules B du sujet âgé. Il n'existe pas de lien connu entre l'EBV et les lymphomes survenant chez les sujets atteints du SGS. Dans l'étude rétrospective de 16 patients avec SGS compliqué d'un lymphome [4], les protéines et l'ARN de l'EBV n'ont jamais été retrouvés dans les tissus lymphomateux, et l'ADN de l'EBV n'a été détecté qu'une seule fois (dans une atteinte parotidienne), ce qui n'est pas supérieur à la probabilité de trouver l'EBV dans les glandes salivaires d'un patient atteint d'un SGS.

Une augmentation significative du risque de lymphome a été décrite chez les patients traités par méthotrexate par rapport à la population générale [6]. Des cas de régression du lymphome B diffus à grandes cellules à l'arrêt du méthotrexate sans autre traitement concernant surtout des lymphomes associés à l'EBV sont en faveur d'un lien de causalité entre immunosuppression induite par méthotrexate et lymphome non hodgkinien [7]. Il existe également des rémissions complètes à l'arrêt du méthotrexate pour des cas de lymphomes non associés à l'EBV. Un cas de lymphome associé à l'EBV survenu au cours d'un SGS primitif a été décrit dans une série de six patients dont un seul (EBV–) traité par méthotrexate, qui n'a pas régressé à l'arrêt du traitement [8].

Le lymphome B à grandes cellules du sujet âgé associé à l'EBV, récemment décrit [9], présente des similitudes avec les syndromes lymphoprolifératifs des sujets immunodéprimés. Il survient préférentiellement chez des sujets de plus de 40 ans, à un âge médian de 71 ans, mais sans contexte de déficit immunitaire connu. Les lymphomes B à grandes cellules liés à l'âge représenteraient 8 à 10% des lymphomes dans la population asiatique, peu de données étant disponibles dans la population caucasienne. L'atteinte extra-ganglionnaire et particulièrement cutanée ou pulmo-

naire est fréquente. Le pronostic est moins bon que celui des lymphomes B à grandes cellules EBV –, avec une médiane de survie de deux ans [9]. La chimiothérapie comportant une anthracycline permet d'obtenir une rémission dans deux tiers des cas. Notre patient pourrait rentrer dans ce cadre nosologique bien qu'il soit de type caucasien ; l'association à un SGS pourrait alors être fortuite.

Les lymphomes B agressifs sont de moins bon pronostic que les lymphomes du MALT. Le traitement de référence des lymphomes B à grandes cellules diffus, de haut grade ou de grade intermédiaire, à un stade avancé, comprend une polychimiothérapie de type cyclophosphamide, doxorubicine, vincristine et prednisolone. L'adjonction de rituximab, anticorps monoclonal anti-CD20, au protocole de chimiothérapie CHOP, chez le patient âgé, a montré une meilleure réponse et une meilleure survie sans augmentation significative du risque d'effets indésirables [10]. Ce traitement ne s'est toutefois pas montré suffisamment efficace chez notre patient.

Conclusion

Nous rapportons un cas, non décrit dans la littérature, de lymphome pulmonaire à grandes cellules B du sujet âgé associé à l'EBV chez un patient atteint de SGS. Il ne s'agissait pas d'un lymphome du MALT transformé en lymphome B agressif. Le patient n'était pas traité par méthotrexate lors de l'apparition du lymphome et n'avait eu qu'un traitement court, plusieurs années auparavant. Les lymphomes B de haut grade sont de moins bon pronostic que les lymphomes du MALT, également au cours du SGS, comme en témoigne l'évolution défavorable de notre patient sous traitement.

Conflit d'intérêt

Les auteurs ont déclaré n'avoir aucun conflit d'intérêt.

Références

- [1] Papiris SA, Tsonis IA, Moutsopoulos HM. Sjogren's Syndrome. *Semin Respir Crit Care Med* 2007;28:459–71.
- [2] Vitali C, Bombardieri S, Jonsson R, Moutsopoulos HM, Alexander EL, Carsons SE, et al. Classification criteria for Sjogren's syndrome: a revised version of the European criteria proposed by the American-European Consensus Group. *Ann Rheum Dis* 2002;61:554–8.
- [3] Ekstrom Smedby K, Vajdic CM, Falster M, Engels EA, Martinez-Maza O, Turner J, et al. Autoimmune disorders and risk of non-Hodgkin lymphoma subtypes: a pooled analysis within the Interlymph Consortium. *Blood* 2008;111:4029–38.
- [4] Royer B, Cazals-Hatem D, Sibia J, Agbalika F, Cayuela JM, Soussi T, et al. Lymphomas 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.
- [5] Cortot AB, Cottin V, Issartel B, Meyronet D, Coiffier B, Cordier JF. Lymphome pulmonaire du MALT révélant un sida. *Rev Mal Respir* 2006;23:353–7.
- [6] Mariette X, Cazals-Hatem D, Warszawski J, Liote F, Balandraud N, Sibia J. Lymphomas in rheumatoid arthritis patients treated with methotrexate: a 3-year prospective study in France. *Blood* 2002;99:3909–15.
- [7] Miyazaki T, Fujimaki K, Shirasugi Y, Yoshida F, Ohsaka M, Miyazaki K, et al. Remission of lymphoma after withdrawal of methotrexate in rheumatoid arthritis: relationship with type of latent Epstein-Barr virus infection. *Am J Hematol* 2007;82:1106–9.
- [8] Dawson TM, Starkebaum G, Wood BL, Willkens RF, Gown AM. Epstein-Barr virus, methotrexate, and lymphoma in patients with rheumatoid arthritis and primary Sjogren's syndrome: case series. *J Rheumatol* 2001;28:47–53.
- [9] Shimoyama Y, Yamamoto K, Asano N, Oyama T, Kinoshita T. Age-related Epstein-Barr virus-associated B-cell lymphoproliferative disorders: Special references to lymphomas surrounding this newly recognized clinicopathologic disease. *Cancer Sci* 2008;99:1085–91.
- [10] Coiffier B, Lepage E, Briere J, Herbrecht R, Tilly H, Bouabdallah R, et al. CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large-B-cell lymphoma. *N Engl J Med* 2002;346:235–42.