

Sjögren's syndrome and neoplasia: predisposing factor or complications?

W. RHANDOUR; B. KACHCHOUR; N. OUBELKACEM; Z. KHAMMAR; R. BERRADY.

Auteur correspondant : Dr Widad RHANDOUR.

E-mail: widadrhandour@gmail.com.

Service de médecine interne et onco-hématologie, CHU Hassan II Fès- Maroc.

Abstract: *Gougerot-Sjögren's syndrome (GSS) is a connective tissue disease characterised by lymphocytic infiltration of the exocrine glands and polyclonal activation of B lymphocytes. The incidence of malignant lymphomas, Waldenström's disease and benign monoclonal gammopathies is high. However, progression to multiple myeloma (MM) is exceptional. We report the case of a 54-year-old female patient with primary GSS who developed symptomatic IgA Kappa MM 7 years later, treated with VDT-type multidrug therapy and an autologous haematopoietic stem cell transplant. Biological reassessment at the end of treatment showed complete remission, and the patient received maintenance treatment with lenalidomide. After one year of maintenance treatment, she developed non-metastatic breast cancer, which was treated with breast-conserving surgery and adjuvant chemo-radiotherapy.*

Keywords: Multiple myeloma, monoclonal gammopathy, Gougerot-Sjögren syndrome, breast cancer.

Syndrôme de Sjögren et néoplasies : facteur prédisposant ou complications ?

Résumé : *Le syndrome de Gougerot-Sjögren (SGS) est une connectivité caractérisée par une infiltration lymphocytaire des glandes exocrines et par une activation polyclonale des lymphocytes B. L'incidence de survenue des lymphomes malins, de la maladie de Waldenström et des gammopathies monoclonales bénignes y est élevée. En revanche, l'évolution vers un myélome multiple (MM) est exceptionnelle. Nous rapportons une observation d'une patiente de 54 ans ayant un SGS primitif et qui développe 7 ans après un MM à IgA Kappa symptomatique, traité par une polychimiothérapie type VDT et d'une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques. La réévaluation biologique en fin de traitement objectivait une rémission complète et la patiente a reçu un traitement d'entretien par lenalidomide. A un an de traitement d'entretien, elle développe un cancer de sein non métastatique ; traité par chirurgie mammaire conservatrice complétée par une chimio-radiothérapie adjuvantes.*

Mots clés : Myélome multiple, gammopathie monoclonale, syndrome de Gougerot-Sjögren, cancer de sein.

1. Introduction :

Le syndrome de Gougerot-Sjögren (SGS) est une connectivité caractérisée par une infiltration lymphocytaire des glandes exocrines, entraînant une altération fonctionnelle des glandes salivaires et lacrymales. L'incidence de survenue des lymphomes malins, de la maladie de Waldenström et des gammopathies monoclonales bénignes y est élevée. En revanche, l'évolution vers un myélome multiple (MM) est exceptionnelle.

L'association de deux néoplasies ou plus a été rapportée chez certains patients. Dans la majorité des cas publiés, une thérapeutique anticancéreuse est rendue responsable de la survenue de la tumeur secondaire. Cependant, l'association fortuite de tumeurs malignes a été décrite en dehors de toute thérapeutique. Nous rapportons une observation d'une patiente ayant un SGS et qui développe 7 ans après un MM, puis un cancer de sein après le traitement du myélome.

2. Observation médicale :

Une femme âgée de 54 ans, suivie dans un cabinet privé depuis 2011 pour un syndrome de Gougerot-Sjögren primitif, retenu sur des critères immunologiques (anticorps anti SSA positifs) et d'un syndrome sec buccal objectif, sous hydroxychloroquine 400 mg par jour, a été hospitalisée en octobre 2018 pour exploration d'un syndrome inflammatoire inexpliqué. Elle se plaignait de douleurs de la hanche bilatérales de type inflammatoire associées à des lombalgies mécaniques, apparues 4 mois auparavant et des céphalées chroniques hémicrâniennes droites ainsi que d'une xérostomie. L'examen notait une limitation de la mobilité des deux hanches,

une douleur élective à la palpation des épineuses lombaires sans raideur rachidienne avec une hypertrophie parotidienne gauche, l'examen neurologique était normal. Le test de Shirmer était négatif. La biologie révélait une anémie inflammatoire, une leucopénie à 2400/mm³, une lymphopénie à 830/mm³ et une vitesse de sédimentation à 70 mm la première heure. L'électrophorèse des protéines sériques objectivait une augmentation monoclonale des beta2-globulines à 20 g/l. L'immunoélectrophorèse des protides sériques révélait la présence d'une immunoglobuline IgA kappa. Le dosage pondéral des immunoglobulines notait des IgA à 17,7 g/l et des IgG et IgM respectivement à 13,66 g/l et 0,98 g/l. Il n'existait pas d'hypercalcémie ni d'insuffisance rénale. Les anticorps antinucléaires, anticorps anti-SSA et SSB et le facteur rhumatoïde étaient négatifs. Au myélogramme on notait une moelle polymorphe avec une plasmocytose à 70 % dystrophique (figure 1). Le caryotype médullaire n'a pas été réalisé. L'examen anatomopathologique de la biopsie des glandes salivaires accessoires mettait en évidence une sialadénite lymphocytaire chronique cotation 1 de Chisholm. La radiographie du crâne montrait une image lacunaire à l'emporte-pièce et la radiographie des os longs révélait des images lytiques à limites floues (figure 2). L'imagerie par résonance magnétique cérébrale était sans anomalie et l'imagerie par résonance magnétique cervicale montrait la présence d'un nodule unique intra-parotidien superficiel du pôle inférieur gauche mesurant 31*17*20 mm dont les caractéristiques sémiologiques sur les séquences morphologiques de diffusion et de perfusion font évoquer un adénome pléomorphe. La biopsie n'a pas été faite vue l'hypervascularisation du nodule. Le diagnostic d'un myélome multiple symptomatique stratifié ISS à 2 évoluant après un syndrome de Gougerot-Sjögren a été posé. Un traitement par une polychimiothérapie d'induction type VDT (Bortezomib : 1,3 mg/m², Dexamethasone : 20 mg/j et Thalidomide 100mg/j) a été démarré. La patiente a reçu 5 cures VDT suivies d'une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques (ASCT) puis d'une cure de consolidation par le protocole VDT à J60 de l'ASCT. La réévaluation était en faveur d'une rémission complète du MM. Un traitement d'entretien par Lenalidomide est démarré. A un an de traitement d'entretien, la patiente était asymptomatique, les douleurs osseuses ont disparu et le bilan biologique révélait toujours une rémission du myélome multiple. Par ailleurs elle a fait apparaître un nodule du sein droit. La mammographie objectivait une lésion tissulaire de 18 mm classée ACR 4. L'examen anatomopathologique de la micro-biopsie du nodule est revenu en faveur d'un carcinome infiltrant grade II de SBR. Le scanner thoraco-abdomino-pelvien (TAP) ne retrouvait pas d'autres lésions suspectes. La patiente a bénéficié d'une chirurgie mammaire conservatrice (tumorectomie) complétée par une chimio-radiothérapie adjuvantes. Un pet-scanner en fin de traitement ne retrouvait pas de lésions métaboliquement actives.

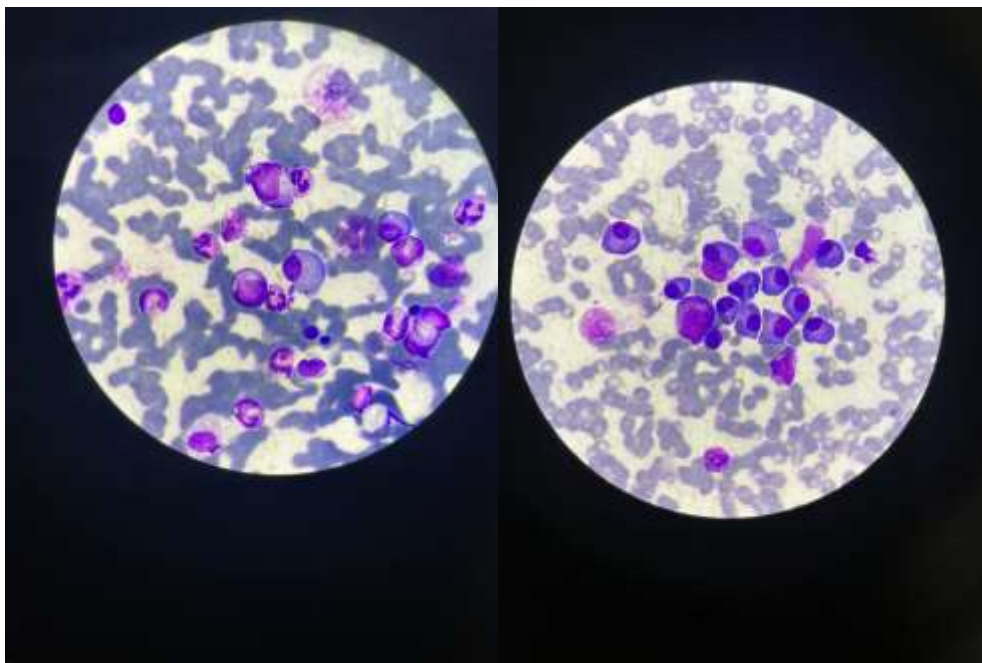


Figure 1 et 2 : le myélogramme retrouve des plasmocytes normaux et dystrophiques à type de plasmocytes de petite taille, à noyau ovale excentré, à chromatine mottée et cytoplasme basophile.



Figure 3 : La radiographie des 2 humérus révélant plusieurs images lytiques à limites floues.

3. Discussion :

Le MM se caractérise par la prolifération clonale de plasmocytes dans la moelle osseuse, ce qui conduit à la production de protéines monoclonales qui provoquent des troubles tissulaires, tels que des lésions osseuses lytiques, une altération de la fonction rénale, une anémie et une hypercalcémie, caractéristiques de cette maladie.

Le SGS est une maladie auto-immune chronique caractérisée par des infiltrations lymphocytaires des glandes exocrines à l'origine d'une baisse des capacités sécrétoires de diverses glandes exocrines (salivaires et lacrymales). Il est associé à une activation polyclonale des cellules B, qui se traduit par une hypergammaglobulinémie et une production d'auto-anticorps spécifiques ou non spécifiques d'organes, ce qui augmente le risque d'une transformation lymphoproliférative qui peut apparaître plusieurs années après la détection d'un SGS. Le lymphome malin non hodgkinien constitue la complication la plus redoutable et sa fréquence est estimée à 7%. Un risque élevé de développement d'une macroglobulinémie de Waldenström a également été rapporté.

La réaction auto-immune qui stimule de manière chronique les lymphocytes B est considérée comme le mécanisme crucial de cette lymphomagenèse. Étant donné que les plasmocytes chez les patients ayant un SGS sont également exposés à une stimulation immunologique similaire, une prolifération monoclonale pourrait apparaître parmi ces cellules. Une revue systématique a montré que l'incidence du MM était associée à des maladies auto-immunes telles que le SGS car les IgA, IgM et IgG peuvent induire une auto-immunité [1].

Les patients ayant un SGS avaient une incidence élevée de gammopathie monoclonale bénigne (GMB) dans le sérum ou dans les urines [1]. La GMB évolue parfois vers un syndrome lymphoprolifératif, en particulier un myélome multiple et une macroglobulinémie de Waldenström. Cependant, étant donné que l'incidence d'une association d'une GMB et d'un SGS est relativement élevée et la survenue d'un MM après une GMB est bien documenté, il semble étrange que le développement d'un MM chez les patients ayant un SGS est rare.

À ce jour, il existe 16 rapports de cas dans lesquels le SGS est lié à une manifestation primaire du MM, dont 13 rapportent des MM à IgG et seulement 2 des MM à IgA [2,3]. Notre cas décrit une patiente marocaine avec un MM à IGA Kappa.

À présent, il n'y a pas de données dans la littérature sur les cas pris en charge avec des inhibiteurs du protéasome (par exemple, le bortézomib, le carfilzomib), le traitement actuel de première intention du MM. Notre patiente a reçu un protocole VDT, mais ne présentait pas un SGS actif lors du diagnostic du MM, ce qui ne nous a pas permis d'évaluer l'efficacité de notre chimiothérapie sur les symptômes du SGS.

L'association d'une tumeur solide à un myélome multiple est rarement décrite. Elle est généralement diagnostiquée chez des sujets âgés de plus de 65 ans ce qui plaide en faveur d'un facteur génique secondaire au vieillissement. La tumeur solide peut être diagnostiquée avant, au moment ou après le diagnostic du myélome multiple. Dans certains cas, une thérapeutique anticancéreuse (radiothérapie et/ou chimiothérapie) est rendue responsable de la survenue de la tumeur secondaire. Dans un rapport de cas publié précédemment, le MM s'est développé sous le traitement d'un cancer du sein [4]. Dans certaines études, ces tumeurs malignes ont

été définies simultanément [5]. Un seul cas de survenue d'un cancer de sein après 2 ans de rémission d'un MM traité par le protocole VAD et ASCT est publié dans la littérature en 2019 [6]. Ce qui ressemble à notre patiente qui a développé un cancer de sein, un an après la rémission du MM. Cependant, l'association fortuite des deux tumeurs malignes en dehors de toute thérapeutique anticancéreuse est aussi décrite. Selon les données de la littérature, plusieurs types de tumeurs solides peuvent être associés à un myélome multiple en particulier les cancers de l'endomètre, de la prostate, du sarcome de Kaposi et du rein [7]. Dans ces différentes études, les auteurs ont essayé d'expliquer la survenue du myélome multiple en association avec les différentes tumeurs citées ; les facteurs génétiques, environnementaux ou des mécanismes immunologiques ont été impliqués, prédisposant à la tumeur secondaire.

4. Conclusion:

La survenue d'un myélome multiple après un SGS est inhabituelle et il n'a pas été possible d'établir un mécanisme causal autre que l'inflammation chronique produite par une maladie auto-immune. Bien que des points communs dans leur physiopathologie soient proposés, des études de plus large ampleur des associations génétiques-environnementales sont nécessaires pour une meilleure compréhension de leur étiologie. Par ailleurs, chez les malades présentant un myélome multiple, une tumeur solide peut préexister ou se développer avec une incidence plus marquée par rapport à la population générale. Cette incidence plus importante et la similitude avec la population des cancéreux nous laissent évoquer une étiopathogénie relative à une modification génétique commune ou à un rôle immunomodulateur de la tumeur primitive prédisposant au développement d'une seconde tumeur.

5. Références

- [1] McShane C, Murray L, Landgren O, et al. Maladie auto-immune antérieure et risque de gammopathie monoclonale de signification indéterminée et de myélome multiple : une revue systématique. *Biomarqueurs de l'épidémiol du cancer Précédent*. 2014;23(2):332–342.
- [2] Akimoto T, Kobayashi S, Tamura N, Takasaki H, Hashimoto H. Sjögren syndrome associated with multiple myeloma of the IgA κ -type. *Mod Rheumatol* 2000; 10:110-3.
- [3] Tazi I, Rachid M, Benchekroun S. Sjogren's syndrome associated with multiple myeloma. *Ann Hematol*. 2008;79(8):449–451.
- [4] Sokołowski M, Mazur G, Butrym A. Breast cancer and synchronous multiple myeloma as a diagnostic challenge: case report and review of literature. *Curr Probl Cancer*. 2018;42:231–234.
- [5] Vennepureddy A, Motilal Nehru V, Liu Y, Mohammad F, Atallah JP. Synchronous diagnosis of multiple myeloma, breast cancer, and monoclonal B-cell lymphocytosis on initial presentation. *Case Rep Oncol Med*. 2016;2016:7953745.
- [6] Ahmet Gulmez. Breast cancer after multiple myeloma treatment. *Current Problems in Cancer*. February 6, 2019;10:51.
- [7] Tianhui Chen, Mahdi Fallah, Hermann Brenner. Risk of Second Primary Cancers in Multiple Myeloma Survivors in German and Swedish Cancer Registries. *Scientific Reports* volume 6, Article number: 22084 (2016).