



Sarcoïdose extrapulmonaire : entité méconnue ?

Rev Med Suisse 2010; 6: 2056-60

C. Lyko
P.-A. Bart
E. Pruvot
J. Prior
G. Waeber

Extrapulmonary sarcoidosis: an unrecognized affection?

Sarcoidosis is a multi-systemic inflammatory disease of unknown etiology, histologically characterized by the presence of non caseating granulomas. The diagnostic suspicion relies on clinical, epidemiological, biological and radiological elements. It is confirmed by an evocative histology and by the exclusion of other granulomatous pathologies.

The aim of this article is to expose some clinical manifestations of extrapulmonary sarcoidosis particularly the cardiac and abdominal involvements.

A register was made on cases of sarcoidosis diagnosed in CHUV from 2000 to 2009. It demonstrates the rarity of the disease in the region of Lausanne and confirms the existence of purely extra-thoracic affections.

La sarcoïdose est une maladie inflammatoire multisystémique, d'étiologie indéterminée, caractérisée à l'histologie par la présence de granulomes non caséeux. La suspicion diagnostique repose sur des éléments cliniques, épidémiologiques, biologiques et radiologiques. La confirmation de la maladie est assurée par une histologie évocatrice et par l'exclusion de toutes autres pathologies granulomateuses.

Le but de cet article est de rappeler – sur la base d'une revue de la littérature – quelques manifestations cliniques extrapulmonaires de la sarcoïdose, en particulier des formes cardiaques et abdominales.

Un registre des cas de sarcoïdose diagnostiqués au sein du CHUV entre 2000 et 2009 a également été analysé. Ce dernier démontre la rareté de la maladie sous nos latitudes et confirme l'existence de formes exclusivement extrapulmonaires.

INTRODUCTION

La sarcoïdose est une maladie inflammatoire multisystémique caractérisée à l'histologie par des granulomes non caséeux dont l'étiologie reste encore inconnue. Elle peut se présenter par une myriade de symptômes tous aspécifiques et son diagnostic reste difficile à poser.

La prévalence de la maladie est de l'ordre de 20 pour 100 000 habitants. Elle peut varier selon le sexe, l'ethnie, et le lieu de domicile, les patients d'ascendance africaine étant plus souvent et plus gravement malades que les Caucasiens. Le pic d'incidence de l'âge se trouve entre 20 et 40 ans.¹ Près de 50% des cas de sarcoïdose dont le diagnostic a pu être posé sur une base histopathologique lors de l'autopsie n'avaient pas été évoqués cliniquement.²

Les manifestations cliniques de la sarcoïdose sont multiples. Asymptomatique dans 30 à 60% des cas, cette maladie est souvent découverte fortuitement lors d'une radiographie de thorax.³ Des symptômes respiratoires persistants tels qu'une dyspnée, une toux sèche ou une douleur thoracique peuvent être présents. Les symptômes d'appel sont accompagnés de manifestations systémiques chez un tiers des patients.⁴

Les autres manifestations les plus communes sont dues aux atteintes dermatologiques (éruption maculopapulaire faciale, érythème noueux), ophtalmologiques (uvéite) et neurologiques.

Le diagnostic repose sur des critères cliniques et/ou radiologiques concordants, qui doivent être confirmés par un examen histologique révélant des granulomes non caséeux (figure 1) et par l'exclusion de toutes autres pathologies granulomateuses. La radiographie du thorax présente classiquement des adénopathies hilaires ou un infiltrat interstitiel. Au CT-scan thoracique, des micronodules, un épaississement péri-bronchovasculaire ou une image en chapelet sur les scissures sont les observations les plus courantes.

Biologiquement, une élévation de la vitesse de sédimentation (VS) et de la *C-reactive protein* (CRP), accompagnée d'une augmentation de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (60% des patients), voire d'une hypergammaglobulinémie

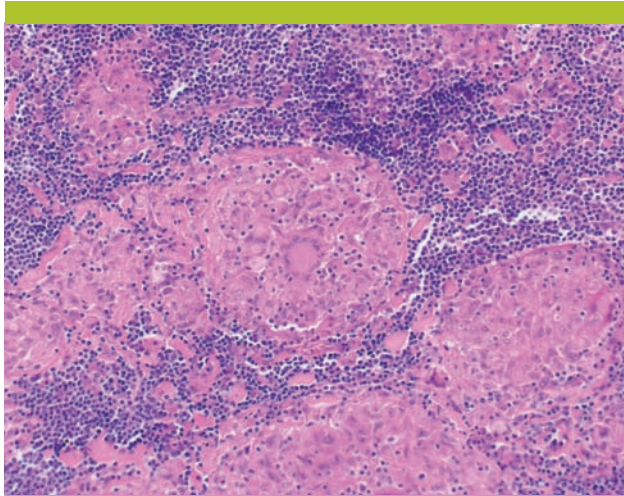


Figure 1. Biopsie ganglionnaire montrant des granulomes à nécrose non caséuse

Hématoxyline-éosine, 200x. Reproduit avec la permission du Pr De Leval, Institut universitaire de pathologie, CHUV, Lausanne.

(30-80% des patients)⁴ ou d'une hypercalcémie (11% des patients)¹ sont également décrites.

Le but de ce travail est de procéder à une description clinique – basée sur une revue de la littérature – des formes extrapulmonaires de la sarcoïdose. Seront exclues de cette revue les formes neurologiques, oculaires, osseuses et cutanées de l'affection.

SARCOÏDOSE CARDIAQUE

La sarcoïdose cardiaque n'est cliniquement apparente que chez 5% des patients atteints de sarcoïdose,¹ avec une prévalence augmentée chez les Japonais. Plusieurs études ont rapporté une coïncidence entre atteinte cardiaque et neurologique de la sarcoïdose.⁵

Manifestations cliniques

Les troubles de la conduction sont fréquents (47%-91%), typiquement sous forme de blocs atrioventriculaires (25%) consécutifs à la localisation préférentiellement septale des granulomes affectant le nœud atrioventriculaire et les voies de conduction proximales (c'est-à-dire faisceau de His). Une tachycardie ventriculaire (50%) ou des extrasystoles ventriculaires (33%) sont la deuxième présentation la plus fréquente.⁵ Une arythmie supraventriculaire, une dysfonction valvulaire ou une péricardite restent des manifestations rares. La sarcoïdose cardiaque étant responsable de mort subite, il serait théoriquement important de pouvoir dépister l'atteinte cardiaque précocement. L'étude électrophysiologique (EEP) a été proposée afin de stratifier le risque de mort subite de patients avec atteinte cardiaque prouvée. Plus de deux tiers des patients ayant souffert d'une tachycardie ventriculaire (TV) spontanée ou induite à l'EEP ont reçu un choc approprié par leur défibrillateur implantable contre seulement 10% de mort subite ou de TV chez les patients dont l'EEP était négative.⁶ Dans une seconde étude, la survenue d'une TV augmentait le risque de décès d'un facteur 7.⁷ Il est à noter que l'implantation

d'un défibrillateur contre-indique tout suivi cardiaque par IRM, exposant ainsi le patient à des doses cumulatives de radiation non négligeables en rapport avec des PET-CT itératifs. De plus, la sarcoïdose étant une maladie évolutive, il paraît raisonnable de répéter l'EEP, mais la fréquence n'a pas été déterminée dans la littérature.

La stratégie diagnostique d'une forme cardiaque de la sarcoïdose comprend :

- L'imagerie de perfusion (thallium-201 ou traceur de perfusion au Tc-99m par exemple Tc-99m-sestamibi) permet d'exclure raisonnablement une dysfonction cardiaque due à une coronaropathie. L'utilisation combinée d'un traceur de perfusion et du F-18-FDG améliore la sensibilité du test. Ces deux radiomarqueurs ne sont captés que par du tissu inflammatoire, ils permettent donc d'apprécier l'activité de la maladie et d'évaluer la réponse au traitement. La scintigraphie peut être effectuée lors de suspicion clinique de sarcoïdose cardiaque, mais elle n'est en aucun cas un outil de dépistage.⁵

- Le PET-scan au F-18-FDG (F-18-fluorodéoxyglucose) a un tropisme pour les organes à haute activité inflammatoire avec une sensibilité de 100%. Cet examen a l'avantage d'examiner l'ensemble du corps et de détecter très précocement l'atteinte cardiaque ainsi que d'évaluer la réponse au traitement. Il présente également l'avantage de détecter d'éventuelles atteintes passées inaperçues dans d'autres organes. Il nécessite cependant une préparation particulière du patient (régime) durant les 24 heures précédant l'examen et l'exposition aux rayons X n'est pas négligeable, en particulier s'il doit être répété (figure 2).^{8,10-12}

- L'IRM montre un hypersignal en T2 ou après injection de gadolinium. Elle permet aussi de suivre l'évolution sous traitement et de prédire la réversibilité d'une lésion. L'examen au gadolinium permet une détection précoce, avec une sensibilité de 100% et une spécificité de 78%.⁹
- La biopsie myocardique n'a une sensibilité que de 20% du fait de la répartition en mosaïque des granulomes (figure 2). Néanmoins, elle peut être importante à effectuer pour confirmer le diagnostic.¹

La découverte d'une sarcoïdose cardiaque impose un traitement immunosuppresseur de l'affection et parfois

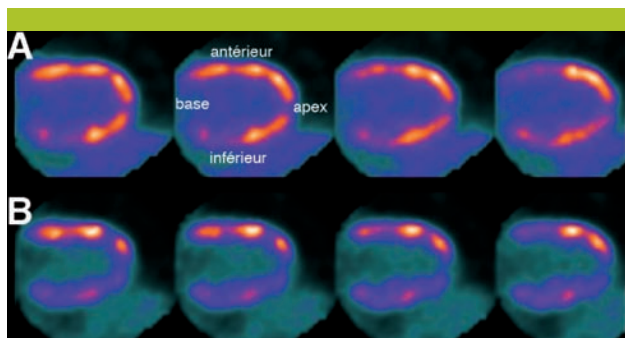


Figure 2. PET cardiaque au F-18-fluorodéoxyglucose à la recherche d'une sarcoïdose

A. Visualisation d'hyperactivités multiples correspondant à des régions inflammatoires distribuées de façon hétérogène sur l'ensemble du myocarde, visualisé ici sur quatre coupes long-axe vertical du cœur. **B.** Diminution de l'inflammation cinq semaines après initiation d'une thérapie d'immunosuppression.



l'implantation d'un pacemaker et/ou d'un défibrillateur cardiaque.

SARCOÏDOSE HÉPATIQUE

Des granulomes non caséux sont retrouvés dans 60-90% des biopsies hépatiques de patients atteints de sarcoïdose, ce qui en fait la troisième manifestation la plus fréquente, après les atteintes pulmonaires et ganglionnaires.¹³

Bien que souvent asymptomatique, l'atteinte hépatique peut se révéler par des douleurs abdominales, un prurit ou de la fièvre. Une fièvre accompagnée d'arthralgies est présente chez 60% des patients ayant une manifestation hépatique. Un des signes les plus révélateurs est une hépatomégalie.¹³

A l'ultrason, le foie est particulièrement échogène et peut révéler des nodules et des calcifications. Au CT-scan, les granulomes ont une image hypodense. L'IRM peut montrer de multiples nodules diffus qui ont un signal légèrement augmenté. Les images pondérées en T2 montrent un foie avec un signal diminué, au contraire des lésions malignes qui ont un signal augmenté en T2.¹⁴

SARCOÏDOSE SPLÉNIQUE

L'atteinte splénique est fréquemment accompagnée d'altération de l'état général : de fièvre prolongée inexpliquée, de perte de poids et de fatigue.¹⁵

A l'examen clinique, une splénomégalie de taille modérée accompagnée d'une hépatomégalie peut être détectée. La biopsie peut révéler des granulomes non caséux dans 24-53% des cas.¹⁶

SARCOÏDOSE DIGESTIVE

Étant symptomatique seulement dans 0,6% des cas, la sarcoïdose du tractus gastro-intestinal demeure une manifestation très rare de l'affection.¹⁷

En cas de sarcoïdose œsophagienne, les symptômes principaux incluent une dysphagie et une perte de poids. Les granulomes peuvent infiltrer la muqueuse superficielle, le muscle squelettique ou le plexus d'Auerbach. Ces infiltrations sont responsables d'une dysmotilité. L'œsophage peut également être comprimé par des adénopathies médiastinales.¹⁷

L'antre de l'estomac est le site du tractus digestif le plus touché par la sarcoïdose. Le symptôme le plus fréquent est une douleur épigastrique (75%) à prédominance postprandiale. D'autres symptômes peuvent être présents, tels que nausées, vomissements, satiété précoce ou perte de poids. Dans 25% des cas, une atteinte de l'intestin grêle proximal y est associée. Celle-ci peut se présenter par des diarrhées, du méléna ou des rectorragies.¹⁷

Le meilleur outil diagnostique reste l'endoscopie. Selon les stades de la maladie, la muqueuse peut être normale, hyperhémique, ulcérée ou d'apparence plastique avec une infiltration localisée ou diffuse. La concentration de l'enzyme de conversion de l'angiotensine du suc gastrique est plus élevée que dans le sérum.¹⁴

La sarcoïdose de l'intestin grêle est la forme la plus rare

de sarcoïdose digestive. Les granulomes peuvent être confinés à un seul endroit ou disséminés. Les manifestations cliniques incluent diarrhée chronique, douleurs abdominales, nausées, vomissements, malabsorption, œdèmes périphériques ou hémorragie digestive.¹⁷ Dans la littérature, une association avec une maladie cœliaque a été évoquée par la présence d'anticorps anti-gliadine chez 15-41% des patients atteints de sarcoïdose.¹⁴

Des douleurs abdominales accompagnées de diarrhées, ténésme ou hématochézie constituent les symptômes les plus fréquents (50%).¹⁴ De multiples nodules, polypes, sténoses, lésions aphteuses ou saignements peuvent être apparents macroscopiquement avec comme site de prédilection le côlon sigmoïde.¹⁷ L'obstruction intestinale est généralement due à une compression extrinsèque par des adénopathies.

Le pancréas est très rarement symptomatique, même si à l'autopsie, l'atteinte est retrouvée dans 5% des cas de sarcoïdose systémique.¹⁸

Les éventuels symptômes sont dus à l'invasion parenchymateuse ou à une obstruction du canal de Wirsung et du canal biliaire. Ils peuvent mimer une pancréatite ou un cancer pancréatique. A l'IRM, un faible signal en T1, un signal de moyenne intensité en T2 et un rehaussement lors de l'injection de gadolinium peuvent être retrouvés.¹⁴ Dans la plupart des cas, une pancréato-duodénectomie (opération de Whipple) doit être réalisée, afin d'exclure avec certitude un cancer du pancréas.

SARCOÏDOSE RÉNALE

L'atteinte des reins par la sarcoïdose inclut un large spectre de pathologies : néphrocalcinose ou néphrolithiase due à une perturbation du métabolisme calcique, néphrite interstitielle granulomateuse, atteinte glomérulaire, vasculaire et des voies urinaires.

Hypercalcémie et hypercalciurie

L'hypercalcémie est retrouvée chez environ 11% des patients atteints de sarcoïdose et l'hypercalciurie dans environ 40% des cas.¹ Les macrophages activés au sein des granulomes assurent une 1-hydroxylation de la 25-OHvitD3. Cette vitamine biologiquement active accroît l'absorption intestinale de calcium, la résorption osseuse et réduit la sécrétion de PTH. Le manque de PTH produit une fuite de calcium dans les urines. Cet effet peut être exacerbé par un apport alimentaire élevé en calcium et par une exposition aux UV. Cliniquement, cette perturbation du métabolisme calcique peut aboutir à une néphrocalcinose (due à l'hypercalcémie : < 5% des sarcoïdoses) ou à une néphrolithiase (due à l'hypercalciurie : 10% des sarcoïdoses).¹⁹

Néphrite interstitielle granulomateuse (GIN)

La néphrite interstitielle granulomateuse est fréquente (7-23% de cas retrouvés à l'autopsie) mais elle est souvent silencieuse et conduit très rarement à une insuffisance rénale.¹⁹ Le TINU (Tubulointerstitial Nephritis and Uveitis) syndrome décrit l'association d'une GIN à une uvéite sans hypercalcémie, ni hypocalciurie, ni anomalie à la radiographie du thorax.



Atteinte glomérulaire

Cette affection est très rare. Il a été observé dans des études cas-témoins que les patients atteints de sarcoïdose ont une incidence nettement plus élevée de néphropathie membraneuse que les cas contrôles (60% vs 12%).¹⁹ Il n'existe cependant pas de caractéristiques cliniques ou biologiques qui puissent différencier une glomérulopathie sarcoïdique d'une glomérulopathie primaire.

Atteinte vasculaire et obstructive

De rares cas d'anévrisme aortique ou de sténose d'artère rénale causés par l'invasion de granulomes sont décrits.²⁰ De même pour l'appareil urinaire, il est exceptionnel que les granulomes envahissent l'urètre, la vessie ou l'urètre.

ÉTUDE DE CAS SUR LA CITÉ HOSPITALIÈRE DU CHUV (2000-2009)

Toutes les lettres de sortie issues du CHUV durant la période 2000-2009 où le diagnostic de sarcoïdose a été retenu ont été analysées. Sur cette période, 175 cas de sarcoïdose ont été évoqués dans les diagnostics primaires ou secondaires de l'hospitalisation. Cependant, un calcul d'incidence de nouveaux cas ne peut être raisonnablement établi sur ce collectif qui sous-estime largement la prévalence puisque les cas suivis en pratique ambulatoire ou dans des hôpitaux non universitaires ne sont pas répertoriés et qu'il existe bien entendu des formes asymptomatiques non reconnues cliniquement. La majorité des atteintes sont pulmonaires (80%). La **figure 3** dévoile le nombre de cas de sarcoïdose extrapulmonaire par organe atteint. Plusieurs organes peuvent être atteints simultanément mais l'atteinte pulmonaire est largement prédominante. Dans cette série, onze cas ont été identifiés uniquement sur des atteintes extrapulmonaires, sans aucune évidence d'atteinte pulmonaire au moment du diagnostic. Il n'est pas impossi-

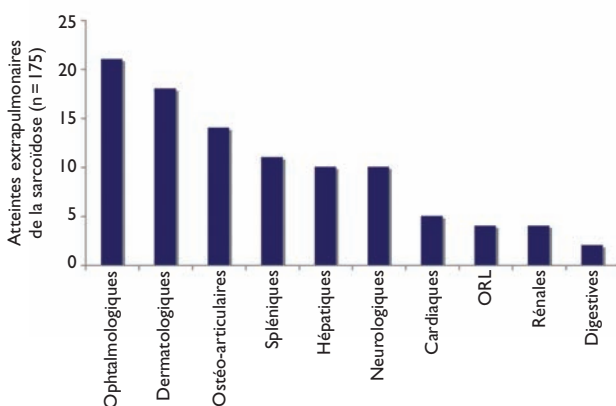


Figure 3. Atteintes extrapulmonaires de la sarcoïdose dans une série de cas (n = 175) issus d'un registre du CHUV

Le nombre de cas de sarcoïdose avec atteinte d'organe est mentionné. Plusieurs organes peuvent être atteints de manière simultanée par la sarcoïdose.

ble que, dans ces rares situations cliniques, l'atteinte pulmonaire se soit manifestée ultérieurement ou qu'une recherche plus agressive lors du diagnostic initial par bronchoscopie et lavage broncho-alvéolaire, ait dévoilé des atteintes pulmonaires infracliniques.

Malgré l'imprécision des chiffres issus uniquement du milieu universitaire, on peut tout de même constater que la sarcoïdose reste une maladie rare dans notre région. Ceci peut être expliqué par une population majoritairement caucasienne et possiblement aussi par une exposition moindre aux polluants de l'industrie métallurgique qui ont été incriminés dans la pathogenèse de l'affection.

En conclusion, la sarcoïdose reste une maladie relativement rare d'étiologie indéterminée dont les manifestations cliniques, biologiques et radiologiques sont souvent aspécifiques. Le diagnostic de sarcoïdose est souvent tardif et l'étude de cas sur notre cité hospitalière a permis d'identifier des formes purement extrapulmonaires lors de la manifestation initiale. ■

Implications pratiques

- > La sarcoïdose est une maladie rare, sa prévalence étant sous nos latitudes de 20 pour 100 000 habitants. Elle peut se présenter par une multitude de tableaux cliniques aspécifiques, allant de la forme asymptomatique à une défaillance d'organes
- > La sarcoïdose cardiaque peut se présenter par des troubles du rythme, notamment sous forme de blocs atrioventriculaires et tachycardies ventriculaires. Etant à l'origine de mort subite, il paraît nécessaire de dépister de manière systématique ce type d'atteinte chez chaque patient atteint de sarcoïdose. L'IRM cardiaque est l'examen de choix et la scintigraphie de perfusion ou le PET au F-18-FDG sont une alternative
- > Biologiquement, une hypercalcémie ou une hypercalciurie peuvent être retrouvées. Elles sont le résultat d'une 1-hydroxylation de la 25-OHvitD3 par les macrophages activés présents dans les granulomes. Cette perturbation du métabolisme calcique peut aboutir à une néphrolithiase ou une néphrocalcinose
- > Bien que l'atteinte pulmonaire soit prédominante, il existe de rares formes de sarcoïdose purement extrapulmonaires

Adresse

Christina Lyko
Pr Gérard Waeber
Service de médecine interne
Dr Pierre-Alexandre Bart
Service d'immunologie et d'allergie
Dr Etienne Pruvot
Service de cardiologie
Département de médecine
Dr John Prior
Service de médecine nucléaire
CHUV, 1011 Lausanne
christina.lyko@unil.ch
Gerard.Waeber@chuv.ch



Bibliographie

- 1 * Iannuzzi MC, Rybicki BA, Teirstein AS. Sarcoidosis. *N Engl J Med* 2007;357:2153-65.
- 2 Iwai K, Tachibana T, Takemura T, et al. Pathological studies on sarcoidosis autopsy. I. Epidemiological features of 320 cases in Japan. *Acta Pathol Jpn* 1993;43:372-6.
- 3 * Thomas KW, Hunninghake GW. Sarcoidosis. *JAMA* 2003;289:3300-3.
- 4 * Zuber JP, Spertini F, Leimgruber A, Bart PA. Sarcoidosis: New therapeutic and pathogenic aspects for an «old» disease. *Rev Med Suisse* 2005;1:1026-38.
- 5 Chapelon-Abrieu C, de Zuttere D, Duhaut P, et al. Cardiac sarcoidosis: A retrospective study of 41 cases. *Medicine (Baltimore)* 2004;83:315-34.
- 6 Yazaki Y, Isobe M, Hiroe M, Morimoto S, et al. Prognostic determinants of long-term survival in Japanese patients with cardiac sarcoidosis treated with prednisone. *Am J Cardiol* 2001;88:1006-10.
- 7 Aizer A, Stern EH, Gomes JA, et al. Usefulness of programmed ventricular stimulation in predicting future arrhythmic events in patients with cardiac sarcoidosis. *Am J Cardiol* 2005;96:276-82.
- 8 Okumura W, Iwasaki T, Toyama T, et al. Usefulness of fasting 18F-FDG PET in identification of cardiac sarcoidosis. *J Nucl Med* 2004;45:1989-98.
- 9 Tadamura E, Yamamuro M, Kubo S, et al. Effectiveness of delayed enhanced MRI for identification of cardiac sarcoidosis: Comparison with radionuclide imaging. *Am J Roentgenol* 2005;185:110-5.
- 10 * Mehta D, Lubitz AS, Frankel Z, et al. Cardiac involvement in patients with sarcoidosis: Diagnostic and prognostic value of outpatient testing. *Chest* 2008;133:1426-35.
- 11 Braun JJ, Kessler R, Constantinesco A, Imperiale A. (18)F-FDG PET/CT in sarcoidosis management: Review and report of 20 cases. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2008;35:1537-43.
- 12 Tannen BL, Ghesani NV, Frohman L, et al. Use of whole-body FDG PET-CT to aid in the diagnosis of occult sarcoidosis. *Ocul Immunol Inflamm* 2008;16:25-7.
- 13 Mueller S, Boehme MW, Hofmann WJ, Stremmel W. Extrapulmonary sarcoidosis primarily diagnosed in the liver. *Scand J Gastroenterol* 2000;35:1003-8.
- 14 Ebert EC, Kierson M, Hagspiel KD. Gastrointestinal and hepatic manifestations of sarcoidosis. *Am J Gastroenterol* 2008;103:3184-92; quiz 93.
- 15 Madaule S, Lauque D, Sailler L, Arlet P, Carles P. Splenomegaly in sarcoidosis: Clinical features and outcome. Analysis of 17 cases. *Rev Med Interne* 2004;25:348-56.
- 16 Morita K, Numata K, Tanaka K, et al. Sonographically guided core-needle biopsy of focal splenic lesions: Report of four cases. *J Clin Ultrasound* 2000;28:417-24.
- 17 Vahid B, Spodik M, Braun KN, Ghazi LJ, Esmaili A. Sarcoidosis of gastrointestinal tract: A rare disease. *Dig Dis Sci* 2007;52:3316-20.
- 18 Harder H, Buchler MW, Frohlich B, et al. Extrapulmonary sarcoidosis of liver and pancreas: A case report and review of literature. *World J Gastroenterol* 2007;13:2504-9.
- 19 * Berliner AR, Haas M, Choi MJ. Sarcoidosis: The nephrologist's perspective. *Am J Kidney Dis* 2006;48:856-70.
- 20 Hatta T, Tanda S, Kusaba T, et al. Sarcoid granulomatous interstitial nephritis and sarcoid abdominal aortic aneurysms. *Nephrol Dial Transplant* 2005;20:1480-2.

* à lire

** à lire absolument