

# Vasculite granulomateuse nécrosante pulmonaire : une manifestation extra-intestinale de la rectocolite ulcéro-hémorragique ou une maladie de Wegener isolée ?

## *Pulmonary granulomatous necrotizing vasculitis : an extra-intestinal manifestation of ulcerative colitis or Wegener's granulomatosis ?*

**A. Ouazzani<sup>1</sup>, Y. Sokolow<sup>1</sup>, M. Hanebaly<sup>1</sup>, B. Rondelet<sup>1</sup>, M. Ruiz Patino<sup>1</sup>, M. Remmelink<sup>2</sup>, D. Jacobovitz<sup>3</sup>, M. Cappello<sup>1</sup> et E. Cogan<sup>4</sup>**

Services <sup>1</sup>de Chirurgie Thoracique, <sup>2</sup>d'Anatomopathologie, <sup>4</sup>de Médecine Interne, Hôpital Erasme, <sup>3</sup>Service d'Anatomopathologie, CHIREC, Hôpital de Braine-l'Alleud/Waterloo

### RESUME

*Les manifestations pulmonaires associées à la rectocolite ulcéro-hémorragique (RCUH) ainsi que les manifestations digestives d'une granulomateuse de Wegener pulmonaire sont rares.*

*Nous rapportons le cas de nodules pulmonaires hypermétaboliques objectivés, à l'examen par tomographie par émission de positrons, dans un contexte de douleurs thoraciques diffuses chez un homme de 17 ans aux antécédents de RCUH en rémission. Une biopsie pulmonaire révèle la présence d'une vasculite granulomateuse nécrosante.*

*Dans ce travail, nous attirons l'attention des cliniciens sur l'association entre nodules pulmonaires et RCUH et nous discutons la possibilité d'un syndrome de chevauchement associant RCUH et maladie de Wegener.*

*Rev Med Brux 2011 ; 32 : 93-7*

### ABSTRACT

*Respiratory symptoms are rare manifestations of ulcerative colitis as well as intestinal manifestations in Wegener granulomatosis.*

*We report the case of a 17-year old man previously diagnosed as having ulcerative colitis who presented with diffuse thoracic pain. Hypermetabolic pulmonary nodules were discovered at the positron emission tomographic scan. Necrotizing granulomatous vasculitis was demonstrated at lung biopsy*

*In this paper, we describe the association between pulmonary nodules and ulcerative colitis and we discuss the possibility of an overlap syndrome between ulcerative colitis and Wegener granulomatosis.*

*Rev Med Brux 2011 ; 32 : 93-7*

*Key words : ulcerative colitis, Wegener granulomatosis, nodules, overlap syndrome*

### INTRODUCTION

Les manifestations extra-intestinales des entérocolites inflammatoires sont fréquentes. Leur incidence varie entre 21 et 41 %<sup>1</sup>. Il s'agit le plus souvent de manifestations oculaires, ostéo-articulaires, cutanées et hépatobiliaires<sup>2</sup> qui sont moins fréquentes en cas de rectocolite ulcéro-hémorragique (RCUH)

qu'en cas de maladie de Crohn<sup>1</sup>. Les manifestations extra-intestinales respiratoires sont plus rarement rapportées comme associées à la RCUH.

Dans ce travail, nous rapportons le cas d'un patient de 17 ans présentant une vasculite granulomateuse nécrosante pulmonaire survenant dans le contexte d'une RCUH en rémission. L'hypothèse d'un

syndrome de chevauchement associant RCUH et maladie de Wegener est discutée de même que le traitement.

## OBSERVATION CLINIQUE

Un homme de 17 ans, non fumeur, allergique aux pollens et poils d'animaux, se présente à la consultation de pneumologie en octobre 2008, pour dyspnée à l'effort et douleurs latéro-thoraciques droites depuis trois semaines. Quelques années auparavant, le patient a présenté des douleurs abdominales associées à des diarrhées. La mise au point (colonoscopie totale) a révélé la présence de lésions histologiquement compatibles avec une RCUH (les biopsies coliques ont été revues par deux anatomopathologistes de différentes institutions). Suite à l'administration de méthalazine, le patient est en rémission actuellement.

Apyrétique, le patient a un examen clinique normal. On objective une C-réactive protéine à 6,9 mg/dl (< 1), une leucocytose à  $9,3 \cdot 10^3/\text{mm}^3$  (4,2-11,4), une lymphocytose à  $1,31 \cdot 10^3/\text{mm}^3$  (1,34-3,95) et une éosinophilie à  $0,86 \cdot 10^3/\text{mm}^3$  (0,03-0,54). Toutes les sérologies virales sont négatives. Le taux sérique d'angiotensine convertase est normal. Le facteur anti-nucléaire est négatif. La recherche par immunofluorescence des anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles (ANCA) révèle la présence d'ANCA de type périnucléaire (pANCA) à un taux de 1/40 ; par contre, les anticorps anti-protéinase 3 et anti-myéloperoxydase sont négatifs. Les épreuves fonctionnelles respiratoires objectivent l'association d'un trouble ventilatoire restrictif à une réduction de la capacité de transfert du monoxyde de carbone. La tomographie par émission de positrons (TEP) thoracique, en fenêtre parenchymateuse, identifie quatre nodules solides au niveau des deux champs pulmonaires (figure 1). Afin d'orienter le diagnostic et de connaître le comportement métabolique de ces lésions tumorales, une tomographie par émission de positrons (TEP) du corps entier est réalisée (figure 2). Ces nodules sont hyper-métaboliques. Une lésion tumorale en regard du creux axillaire droit est mise en évidence (figure 3) lors de l'admission pour biopsie pulmonaire. En novembre 2008, un nodule du lobe supérieur droit, prélevé par thoracoscopie, révèle la présence d'une masse cavitaire bien délimitée de 27 mm de grand axe, d'aspect chamois à rosé. La masse est bien limitée par une zone de fibrose et à la tranche de section, on note du matériel nécrotico-hémorragique.

Microscopiquement, la lésion intra-parenchymateuse est bien délimitée et non encapsulée, entourée d'une palissade histiocyttaire et à centre nécrotique. L'infiltrat inflammatoire est constitué de polynucléaires neutrophiles et éosinophiles. Des lésions de vasculite sont objectivées (figure 4). A noter, l'absence de tout signe de malignité et l'absence de germes pathogènes.

Sur base des données cliniques et de l'évaluation anatomopathologique, le diagnostic retenu est celui

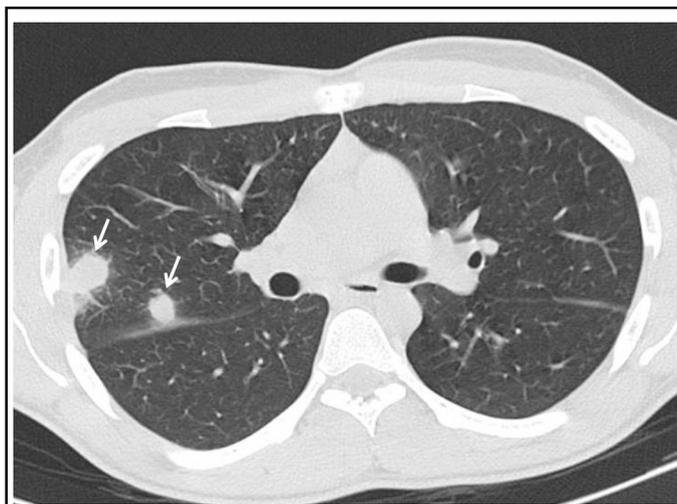


Figure 1 : TDM thoracique : visualisation de deux nodules solides de 13 et 19 mm au niveau du lobe supérieur droit (flèches).

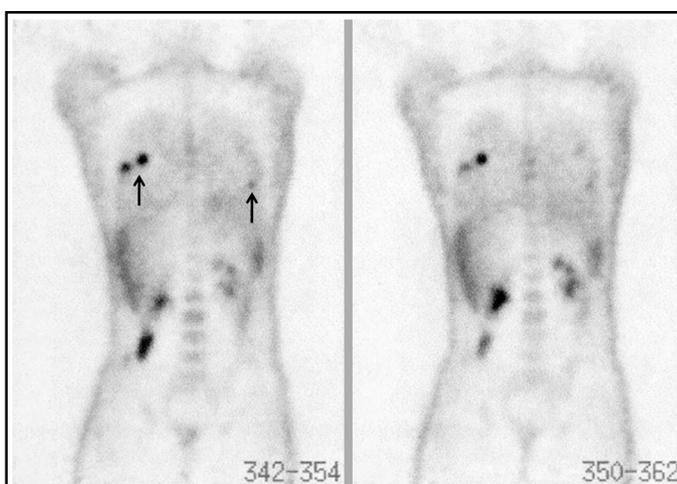


Figure 2 : TEP du corps entier : les nodules pulmonaires sont hypermétaboliques (flèches).

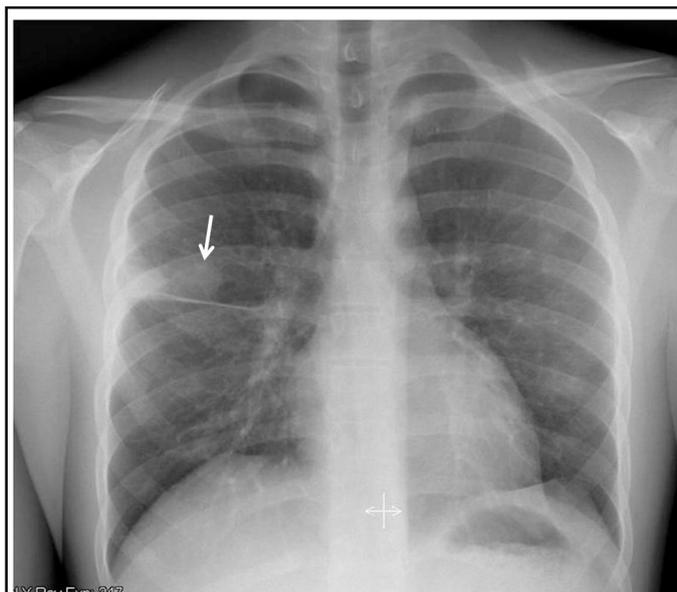
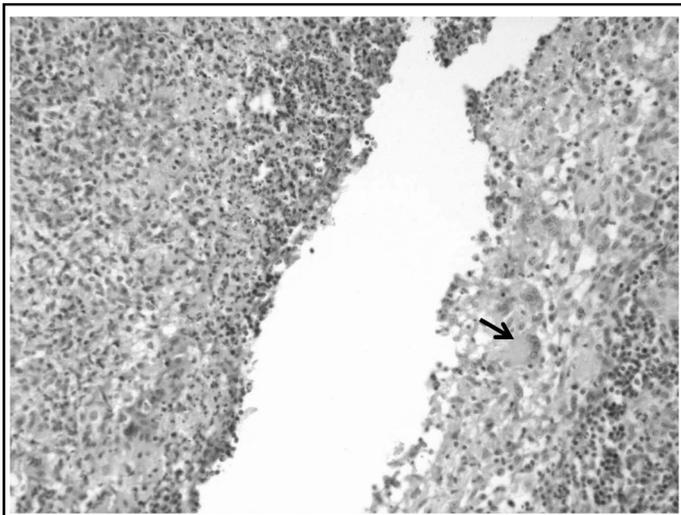


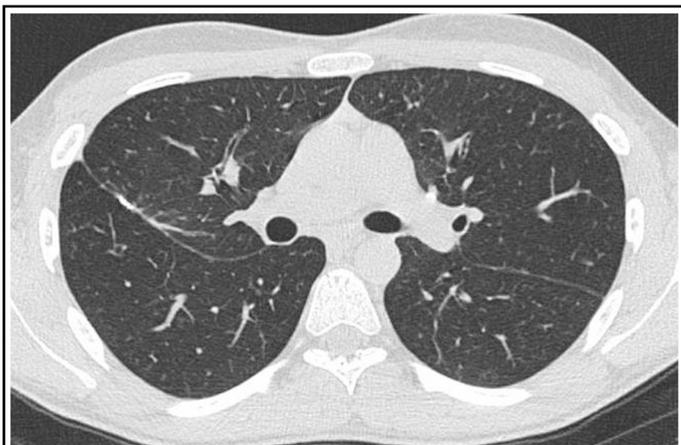
Figure 3 : Radiographie de thorax préopératoire : présence d'une masse tumorale pulmonaire en regard du creux axillaire droit (flèche).

d'une vasculite granulomateuse nécrosante pulmonaire associée à la présence de pANCA.

Malgré un traitement par hydroxychloroquine (2 x 200 mg/j) débuté dans les suites de l'intervention, le patient présente, deux mois plus tard, une récurrence de douleurs thoraciques. La biologie est caractérisée par un syndrome inflammatoire alors que la recherche de pANCA est cette fois négative. La TDM thoracique montre l'augmentation de la taille des nodules connus et l'apparition de nouvelles lésions dans les deux champs pulmonaires. L'administration d'hydroxychloroquine est suspendue et un traitement immunosuppresseur comprenant glucocorticoïdes (méthylprednisolone 0,8 mg/kg/jour) et méthotrexate (0,3 mg/kg/semaine) est entrepris. L'amélioration clinique, biologique et radiologique est rapide et un contrôle de TDM thoracique est normal après deux mois de traitement (figure 5).



**Figure 4 :** Présence de cellules géantes multinucléées (flèche) et de nombreux polynucléaires éosinophiles en péri-vasculaire.



**Figure 5 :** TDM thoracique de contrôle : disparition des nodules pulmonaires bilatéralement.

## DISCUSSION

De nombreuses lésions du tractus respiratoire sont décrites en association avec la RCUH (sténose trachéale, trachéo-bronchite, bronchite oblitérante,

bronchiectasie, nodule pulmonaire nécrobiotique et fibrose pulmonaire)<sup>3-7</sup>. Les plus fréquemment retrouvées sont la bronchite chronique et les bronchiectasies<sup>4,7</sup>. Ces deux affections se manifestent de différentes manières. La toux, une bronchorrhée muco-purulente survenant en dehors de tout contexte de tabagisme et/ou affection pulmonaire connue, et des expectorations continues (par opposition à leur caractère matinal chez le patient tabagique). La symptomatologie respiratoire est connue pour s'aggraver lors des poussées de rectocolite<sup>4,7</sup>. Parmi les hypothèses expliquant la survenue de manifestations extra-intestinales pulmonaires, la théorie des "antigènes partagés" paraît être la plus plausible<sup>8</sup>. En effet, le poumon et le tractus gastro-intestinal dérivent du même tissu embryonnaire. La présence d'une similitude antigénique explique l'association lésionnelle colo-pulmonaire. Cette hypothèse est appuyée par deux constatations :

- Apparition ou exacerbation des manifestations pulmonaires après colectomie pour RCUH réfractaire au traitement médical ou colon toxique. Dans ces cas, la réponse immunitaire se dirige plus spécifiquement contre les antigènes du tractus respiratoire<sup>9</sup>.
- Description de la protéine colique P40, co-exprimée par les cellules épithéliales non pigmentées des yeux et les chondrocytes<sup>10</sup> : les manifestations oculaires, bronchiques et articulaires liées à la RCUH pourraient trouver là une explication.

Ces manifestations extra-intestinales pulmonaires associées à la RCUH sont probablement sous-estimées. En effet, dans la série de Dierkes<sup>11</sup>, 21 % des patients présentant une RCUH avaient un trouble respiratoire obstructif et/ou restrictif, alors que la radiographie de thorax ne montrait aucune image suggestive de pathologie pulmonaire interstitielle, nodules pulmonaires ou pleurésie. Pour Godet *et al.*<sup>12</sup>, 55 % des patients ayant une RCUH en rémission avaient des anomalies respiratoires aux épreuves fonctionnelles.

Si les manifestations pulmonaires sont le plus souvent associées aux exacerbations digestives, elles peuvent parfois précéder toute symptomatologie colique ou survenir lors de la rémission de la RCUH<sup>7,13</sup>.

La survenue de nodules pulmonaires comme manifestation extra-intestinale de la rectocolite ulcéro-hémorragique est rarement rapportée<sup>13-15</sup>. L'aspect histologique est variable, mais le plus souvent de nature nécrobiotique<sup>13</sup>. Les cas de vasculite pulmonaire avec ou sans granulomatose sont plus exceptionnels<sup>16-20</sup> et dans certains cas, la possibilité d'une forme limitée de granulomatose de Wegener associée à une RCUH a été évoquée<sup>18</sup> comme dans le cas présent.

Plusieurs diagnostics doivent être évoqués devant toute image de nodule pulmonaire chez un patient présentant une RCUH tels qu'abcès, tuberculose, autre infection opportuniste associée à une immunodépression liée au traitement, granulomatose de Wegener et éventuellement toxicité pulmonaire liée

à la méسالazine<sup>22-24</sup>. La toxicité pulmonaire liée à la sulphasalazine ou méسالazine est réversible à l'arrêt de ces médicaments et ne peut être évoquée dans notre observation. Le cas échéant, l'origine médicamenteuse peut être confirmée par des tests *in vitro*<sup>21,23,25</sup>.

Dans notre observation, la survenue de nodules pulmonaires caractérisés par une vasculite granulomateuse doit faire évoquer la possibilité d'une maladie de Wegener dont la première expression aurait été digestive, remettant en question le diagnostic initial de RCUH.

Considérée comme épargnant le tube digestif, la granulomatosе de Wegener affecte le tractus digestif chez environ 39 % des patients<sup>26</sup>. Ceci se manifeste habituellement par des complications d'ulcérations muqueuses (ulcère perforé) ou comme une entérocolite inflammatoire<sup>27,28</sup>. Sur les fragments de biopsies intestinales, l'aspect de vasculite granulomateuse intramurale est typique<sup>29</sup> de la granulomatosе de Wegener contrairement aux entérocolites inflammatoires. Chez notre patient, l'examen microscopique des prélèvements biopsiques réalisés lors du diagnostic de RCUH a été revu et confirme le diagnostic de RCUH sans élément suggestif d'une granulomatosе de Wegener.

La recherche d'ANCA est pertinente tant en cas de suspicion de granulomatosе de Wegener que de RCUH. Les ANCA sont exprimés chez plus de 90 % des patients avec une granulomatosе de Wegener active. Parmi ces patients, environ 90 % présentent des ANCA dont l'aspect en immunofluorescence est cytoplasmique (cANCA) et dont l'identification révèle des anticorps anti-protéinase 3 (PR3)<sup>30</sup>. La recherche d'ANCA est positive chez la majorité des patients atteints de RCUH ; chez environ 80 % d'entre eux, il s'agit d'ANCA de type périnucléaire (pANCA)<sup>31-33</sup>. L'incidence d'anticorps anti-PR3 dans la RCUH est très faible ; il s'agit parfois d'ANCA pour lesquels l'anticorps spécifique responsable demeure inconnu<sup>23</sup>. Chez notre patient, il s'agit de pANCA non identifiés.

Les nodules pulmonaires associés à la RCUH peuvent correspondre à une diversité d'images histologiques : nodule nécrobiotique, infiltration lymphoïde non granulomateuse, bronchiolite oblitérante organisée en pneumonie et granulome épithéloïde non caséeux<sup>13</sup>. De plus, comme rapporté par plusieurs auteurs, différents types de nodules co-existent chez le même patient à différents moments d'évolution d'une entérocolite inflammatoire<sup>13</sup>.

Sur base des données biologiques, histologiques et des données de la littérature, notre observation correspond le plus probablement à une vasculite granulomateuse nécrosante pulmonaire associée à une RCUH, bien que nous ne puissions exclure une maladie de Wegener associée à une RCUH en rémission.

Classiquement, les lésions nodulaires

pulmonaires associées à la RCUH, quel qu'en soit le type histologique, répondent favorablement à la corticothérapie (par voie orale ou systémique), avec disparition des symptômes et des signes cliniques et radiologiques<sup>14,15</sup>.

L'éventualité d'une forme limitée de maladie de Wegener impose cependant l'administration d'un agent immunosuppresseur associé à la corticothérapie. Compte tenu de l'âge du patient, des effets secondaires potentiels du cyclophosphamide, et de l'absence d'atteinte rénale, le choix de l'immunosuppresseur s'est porté sur le méthotrexate dont l'administration est recommandée tant dans la granulomatosе de Wegener que dans la rectocolite ulcéro-hémorragique.

## CONCLUSIONS

L'apparition de manifestations pulmonaires chez des patients porteurs d'entérocolites inflammatoires est une association lésionnelle à laquelle le clinicien doit être attentif. Dans ce cadre, et devant des nodules pulmonaires, la maladie de Wegener reste le principal diagnostic différentiel à évoquer, en tenant compte d'un possible syndrome de chevauchement entre granulomatosе de Wegener et rectocolite ulcéro-hémorragique. Bien que le diagnostic final reste spéculatif, le traitement doit faire appel à une association de glucocorticoïdes et d'un agent immunosuppresseur.

## BIBLIOGRAPHIE

1. Veloso F, Carvalho J, Magro F : Immune-related manifestations of inflammatory bowel disease : a prospective study of 792 patients. *J Clin Gastroenterol* 1996 ; 23 : 29-34
2. Ardizzone S, Sarzi Puttini P, Cassinotti A, Bianchi Porro G : Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease. *Dig Liver Dis* 2008 ; 40S : S253-9
3. Mahadeva R, Walsh G, Flower CDR, Shneerson JM : Clinical and radiological characteristics of lung disease in inflammatory bowel disease. *Eur Respir J* 2000 ; 15 : 41-8
4. Camus Ph, Fur A, Gonzalez G, Jeannin L : Les manifestations respiratoires de la rectocolite hémorragique. *Rev Med Interne* 1989 ; 10 : 96-100
5. Camus Ph, Colby TV : The lung in inflammatory bowel disease. *Eur Respir J* 2000 ; 15 : 5-10
6. Wilcox P, Miller R, Miller G *et al.* : Airway involvement in ulcerative colitis. *Chest* 1967 ; 92 : 18-22
7. Vennera MC, Picado C : Pulmonary manifestations of inflammatory bowel disease. *Arch Bronconeumol* 2005 ; 41 : 93-8
8. Kinneab WB, Higenbottam T : Pulmonary manifestations of inflammatory bowel disease. *Intern Med for the Specialist* 1983 ; 4 : 104-11
9. Higenbottam T, Cochrane GM, Clark TJH, Turner D, Millis R, Seymour W : Bronchial disease in ulcerative colitis. *Thorax* 1980 ; 35 : 581-5
10. Bhagat S, Das K : A shared and unique peptide in the human colon, eye, and joint detected by a monoclonal antibody. *Gastroenterology* 1994 ; 107 : 103-8

11. Dierkes-Globisch A, Mohr HH : Pulmonary function abnormalities in respiratory asymptomatic patients with inflammatory bowel disease. *Eur J Intern Med* 2002 ; 13 : 385-8
12. Godet PG, Cowie R, Woodmann RC, Sutherland LR : Pulmonary function abnormalities in patients with ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 1997 ; 92 : 1154-7
13. Nguyen T, Shepela C, Patnaik M, Jessurun J : Pulmonary nodules as an extra-intestinal manifestation of inflammatory bowel disease : a case series and review of the literature. *Dig Dis Sci* 2009 ; 54 : 1135-40
14. Stebbing J, Askin F, Fishman E *et al.* : Pulmonary manifestations of ulcerative colitis mimicking Wegener's granulomatosis. *J Rheumatol* 1999 ; 26 : 1617-21
15. Camus Ph, Plard F, Ashcroft T, Gal AA, Colby TV : The lung in inflammatory bowel disease. *Medicine (Baltimore)* 1993 ; 72 : 151-83
16. Collins WJ, Bending DW, Taylor WF : Pulmonary vasculitis complicating childhood ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1979 ; 77 : 1091-3
17. Isenberg JI, Goldstein H, Korn AR, Ozeran RS, Rosan V : Pulmonary vasculitis : an uncommon complication of ulcerative colitis. *N Engl J Med* 1986 ; 279 : 1376-7
18. Kedziora JA, Wolff M, Chang J : Limited form of Wegener's granulomatosis in ulcerative colitis. *Am J Roentgenol* 1975 ; 125 : 127-33
19. Sargent D, Sessions JT, Fairman RP : Pulmonary vasculitis complicating ulcerative colitis. *South Med J* 1985 ; 78 : 624-5
20. Forrest JAH, Shearman DJC : Pulmonary vasculitis and ulcerative colitis. *Dig Dis Sci* 1975 ; 20 : 482-6
21. Salerno SM, Ormseth EJ, Roth BJ, Meyer CA, Christensen ED, Dillard ED : Sulfasalazine pulmonary toxicity in ulcerative colitis mimicking clinical features of Wegener's granulomatosis. *Chest* 1996 ; 110 : 556-9
22. Deutsch DE, Olson AD, Kraker S, Dickinson CJ : Overwhelming varicella pneumonia in a patient with Crohn's disease treated with 6-mercaptopurine. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1995 ; 20 : 351-3
23. Kasuga A, Mandai Y, Katsuno T, Sato T, Yamaguchi T, Yokosuka O : Pulmonary complications resembling Wegener's granulomatosis in ulcerative colitis with elevated proteinase-3 anti-neutrophil cytoplasmic antibody. *Inter Med* 2008 ; 47 : 1211-4
24. Saxon A, Shanahan F, Landers C, Ganz T, Targan S : A distinct subset of antineutrophil cytoplasmic antibodies is associated with inflammatory bowel disease. *J Allergy Clin Immunol* 1990 ; 86 : 202-10
25. Storch I, Sachar D, Katz S : Pulmonary manifestations of inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2003 ; 9 : 104-15
26. Sokol RT, Farrell MK, McAdams AJ : An unusual presentation of Wegener's granulomatosis mimicking inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 1984 ; 87 : 426-32
27. Tokud M, Kurata N, Daikuhara H *et al.* : Small intestinal perforation in Wegener's granulomatosis. *J Rheumatol* 1989 ; 16 : 547-9
28. Spiera RF, Filippa DA, Bains MS, Paget SA : Esophageal involvement in Wegener's granulomatosis. *Arthritis Rheum* 1994 ; 37 : 1404-7
29. Lie JT : Gastrointestinal vasculitis and vasculitis associated with gastrointestinal diseases. *Cardiovasc Pathol* 1998 ; 7 : 109-18
30. Specks U, Homburger HA : Anti-neutrophil cytoplasmic antibodies. *Mayo Clin Proc* 1994 ; 69 : 1197-8
31. Dubinsky MC, Ofman JJ, Urman M, Targan SR, Seidman EG : Clinical utility of serodiagnostic testing in suspected pediatric inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2001 ; 96 : 758-65
32. Targan SR : The utility of ANCA and ASCA in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 1999 ; 5 : 61-3
33. Ellerbroek PM, Pool MO, Ridwan BU *et al.* : Neutrophil cytoplasmic antibodies (p-ANCA) in ulcerative colitis. *J Clin Pathol* 1994 ; 47 : 257-62
34. Butland RJA, Cole P, Citron KM, Turner-Warwick M : Chronic bronchial suppuration and inflammatory bowel disease. *Q J Med* 1981 ; 50 : 63-75

## Remerciements

Nous tenons à remercier les Drs T. Manderlier et P. Wulleman pour leur participation à la prise en charge diagnostique et thérapeutique de ce patient.

### Correspondance et tirés à part :

A. OUZZANI  
 Hôpital Erasme  
 Service de Chirurgie  
 Route de Lennik 808  
 1070 Bruxelles  
 E-mail : aouazzan@ulb.ac.be

Travail reçu le 19 mai 2010 ; accepté dans sa version définitive le 13 janvier 2011.