

Pleurésie exsudative lymphocytaire : une manifestation révélant une maladie de Milroy

Lymphocytic exudative pleurisy: a manifestation revealing a Milroy's disease.

Adehossi E¹, Garba A¹, Moumouni H², Daou M¹, Brah S¹, Adamou H¹

1) Service de Médecine Interne de l'Hôpital National de Niamey

2) Laboratoire de cytologie pathologique et de génétique

Résumé

Introduction

La maladie de Milroy est un lymphœdème primaire congénital familial à transmission autosomique dominante dû à la mutation du gène VEGFR3. L'effusion pleurale est possible mais rare dans le cadre d'une maladie de Milroy.

Observation

Nous rapportons le cas d'une femme âgée de 43 ans aux antécédents personnels et familiaux de lymphœdème bilatéral congénital des membres pelviens, admise en médecine interne pour exploration d'une pleurésie exsudative lymphocytaire, chez qui le diagnostic de la maladie de Milroy a été posé. Le traitement repose sur une physiothérapie décongestive.

Conclusion

La maladie de Milroy est un lymphœdème congénital familial rare d'expression polymorphe dont la pleurésie exsudative lymphocytaire peut constituer un des signes. Devant la découverte d'une maladie de Milroy, une enquête familiale et un pedigree s'impose.

Mots clés : Lymphœdème, Maladie de Milroy, pleurésie, Niger.

Summary

Introduction

Milroy's disease is a congenital primary lymphedema family with autosomal dominant inheritance due to mutation of VEGFR3 gene. Pleural effusion is rare in Milroy disease.

Observation

We report the case of Milroy disease in a 43-year aged woman with personal and family history of bilateral congenital lymphedema of the legs, admitted in internal medicine department for exudative pleural effusion exploration. Treatment is based on a decongestive physiotherapy.

Conclusion

Milroy's disease is a family congenital lymphedema with polymorphic expression. Lymphocytic exudative pleural effusion can be seen in this disease. In case of Milroy disease, family screening and pedigree is required.

Keywords: Lymphedema, Milroy disease, pleurisy, Niger.

Introduction

Le lymphœdème est caractérisé par l'accumulation interstitielle de lymphes responsable d'une augmentation de volume des tissus et d'un ensemble de modifications cutanées et sous cutanées d'un membre, du tronc, de la tête ou des organes génitaux externes [1].

Le lymphœdème constitutionnel ou primaire est la conséquence d'une insuffisance de drainage liée à une malformation constitutionnelle tronculaire du système lymphatique. Il peut être isolé, sporadique ou familial [1].

On distingue 3 types de lymphœdème primaire : congénital, précoce et tardif. La maladie de Milroy est un lymphœdème primaire congénital familial à transmission autosomique dominante. L'effusion pleurale est possible, mais rare dans le cadre d'une maladie de Milroy. Nous rapportons le cas d'une maladie de Milroy familiale associée à un épanchement pleural liquidien.

Observation

Une femme âgée de 43 ans nous a été adressée en médecine interne pour le complément d'exploration d'une pleurésie dans un contexte d'apyrexie. Cette patiente avait comme antécédents, un lymphœdème congénital bilatéral des deux membres pelviens et une pleurésie survenue un an auparavant. Son histoire familiale montrait qu'elle (Figure : III-7) était issue d'une famille dont neuf membres étaient atteints de lymphœdème à des degrés différents.

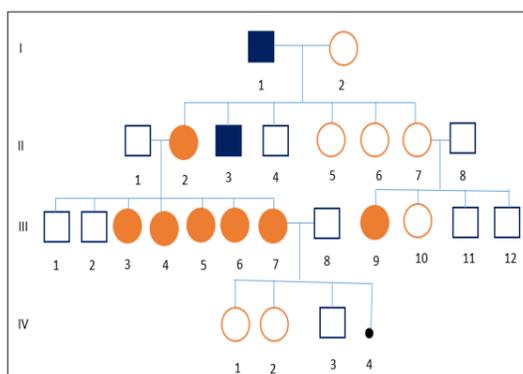


Figure : Arbre généalogique de la patiente suivie pour la maladie de Milroy

L'examen physique confirmait effectivement le lymphœdème supra-gonal atteignant les racines des membres (stade IIb) et le syndrome d'épanchement pleural liquidien. Par ailleurs, l'examen clinique ne révélait pas d'anomalies au niveau cutané-phanérien, cardiovasculaire, digestif et neurologique.

L'examen du liquide pleural révélait un liquide exsudatif avec un taux de protide à 37 g/l, lymphocytaire à 77% de 350 GB/mm³. La culture du liquide pleural sur milieux spécifiques était négative. L'examen anatomopathologique de la biopsie pleurale montrait un remaniement inflammatoire non spécifique. L'hémogramme était normal, Le syndrome inflammatoire biologique était peu marqué CRP à 12 mg/l et VS à 23 mm à la première heure. Les bilans immunologique (AAN, ANCA, Ac anti DNA natif, FR) et thyroïdien étaient sans particularité. La radiographie du thorax et la TDM thoracique confirmaient l'épanchement pleural liquidien sans atteinte parenchymateuse. La TDM abdominale ne révélait pas de processus tumoral. L'échographie cardiaque et l'échodoppler veineuse et artérielle des membres écartaient toute atteinte cardiaque, artérielle ou veineuse.

La prise en charge thérapeutique se résumait en une physiothérapie décongestive et des ponctions pleurales itératives.

Discussion

Le lymphœdème constitutionnel ou primaire est la conséquence d'une insuffisance de drainage liée à une malformation constitutionnelle tronculaire du système lymphatique [1]. Kinmonth a proposé de distinguer les lymphœdèmes primitifs congénitaux présents dès la naissance ou apparaissant avant l'âge de 2 ans, les lymphœdèmes

primitifs précoces apparaissant entre 2 et 35 ans et les lymphœdèmes primitifs tardifs apparaissant après 35 ans.

Les lymphœdèmes primitifs congénitaux représentent 6 à 12 % des lymphœdèmes primitifs et peuvent avoir une distribution familiale ou, le plus souvent, se présenter comme des cas sporadiques [2, 3]. Notre patiente avait des antécédents familiaux de lymphœdème et ce lymphœdème évoluait depuis sa naissance. Il s'agit donc d'un lymphœdème primaire congénital familial.

Les principales hypothèses diagnostiques évoquées devant ce **lymphœdème primaire familial** étaient les suivantes : syndrome lymphœdème-distichiasis, syndrome lymphœdème-hypotrichose-télangiectasies, lymphœdèmes généralisés congénitaux familiaux de Hennekam, lymphœdème primaire de Meige, syndrome des ongles jaunes et maladie de Milroy.

Le syndrome lymphœdème-distichiasis est lié à la mutation du gène FOXC2 sur le chromosome 16, transmis sur un mode autosomique dominant, défini sur l'association d'un lymphœdème primaire précoce et d'une distichiasis congénitale (double rangée de cils sur la face conjonctivale de la paupière), avec d'autres manifestations cliniques inconstantes [1, 4-6]. Ce syndrome ne correspond pas au cas de notre patiente dont le lymphœdème est congénital (et non précoce) et ne présente pas de distichiasis.

Le syndrome lymphœdème-hypotrichose-télangiectasies consécutif à l'inactivation du gène SOX 18 à transmission récessive ou autosomique dominante, extrêmement rare et associe un lymphœdème qui apparaît dans l'enfance, une hypotrichose congénitale progressive et des télangiectasies cutanées prédominantes sur les faces palmaires et plantaires des extrémités [1, 4, 5]. Ce syndrome est peu probable chez notre patiente qui a un lymphœdème congénital et ne présente ni cheveux rares ni télangiectasies.

Le syndrome de Hennekam est caractérisé par l'association d'un lymphœdème congénital, d'une lymphangiectasie intestinale, d'un déficit intellectuel et d'une dysmorphie faciale [1, 4-6]. Il s'agit d'un lymphœdème congénital généralisé et notre patiente ne présente aucune caractéristique de ce syndrome.

La maladie de Meige est le lymphœdème primaire le plus fréquent chez l'enfant et l'adulte jeune. Il apparaît à la puberté ou à l'âge adulte. Dans sa forme familiale dans 10% des cas environ, il est transmis selon un mode autosomique dominant, la pénétrance variable est estimée à 50%, sans prédominance de sexe. La mutation mise en évidence est sur le gène FOXC2, qui code pour un facteur de transcription assez ubiquitaire. Des anomalies associées sont possibles : épanchement pleural chyleux chronique, épanchement séreux parfois exsudatif, œdème laryngé, œdème facial, fente palatine [1, 4, 5, 7]. Notre patiente a un épanchement pleural retrouvé également dans cette maladie mais le lymphœdème associé n'est pas précoce.

Le syndrome des ongles jaunes associe des ongles jaunes, un lymphœdème et une atteinte respiratoire chronique avec des épanchements pleuraux récidivants (50%), des dilatations des bronches (45%), des sinusites chroniques (40%) ou des pneumopathies (20%). L'âge moyen d'apparition des symptômes est de 60 ans, mais des formes débutant chez l'adulte jeune ou l'enfant ont été décrites. Des cas familiaux ont été rapportés. Ce syndrome accompagne fréquemment des maladies auto-immunes (thyroïdite, arthrite rhumatoïde, connectivites), des déficits immunitaires, des pathologies tumorales et des troubles endocriniens [6, 8]. Chez notre patiente le lymphœdème est congénital et ne présente pas de dystrophies unguéales ou de pathologies satellites.

Notre patiente ne présentant pas les symptômes cardinaux des syndromes précités, la maladie de Milroy a été alors retenue.

La maladie de Milroy (ou lymphœdème de Nonne-Milroy) est de transmission autosomique dominante avec pénétrance incomplète, expressivité variable, les femmes sont plus souvent atteintes. Il s'agit d'une affection rare dont la fréquence est estimée à 1/6000 naissance. Elle est due à une mutation du gène VEGFR3 [9-12]. La localisation génique est en 5q34-5q35 induisant une hypoplasie ou une aplasie des

vaisseaux lymphatiques. D'autres anomalies lymphatiques peuvent être associées : dilatation des veines (23%), anomalies des ongles (10%), pleurésie bilatérale, pertes protidiques intestinales, hydrocèle, œdème scrotal récidivant, ascite chyleuse [1, 4-7]. Dans notre cas, il s'agit effectivement d'un lymphœdème primaire congénital familial sur trois générations, avec atteinte de neuf membres de la famille dont sept femmes. Les membres de cette famille sont affectés à des degrés divers, ce qui est conforme à une maladie à expressivité variable retrouvée dans la maladie de Milroy.

Dans les maladies autosomiques dominantes la transmission s'effectue sans saut de génération si la pénétrance est complète et une personne malade a un de ses deux parents atteints [13]. La patiente III-9 est malade alors que sa mère II-7 a un phénotype normal ce qui signifie que cette dernière est porteuse du gène muté mais ne fait pas la maladie du fait de la pénétrance incomplète décrite dans la maladie de Milroy. L'épanchement pleural liquidien est rare dans la maladie de Milroy et a tendance à apparaître entre 20 et 40 ans [4]. Cependant, la recherche étiologique négative de cette pleurésie à travers les bilans cliniques et paracliniques énoncés plus haut nous a permis de l'intégrer dans le cadre de la maladie de Milroy. Dans la maladie de Milroy, la pleurésie peut être chyleuse, séreuse exsudative mais la cellularité n'a pas été décrite. Dans notre cas il s'agit d'une pleurésie exsudative lymphocytaire.

La physiothérapie décongestive constitue aujourd'hui le traitement de référence du lymphœdème et repose sur quatre volets : drainages lymphatiques manuels, bandages multicouches peu élastiques, exercices musculaires sous bandages, soins cutanés et de pédicure [2, 7,14, 15]. Notre prise en charge a consisté à faire des séances de kinésithérapies par drainages lymphatiques manuels (DLM), la surélévation des membres en décubitus et les soins cutanés, associés à des ponctions itératives, drainage et kinésithérapie pleurales.

Conclusion

La maladie de Milroy est une affection congénitale familiale ou sporadique d'expression polymorphe dont le principal signe est le lymphœdème. Affection rare, cette maladie n'a pas été décrite en Afrique noire dans la littérature. Devant une maladie de Milroy, il est donc nécessaire comme dans toute maladie génétique de toujours mener une enquête familiale et un arbre généalogique pour ne pas méconnaître une forme familiale.

REFERENCES

- 1- Quéré I. Le lymphœdème constitutionnel ou primaire. *Traité de médecine vasculaire*. Elsevier Mason Ed., Paris, 2011.
- 2- Boursier V, Vignes S. Lymphœdèmes. *EMC-Médecine* 2004; 1 :365-372.
- 3- Vignes S. Lymphœdèmes primitifs et secondaires de l'adulte. *EMC-Cardiologie angéologie* 2004 ; 1 :223-236.
- 4- Kitsiou-tzeli S, Vrettou C. Milroy's primary congenital lymphedema in a male infant and review of the literature. *In vivo*. 2010 ; 24: 309-314.
- 5- Vaillant L, Tauveron V. Lymphœdèmes primaires des membres. *Presse médicale*. 2010 ; 39 (12) : 1279-1286.
- 6- Khen-dunlop N, Amiel J. Pathologies énigmatiques des lymphatiques comportant une atteinte pulmonaire. *Revue de pneumologie clinique*. 2013 ; 69 : 260-264.
- 7- Bleina M, Martin L. Lymphœdème primaire de l'enfant. *Annales de dermatologie et de vénéréologie*. 2012 ; 139 :744-750.
- 8- Noël-Savina E, Paleiron. Découverte d'un syndrome des ongles jaunes lors d'une insuffisance thyroïdienne majeure. *Revue de Pneumologie clinique*. 2012 ; 68 :315-317.
- 9- Quéré I, Coupé M, Soulier-Sotto V, Evrard-Bras M, Laroche JP, Janbon C. La génétique du lymphœdème : de la maladie de Milroy aux applications en cancérologie. *Revue de médecine interne*. 2002 ; 23 suppl 3 : 379-387.
- 10- Nguyen H-L, L M Boon, M Vikkula. Genetics of vascular malformations. *Seminars in Pediatric Surgery*. 2014 ; 23 (4) : 221-226.
- 11- Brice G, Child AH. Milroy disease and the VEGFR-3 mutation phenotype. *J Med Genet*. 2005;42:98-102.
- 12- Mendola A, Schlögel MJ. Mutations in the VEGFR3 signaling pathway explain 36% of Familial Lymphedema. *Mol Syndromol*. 2013;4:257-266.
- 13- OrphaSchool. Transmission des maladies génétiques. [Http://www.orpha.net/orphaschool/learn1.htm](http://www.orpha.net/orphaschool/learn1.htm).
- 14- Vignes S, Priollet P. Lymphologie 2002 : du diagnostic au traitement des lymphoedeme. *Revue de médecine interne*. 2002 ; 23 :436-41.
- 15- Ferrandez J-C, Theys S, Bouchet J-Y. Drainage manuel Kinésithérapie, *La Revue*. 2011; 115-116 : 41-47.