

Neuropathie Périphérique Cryoglobulinémie Mixte Syndrome Sec

J-Ph. Thenint, M.J. Penniello, F. Chapon, A. Beaudoin et P. Morin

RÉSUMÉ : L'observation d'une poly-neuropathie associée à une cryoglobuline et à un syndrome sec est rapportée chez une femme âgée de 76 ans. La biopsie de nerf montre une démyélinisation très importante. Une vascularité est mise en évidence sur le prélèvement musculaire. La discussion envisage les neuropathies périphériques dans le cadre du syndrome de Gougerot-Sjögren et dans celui des cryoglobulines. Les traitements doivent être entrepris sans tarder et surtout les plasmaphèreses.

ABSTRACT : *Peripheral neuropathy and cryoglobinaemia syndrome.* A syndrome of polyneuropathy and cryoglobinaemia is reported in a 76-year-old woman. Nerve biopsy showed severe demyelination and vascular involvement was demonstrated in a muscle biopsy. Peripheral neuropathy is discussed in the context of the Gougerot-Sjögren syndrome, associated with cryoglobulins in the blood. Prompt treatment of this disease should be initiated and consists mainly of plasmapheresis.

Can. J. Neurol. Sci. 1987; 14:581-585

La survenue d'une neuropathie dans un contexte inflammatoire récent ne limite pas les orientations mais permet de cerner de plus près certaines étiologies. La découverte d'un syndrome de Gougerot-Sjögren et d'une cryoglobuline n'est pas exceptionnelle. La physiopathologie de l'atteinte nerveuse n'est pas totalement élucidée même si une vascularite est fréquemment observée.

OBSERVATION

Une femme de 76 ans, sans antécédent particulier, est traitée en septembre 1985 par des anti-inflammatoires pour des lombalgies. Elle leur attribue une éruption cutanée, érythémateuse, en plaques, qui disparaît en une semaine à l'arrêt du traitement. En décembre 1985 surviennent des paresthésies des extrémités des membres inférieurs puis supérieurs, précédant une gêne à la marche et aux mouvements fins des doigts. Un premier bilan avec V.S., immunoelectrophorèse des protéines, radiographie pulmonaire est normal. L'évolution se poursuit vers une impotence des quatre extrémités, des douleurs importantes des membres dans un contexte d'asthénie modérée.

A l'entrée dans le service, l'état général est satisfaisant. L'examen neurologique montre un déficit moteur symétrique à très nette prédominance distale, les réflexes tendineux sont abolis, il existe une anesthésie à tous les modes en «gantelets et chaussettes». Le reste de l'examen neurologique est normal.

Sur les membres inférieurs, on observe quelques taches purpuriques. On ne palpe ni adénopathie, ni hépatomégalie. La patiente ne se plaint ni d'arthralgie, ni de phénomène de Raynaud, ni d'urticaire au froid. Toutefois, elle présente un certain degré de xérostomie et de xérophtalmie avec impression de corps étrangers et test de shirmer positif.

Résultats : l'électromyogramme confirme l'atteinte neurogène périphérique des quatre membres avec dénervation distale presque complète. Les vitesses de conduction nerveuse sont ralenties. Le LCR est normal (1 élément, 0,24 g/l de protéinorachie).

La V.S. est à 70 à la première heure. Une nouvelle immunoelectrophorèse montre une élévation des IgM à 3,35 g/l (normale à 1,2 g/l). Le C4 est bas à 0,05 g/l (normale entre 0,10 et 0,40 g/l). La recherche de cryoglobuline est positive, de type mixte en faible quantité, formée d'une IgM monoclonale et d'une IgG polyclonale. La recherche des complexes immuns circulants est positive (précipitation du C1Q). Le Latex est à 800 UI.

Il n'y a pas d'anticorps antinucléaire, antimitocondrie, anticellule gastrique, antithyroïde et antimuscle. La sérologie de l'hépatite B, de la syphilis, la recherche carcino-embryonnaire sont négatives. Celle des anticorps anti R.O. (anti SSA), des anticorps antisalivaires et antipancréatiques, sont positives. Le groupe HLA est A2, B12, A28, B40, DR5.

La biopsie médullaire, l'étude des populations lymphocytaires sont normales. La biopsie de peau conclut à un purpura vasculaire.

La biopsie de glande salivaire correspond au stade II de la cotation de Chisholm.

Les fonctions rénales et hépatiques sont normales. Le transfert alvéolo-capillaire n'est pas en faveur d'une fibrose pulmonaire compte tenu de l'âge.

La biopsie neuro-musculaire a porté sur le nerf musculo-cutané et le muscle court péronier latéral.

Methodes

Le prélèvement nerveux a subi une double fixation en glutaral-déhyde puis en tetroxyde d'osmium. Un fragment a été inclus en épon araldite pour une étude en microscopie photonique (coupe semi-fine) et électronique. Un fragment a été traité pour une étude des fibres dissociées. Plusieurs fragments ont été congelés pour étude immunologique par une technique peroxydase antiperoxydase selon la méthode modifiée de Sternberger.²² Des prélèvements musculaires ont été effectués pour une étude en microscopie optique sur blocs de paraffine, sur fragments congelés pour l'histoenzymologie et pour étude ultra-structurale avec la même technique que celle utilisée pour le nerf. Des colorations spécifiques par le rouge syrius ont été effectuées sur le nerf et sur le muscle.

Resultats

L'examen du nerf en microscopie optique des coupes semi-fines a mis en évidence une disparition quasi-totale des fibres myélinisées de tout calibre (Figure 1). Les très rares fibres restantes présentent une modification de la gaine de myéline qui apparaît «boursoufflée» avec augmentation de leur épaisseur (aspect d'hypermyélinisation).

Il n'existe pas d'infiltrat inflammatoire de la paroi des vaisseaux ni du tissu interstitiel tant dans l'endonèvre que dans le périnèvre (Figure 2).

L'étude des fibres dissociées a été très difficile en raison de la raréfaction massive des fibres myélinisées ; elle montre essentiellement des fibres de type E.

L'examen en microscopie électronique a montré, outre la dépopulation très importante en fibres myélinisées, des aspects non spécifiques : nombreuses poches de collagène, empile-

ments des prolongements des cellules de Schwann (Figure 3) (ces dernières contenant des inclusions lipidiques et des lignes pseudomyéliniques observées également dans les macrophages), des images de dégénérescence axonale (Figure 4).

La paroi des vaisseaux présente une duplication de la membrane basale avec quelques fibrilles mais tant dans le nerf que dans le muscle, les colorations spécifiques n'ont pas montré de dépôt d'amylose.

L'examen du muscle met en évidence en microscopie optique, des anomalies diffuses à tous les fascicules. La taille des fibres est variable avec tous les intermédiaires, allant des fibres de très petite taille aux fibres de taille normale. Des fibres sont en cours de nécrose et le tissu interstitiel est le siège d'une fibrose. La paroi de certaines artères est infiltrée de cellules mononuclées aboutissant dans certains cas à l'occlusion complète sans aspect de nécrose fibrinoïde. L'infiltrat périvasculaire est très important (Figure 2).

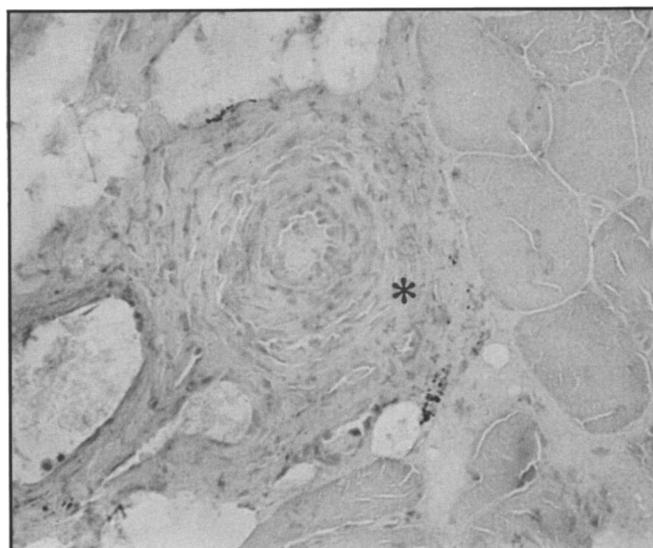


Figure 2 — Muscle court péronier latéral. Col : Hématéine-Eosine x 144 : infiltration inflammatoire de la paroi artérielle (*).

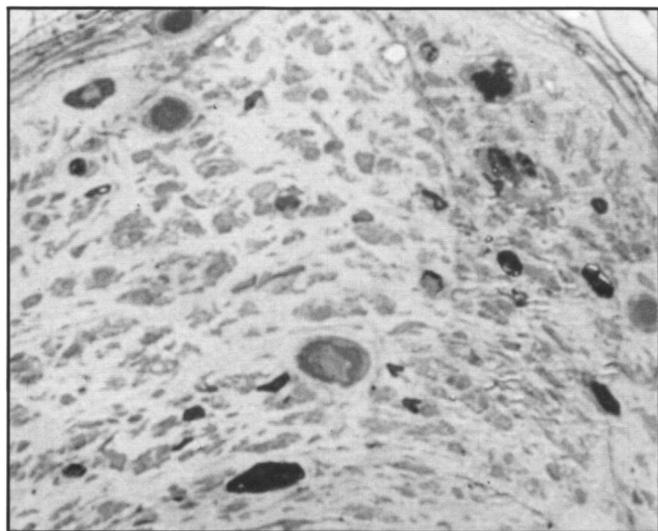


Figure 1 — Nerf musculo-cutané - Coupe semi-fine. Col : Thiomine-Acridine-orange x 360 : Disparition presque complète des fibres myélinisées.

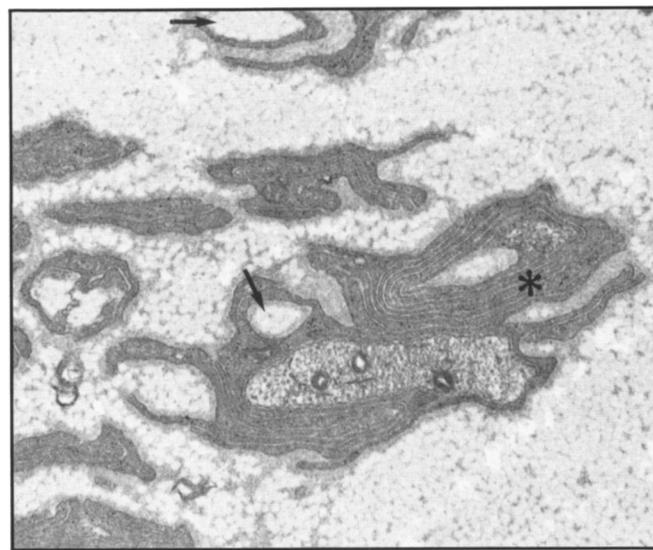


Figure 3 — Nerf musculo-cutané - M.E. : x 35 000 : Empilements des prolongements des cellules de Schwann (*). Poches de collagène (—>).

La microscopie électronique montre des images de lysosomes avec inclusions pseudomyéliniques (Figure 5), épaississement de la paroi vasculaire avec amas sous-endothélial sans aspect de fibrille amyloïde.

Les études immunologiques sont négatives.

Evolution

La patiente a été traitée par de fortes doses de méthylprednisolone au début, dégressives ensuite. La pratique de plasmaphérèse n'a pas été possible et les immunosuppresseurs ont été recusés en raison de l'âge.

A un an de l'installation des troubles, l'état neurologique est stable. Des douleurs des extrémités persistent justifiant le maintien d'une corticothérapie.

Cette patiente présente donc une neuropathie périphérique d'installation rapide dans le cadre d'une cryoglobulinémie et avec des éléments d'un syndrome sec permettant de poser le diagnostic de syndrome de Gougerot-Sjögren. Les troubles restent stables.

COMMENTAIRES

Le diagnostic de syndrome de Gougerot-Sjögren repose sur l'association de deux des trois éléments suivants : xerostomie, xerophthalmie, connectivite ou maladie auto-immune.¹³ Une conception plus rigoureuse ne tient pas compte de la connectivite éventuelle et exige l'association de deux de ces critères : kératoconjonctivite sèche, xerostomie, hypertrophie des parotides avec nécessité en plus des lésions histologiques des glandes salivaires. Selon la classification en Chisholm⁶ qui se fonde sur la taille et le nombre des follicules lymphoïdes, (un foyer étant défini par l'agregat de 50 cellules mononuclées), un infiltrat (stade 3) ou plus d'un infiltrat (stade 4) par 4 mm² est suffisant au diagnostic. Une glande normale (stade 0) l'exclut, les stades intermédiaires sont compatibles. Les critères de Kaplan rééquilibrent le syndrome de Gougerot-Sjögren vers le concept de maladie systémique.¹³ Cet auteur élargit le critère de connectivite et considère certaines anomalies biologiques comme très évocatrices du syndrome de Gougero-Sjögren. Un premier groupe concerne les manifestations oculaires, le second les manifesta-

tions buccales et salivaires remplacées éventuellement par une histologie significative. Le troisième groupe réunit soit une connectivite ou une maladie auto-immune définie, soit des manifestations viscérales et biologiques. Au sein de ces groupes, existent des critères majeurs et mineurs. Le diagnostic de syndrome de Gougerot-Sjögren est porté avec certitude lorsqu'existent deux critères majeurs ou un critère majeur et deux critères mineurs, de groupes différents.

Un stade initial pourrait être constitué par les malades présentant une kératoconjonctivite sèche, des anticorps anti-nucléaires, des facteurs rhumatoïdes et une hyperglobulinémie.⁸

Des anticorps (anti SSA et anti SSB) dirigés contre des antigènes nucléaires solubles ont été mis en évidence chez de très nombreux patients, leur spécificité n'est pas absolue, l'anticorps SSB semble surtout le fait des syndromes primitifs.

Les neuropathies du syndrome de Gougerot-Sjögren sont connues.²⁰ Kaltreider et Talal dans leur série de 109 patients observent 10 cas de neuropathies périphériques associées ou non à une atteinte trigéminal. La neuropathie est généralement bilatérale, symétrique, modérée, distale, essentiellement sensitive et rarement douloureuse. Elle débute au moins deux ans après le syndrome de Gougerot-Sjögren. Le L.C.R. est normal. Deux patients ont une cryoglobuline. Un seul malade a une atteinte isolée du trijumeau. Histologiquement, la neuropathie est démyélinisante et une vascularite est présente.¹² L'association d'une atteinte trigéminal constitue un élément d'orientation vers une maladie de système.¹¹

Cette atteinte du système nerveux périphérique est confirmée par l'étude d'Alexander et coll.² : dix des seize malades ayant des troubles neurologiques centraux au cours d'un syndrome de Gougerot-Sjögren sont porteurs d'une neuropathie périphérique (polynévrites, multinévrites (20 % des cas). Tous les patients anti SSA positifs ont une vascularite.

Le syndrome sec peut être très discret et des troubles de la mobilité pupillaire peuvent se rencontrer chez des patients ayant une neuropathie périphérique associée au syndrome sec.¹⁴

Marbina et coll.¹⁸ rapportent un cas de neuropathie hypertrophique sans vascularite. Compte tenu de l'hyperprotéinorachie,

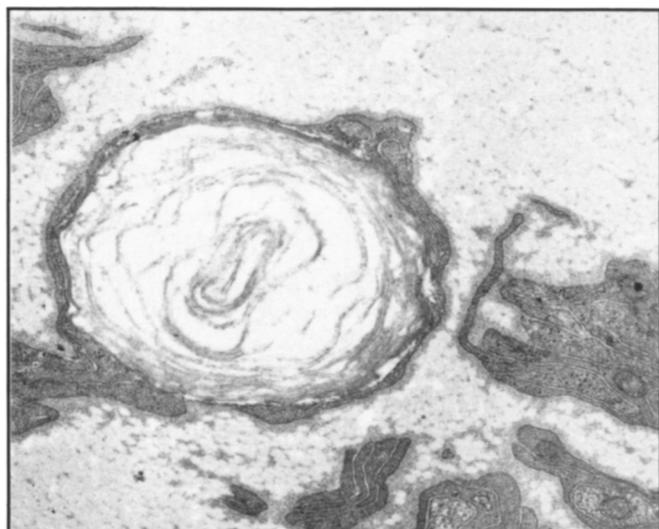


Figure 4 — Nerf musculocutané - M.E. : x26 000 : Dégénérescence axonale.

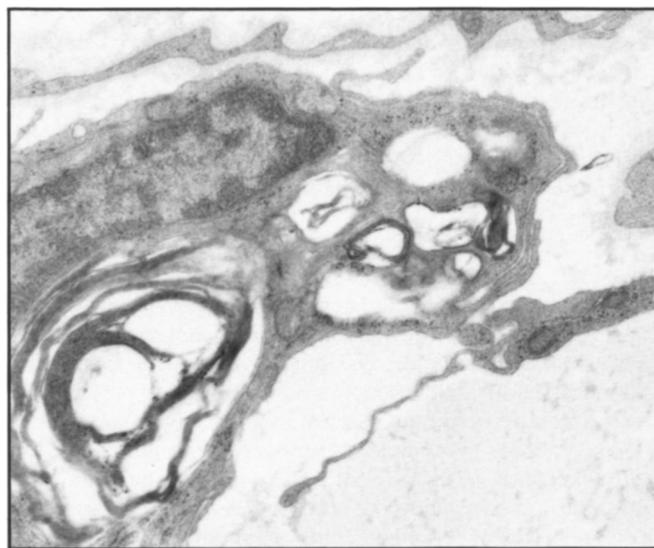


Figure 5 — Nerf musculocutané - M.E. : x 24 000 : Macrophage avec inclusions myéliniformes.

ils rapprochent le tableau de celui des neuropathies récurrentes et évoquent un mécanisme immunitaire.

Récemment, Molina et coll.¹⁹ ont distingué deux types de maladies vasculaires inflammatoires dans le syndrome de Gougerot-Sjögren, l'une à neutrophiles, l'autre à cellules mononuclées. La première forme se caractérise par l'association d'une hyperglobulinémie, d'une positivité des fractions rhumatoïdes, des anticorps antinucléaires, des anti SSA et anti SSB et une hypocomplémentémie. Cette vascularite leucocytoclasique et de la vascularite d'hypersensibilité. La seconde forme accompagne une maladie séro-négative, sans anticorps et avec un taux de complément normal. De leur 45 patients, 20 ont une atteinte du système nerveux central, 23, du système nerveux périphérique. Les deux formes de vascularites sont réparties. Il existe des cas comportant l'association de deux types anatomiques.

La différence des modifications immunologiques suggère que ces deux vascularites relèvent de mécanismes immunopathogéniques différents et qu'ils peuvent se succéder dans le temps (deux cas de passage d'une forme à l'autre, 4 cas d'association des deux types anatomiques).

D'autre part, Malinow et coll.¹⁷ ont rapporté quatre cas de neuropathies sensitives sub-aigues associées à un syndrome de Gougerot-Sjögren. L'étude électrique est en faveur d'une atteinte ganglionnaire et la biopsie d'un ganglion d'une racine dorsale thoracique montre une infiltration de cellules mononuclées avec quelques histiocytes. Il s'y associe une dégénérescence neuronale et une hyperplasie du tissu conjonctif, un vaisseau adjacent est le siège d'une vascularite. Le rapport avec les neuropathies sensitives sub-aigues dans le cadre des processus néoplasiques est évoqué. Le rôle d'anticorps dirigés contre les noyaux des ganglions dorsaux a été établi dans celle-ci.

Enfin, Tzioufas,²⁴ a trouvé chez 37 % des patients atteints d'un syndrome de Gougerot-Sjögren, une cryoglobuline. Elle est mixte, de type monoclonal et ces patients ont une maladie pur systématisée, plus d'autoanticorps et un taux plus bas de C4. Les neuropathies des cryoglobulines surviennent dans 7 à 17 % des cas suivant les auteurs.^{4,9,16} Le plus souvent elles sont associées à des cryoglobulines mixtes de type II ou III.⁵ Cliniquement elles se caractérisent par des paresthésies, des engourdissements, des brûlures, sans horaire, majorées à l'orthostatisme avec déficit sensitivo-moteur distal. Elles sont parfois retardées de quelques mois à quelques années. Dans la plupart des cas, l'atteinte est symétrique à la phase d'état, un début asymétrique est possible.^{9,15,16} Elles peuvent s'accompagner d'autres manifestations liées à la présence de cryoglobuline (purpura des membres inférieurs, manifestations centrales transitoires).^{1,5}

Les maladies associées les plus fréquentes sont la panartérite noueuse,^{4,9} le syndrome de Gougerot-Sjögren⁴ où la cryoglobuline est de type mixte. Souvent la cryoglobuline est primitive.^{4,9,16}

Les mécanismes physiopathologiques sont mal connus et demeurent hypothétiques. Suivant le type de la cryoglobuline, certaines lésions sont spécifiques,⁹ type I avec précipitation intravasculaire des petits vaisseaux et des vasovasorum, type III avec dépôts de complexes immuns sur la paroi artérielle entraînant une vascularite allergique, une coagulation intravasculaire localisée, une ischémie type II associant ces anomalies. Le type III s'accompagne plus fréquemment de troubles neurologiques.

Trois mécanismes physiopathologiques semblent intervenir : démyélinisation de nature immunologique,^{3,7} atteinte ischémique par occlusion des petits vaisseaux et des vasanervorum par la cryoglobuline,^{5,7,15,25} vascularite des vasanervorum, la cryoglobuline jouant un rôle activateur du complément.⁵

L'examen anatomo-pathologique est peu spécifique : démyélinisation, vascularite avec infiltrat lymphocytaire périvasculaire, ou macrophagique.⁵ Une vascularite à infiltrat éosinophile a été observée.

L'étude en microscopie électronique de ces neuropathies n'a été faite que dans quelques cas de littérature.

Vallat²⁵ décrit en microscopie électronique un épaississement des fibres nerveuses, ou l'absence de myéline mais surtout des dépôts tubulaires dans l'endonèvre, le cytoplasme des cellules endothéliales, la paroi et la lumière des vaisseaux, semblant correspondre à la cryoglobuline.

Le traitement des neuropathies dans le cadre de syndrome de Gougerot-Sjögren et des cryoglobulines associe les corticoïdes, les plasmaphères et les immunosuppresseurs.^{3,21,22} Entrepris à la phase d'état, les effets bénéfiques sont modérés. L'intérêt du recours précoce aux plasmaphères semble démontré.^{3,4}

Depuis la rédaction de cet article il nous a été donné d'observer un deuxième cas similaire. L'évolution en est identique.

REMERCIEMENTS

Nous remercions le Professeur J. Izard (Laboratoire histologique du C.H.U. de Caen) et Madame Christine Berthelin (Laboratoire de Neuropathologie) pour leur collaboration, ainsi que le Docteur Laniece pour la réalisation des examens immunologiques.

RÉFÉRENCES

1. Abramsky O, Slavin S. Neurologic manifestations in patients with mixed cryoglobulinemia. *Neurology* 1974; 24: 245-249.
2. Alexander EL, Stevens MM, Alexander GE. Neurologic complications of primary Sjögren's syndrome. *Medicine* 1982; 61: 247-257.
3. Betourne CI, Buge A, Dechy H, Dorra M, Dournon E, Rancurel G. Neuropathies périphériques au cours d'un myélome à IgA et d'une cryoglobulinémie mixte. Traitement par plasmaphères itératives. *Nouv Press Med* 1980; 9: 1369-1371.
4. Brouet JC, Clauvel JP, Danon F, Klein M, Seligmann M. Biologic and clinical significance of cryoglobulins a report of 86 cases. *Am J Med* 1974; 57: 775-787.
5. Chad D, Pariser K, Bradley WG, Adelman LS, Pinn VW. The pathogenesis of cryoglobulinemia and neuropathy. *Neurology* 1982; 32: 725-729.
6. Chisholm DM, Mason DK. Labial salivary gland biopsy in Sjögren's syndrome. *J Clin Path* 1968; 21: 656.
7. Cream JJ, Hern JEC, Hugues RAC, Mackenzie ICK. Mixed or immune cryoglobulinemia and neuropathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 1974; 37: 82-87.
8. Forstot JZ, Forstot SL, Greer RO. The incidence of Sjögren's sicca complex in a population of patients with herato conjunctivite sicca. *Arhr Rheum* 1982; 25: 156.
9. Gueraud G, Laclergue JP, Bes A, Gueraud J. Neuropathies périphériques associées à une cryoglobulinémie. *J Neurol Sci* 1978; 35: 225-233.
10. Haggblom O, Von Scheele C. Peripheral neuropathy in monoclonal gammopathy with cryoglobulinemia and arteritis. *Acta Med Scan* 1979; 205: 247-249.
11. Hull RG, Morgan SH, Harding AE, Hugues GRV. Sjögren's syndrome presenting as a severe sensory neuropathy including involvement of trigeminal nerve. *Brit Rheum* 1984; 23: 301-303.
12. Kaltreider HB, Talal N. The neuropathy of Sjögren's syndrome. Trigeminal nerve involvement. *Ann Intern Med* 1969; 70: 751-762.

13. Kaplan G. Syndrome de Gougerot-Sjögren en maladies systémiques. Kahn JF et Peltier A. Flammarion Med Sci, Paris 1986.
14. Kennett RP, Harding AE. Peripheral neuropathy associated with sicca syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiat* 1986; 49: 90-92.
15. Konishi T, Saida K, Ohnishi A, Nishitani H. Perineuritis in monoarthritis multiplex with cryoglobulinemia. *Muscle and Nerve* 1982; 5: 173-177.
16. Logothetis J, Kennedy WR, Ellington A, Williams RC. Cryoglobulinemic neuropathy. *Arch Neurol* 1968; 19: 389-397.
17. Malinow K, Yannakakis GD, Glusman SM, Edlow DN, Griffin J, Pestronk A, Powell DL, Ramsey-Goldman R, Eidelman BH, Medsger TA, Alexander EL. Subacute sensory neuropathy secondary to dorsal root ganglionitis in primary Sjögren's syndrome. *Ann Neurol* 1986; 20: 535-537.
18. Marbini A, Gemignani F, Manganelli P, Govoni E, Bragaglia MM, Ambanelli U. Hypertrophic neuropathy in Sjögren's syndrome. *Acta Neuropathol* 1982; 57: 309-312.
19. Molina R, Provost TT, Alexander E. Two types of inflammatory vascular disease in Sjögren's syndrome. Differential association with seroreactivity to rheumatoid factor and antibodies to RO (SS - A) with hypocomplementemia. *Arthritis Rheum* 1985; 28: 1251-1258.
20. Pittsley RA, Talal N. Neuromuscular complications of Sjögren's syndrome. *Handbook of Clinical Neurology* Vol Ch 19: 419-433.
21. Ristow SC, Griner PF, Abraham AN, Shoulson I. Reversal of systemic manifestations of cryoglobulinemia. Treatment with Melphalan and Prednisone. *Arch Intern Med* 1976; 136: 467-470.
22. Singer DRD, Wenning MC, Lockwood CM, Pusey CD. Cryoglobulinemia : clinical features and response to treatment. *Ann Med Intern* 1986; 137: 251-253.
23. Sternberger LA, Hardy J Ph, Cuculis JJ. The verlabelles antibody enzyme method of immunochimistry. *J Histochem Cytochem* 1970; 18: 315.
24. Tzioufas AG, Manoussakis MN, Papadopoulos NM, Moutsopoulos HM. Circulating mixed monoclonal cryoglobulins in patients with primary Sjögren's syndrome. *Clinical Rheum* 1986; 5: 132.
25. Vallat JM, Gotteron-Desproges R, Lebouret J, Loubet A, Gualde N, Treves R. Cryoglobulinemie neuropathy : a pathological study. *Ann Neurol* 1980; 8: 179-185.