

SYNDROME DE DEMONS-MEIGS SECONDAIRE À UNE TUMEUR DE BRENNER

PRÉSENTATION D'UN CAS CLINIQUE ET REVUE DE LA LITTÉRATURE

COVELIERS A (1), GRAAS MP (2), WEERTS J (3), BLÉTARD N (4), FOCAN C (5)

RÉSUMÉ : Les auteurs rapportent le cas d'une patiente de 65 ans admise pour un syndrome de Demons-Meigs caractérisé par une dyspnée sur épanchement pleural transsudatif, une masse ovarienne unilatérale volumineuse et de l'ascite. La résection complète de la masse tumorale permettra le diagnostic de tumeur de Brenner de l'ovaire droit et sera soldée par la disparition de tout signe clinique et, *a priori*, la guérison de la patiente. La tumeur de Brenner est une affection ovarienne rare et généralement bénigne. Les signes cliniques sont généralement peu spécifiques : douleurs ou pesanteurs pelviennes, métrorragies ou encore une irrégularité du cycle menstruel peuvent être observées. La tumeur de Brenner peut, exceptionnellement, s'inscrire dans un syndrome de Demons-Meigs. Ce syndrome, associant une ou plusieurs tumeurs bénignes de l'appareil génital féminin à un épanchement pleural et péritonéal, peut donner un tableau clinique plus riche, mais aussi plus alarmant. Le pronostic, avec la régression de la symptomatologie, est cependant excellent après exérèse chirurgicale de la tumeur.

MOTS-CLÉS : Tumeur de Brenner - Syndrome Demons-Meigs - Ovaire - CA125 - Epanchement

DEMONS-MEIGS SYNDROME SECONDARY TO AN OVARIAN BRENNER TUMOUR.

CASE REPORT AND LITERATURE SURVEY

SUMMARY : A 65-year old woman presents with a Demons-Meigs syndrome characterized by dyspnea resulting from a transudative pleural effusion, an important unilateral right ovarian mass and ascites. The diagnosis of a Brenner type histology was obtained after complete surgical removal of ovarian tumor. After discharge the patient entered in a sustained complete response and thus potential cure. Brenner tumor is a rare and often benign ovarian affection. The clinical signs aren't generally much specific: pelvic pain or heaviness, metrorrhagia and menstrual irregularity may be observed. Brenner tumor may exceptionally induce a Demons-Meigs's syndrome. This syndrome associates one or more benign tumors of the female reproductive tract with pleural and peritoneal effusions. This could depict a rich but disturbing clinical picture. The prognosis and the regression of the symptomatology are nevertheless excellent after tumor surgical resection.

KEYWORDS : Brenner tumor - Demons-Meigs Syndrome - Ovary - CA125 - Effusion

INTRODUCTION

La tumeur de Brenner est une affection ovarienne rare, généralement bénigne dont les signes cliniques sont peu spécifiques. Son diagnostic histologique n'est pas toujours facile à poser, notamment en raison de sa forte ressemblance avec le carcinome urothélial. Les tumeurs gynécologiques peuvent parfois s'inscrire dans un syndrome de Demons-Meigs, ou parfois pseudo-syndrome de Demons, associant alors un épanchement pleural et péritonéal. Il n'y a, à l'heure actuelle, pas encore d'explication claire sur la physiopathologie de ces épanchements. Nous rapportons ici le cas très rare d'une patiente qui a présenté une tumeur de Brenner s'étant initialement manifestée par une dyspnée d'apparition subaiguë.

CAS CLINIQUE

Mme R.B, âgée de 65 ans, est admise aux services d'urgence le 2 décembre 2016 en raison d'une dyspnée progressive évoluant depuis trois semaines. Son seul antécédent est une bronchopathie pulmonaire chronique obstructive dans un contexte tabagique estimé à 60 paquets-année. La patiente présente, dès lors, une toux depuis de nombreuses années. En dehors d'une pression artérielle à 170/90 mmHg, les paramètres de la patiente sont dans les normes. A l'examen clinique, les examens cardiologique et neurologique sont normaux. Par contre, l'examen des poumons met en évidence une absence de murmure vésiculaire ainsi qu'une abolition du fremitus vocal dans la moitié inférieure du champ pulmonaire droit. La percussion révèle une matité franche du thorax droit. A l'examen abdominal, on palpe une masse indolore en région sus-pubienne et en fosse iliaque droite. Le reste de l'abdomen est souple et tympanique. Il n'y a pas de point costo-musculaire.

La radiographie du thorax montre un volumineux épanchement pleural droit (Figure 1) dont 250 millilitres de liquide citrin sont prélevés et envoyés en anatomopathologie. Une pleuroscopie exploratrice est programmée le jour même,

(1) Etudiant en Médecine; 4^{ème} Master, (2) Chef de Service, (5) Collaborateur scientifique, Maître de Stages émérite. Service d'Onco-Hématologie, CHC de Liège, Belgique.

(3) Chirurgien, Maître de Stages. Service de Chirurgie abdominale, CHC de Liège, Belgique.

(4) Médecin spécialiste. Service d'Anatomo-Pathologie, CHC de Liège, Belgique.

avec mise en place d'un drain thoracique et réalisation d'une biopsie. L'analyse se révélera peu contributive. Au niveau du lobe inférieur droit, on retrouve une pleurésie chronique avec hyperplasie mésothéliale bénigne. Un état inflammatoire aspécifique de la plèvre pariétale est décrit et le liquide de ponction se révèle acellulaire et de type transsudatif. On y retrouve effectivement, en faveur d'un transsudat, un rapport des lactates déshydrogénases (LDH) pleurales sur les LDH sériques à 0,41 ainsi que des leucocytes à 150/mm³. En revanche, les protéines pleurales sont à 0,41 g/l et le rapport protéines pleurales/protéines sériques est de 0,67. Ceci pourrait s'expliquer par une hémorragie modérée survenue lors de la ponction dont l'analyse montre 630 globules rouges par millimètre cube.

Lors de l'admission, la patiente a aussi bénéficié d'un scanner thoraco-abdominal précisant l'épanchement pleural (Figure 2) et mettant en évidence une masse pelvienne droite à rehaussement hétérogène, de 15 cm de grand axe, d'origine indéterminée. L'imagerie de profil rend la masse distincte de l'utérus (Figure 3). De l'ascite en faible quantité est présente au niveau de tous les récessus (Figure 4). En l'absence de données anatomopathologiques, une laparotomie exploratrice avec exérèse de la masse pelvienne est programmée huit jours tard. On y trouve une volumineuse masse ovarienne droite et une hystérectomie radicale est effectuée.

L'analyse de la pièce opératoire dévoile une tumeur de Brenner entreprenant tout l'ovaire droit. Il s'agit d'une lésion bien délimitée et constituée d'un stroma fibro-hyalinisé, dense, paucicellulaire, dans lequel on observe des bourgeons de cellules épithéliales de petites tailles, peu pléomorphes, aux noyaux ovoïdes, rainurés et souvent nucléolés. On ne relève aucune image d'activité mitotique ni de nécrose. Certains amas semblent présenter des concrétions éosinophiles amorphes (Figures 5, 6). A l'examen immunohistochimique, où l'expression de GATA3 et de l'Inhibine sont recherchés, seul le GATA3 est exprimé (Figure 7). Les trompes et le col utérin sont sans particularité. L'utérus présente de petits léiomyomes utérins bénins millimétriques.

Durant cette période, la biologie n'a montré aucune anomalie, si ce n'est une CRP à 54 mg/l (Norme <= 5 mg/l) et un CA125 à 195 kU/l (Norme : <= 30 kU/l).

La patiente est revue trois semaines plus tard. Elle n'a plus de plainte mais le CA125 est augmenté à 280 kU/l. Une révision des prélèvements histologiques est alors demandée ainsi qu'un suivi de la biologie. Le mois suivant, le CA125 est

diminué à 49 kU/l et les anatomopathologistes confirment la bénignité des prélèvements. Un suivi radiologique à 6 mois se montrera négatif tandis que le Ca125 se normalisera. Son taux reste bas (19 kU/l) en date du 20 juin 2018, soit 1,5 an après l'admission urgente.

DISCUSSION

1. TUMEUR DE BRENNER

La tumeur de Brenner est une affection rare représentant 1,4 à 2,6 % des tumeurs ovariennes selon les sources (1-3). Elle a été décrite pour la première fois par MacNaughton-Jones en 1898 (1), puis par Brenner en 1907 qui l'avait comparée au follicule de De Graaf en raison de sa forte ressemblance avec les nids épithéliaux, suspectant ainsi une origine à partir des cellules de la granulosa (2). En 1932, Meyer avait permis de différencier ce type de tumeur qu'il avait baptisé «tumeur de Brenner» des tumeurs de la granulosa (cité dans 4). Dans 7 % des cas, on retrouve une atteinte bilatérale des ovaires.

Les lésions sont, dans la majorité des cas, bénignes, avec seulement 2 à 5 % de tumeurs malignes (5, 6). Ces tumeurs surviennent, le plus souvent, après la ménopause, entre 40 et 55 ans; l'âge de survenue des tumeurs de Brenner malignes est, en moyenne, 5 à 10 ans plus élevé (5, 6).

Les symptômes sont principalement des douleurs ou pesanteurs pelviennes. Viennent ensuite les métrorragies, saignements post-ménopause et troubles menstruels. Plus rarement, de l'ascite, voire un épanchement pleural, peut accompagner cette symptomatologie (3, 5, 6).

La tumeur de Brenner est caractérisée par la présence de cellules de type transitionnel au sein d'un stroma fibromateux. L'histogénèse n'est pas encore claire. Néanmoins certaines études dont celle de Kuhn et coll. (9), suggèrent, après étude morphologique et immunohistochimique approfondie, une métaplasie transitionnelle de la séreuse en surface des ovaires et du tissu para-tubaire pouvant s'invaginer pour former des nids cellulaires, nommés îlots de Walthard (7-9). Les îlots de Walthard sont des petites tumeurs bénignes disséminées sur la séreuse de la trompe de Fallope, qui correspondent à des invaginations de cellules mésothéliales métaplasiques. La métaplasie de cause inconnue, est de type urothélial, d'où le rapprochement avec la tumeur de Brenner qui est de différenciation urothéliale (7-9). Leur découverte est souvent fortuite dans le méso-

Figure 1. Radiographie de thorax. Epanchement pleural droit

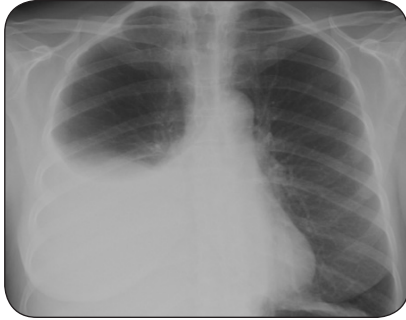


Figure 2. Scanner thorax, coupe transversale. Epanchement pleural droit



Figure 3. Scanner abdominal, coupe paramédiane. Visualisation d'une masse pelvienne (longue flèche) distincte de l'utérus refoulé vers l'arrière (flèche courte).

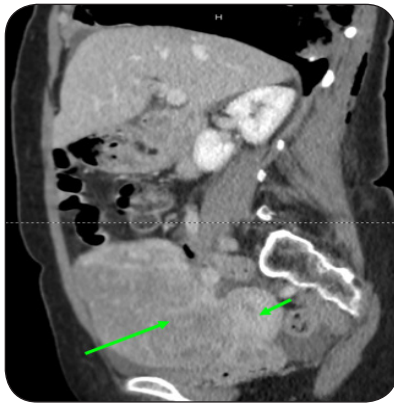


Figure 4. Scanner abdominal, coupe transversale. Présence d'ascite diffuse au niveau de tous les récessus (flèches).



Figure 5. Tumeur ovarienne droite : îlots cellulaires d'allure transitionnelle sans atypie cytologique dans un stroma fibreux et dense (HE10x)

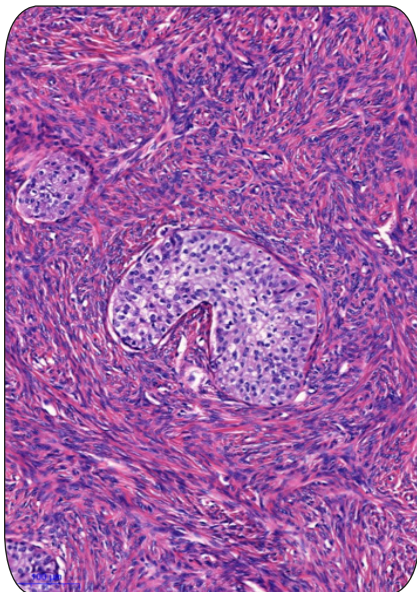


Figure 6. Tumeur ovarienne droite : îlots cellulaires d'allure transitionnelle sans atypie cytologique dans un stroma fibreux et dense. Les flèches indiquent une plicature de membrane donnant une impression de grain de café (HE20x).

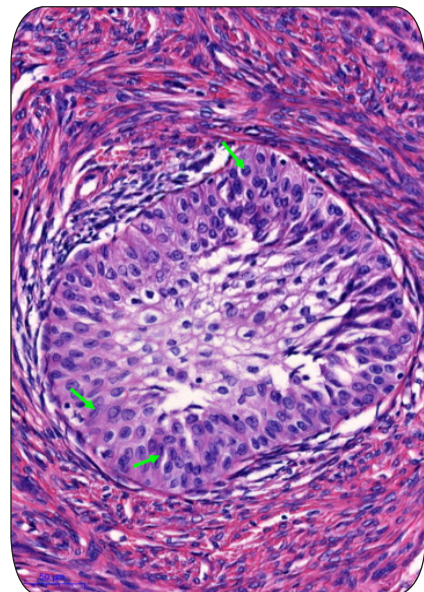
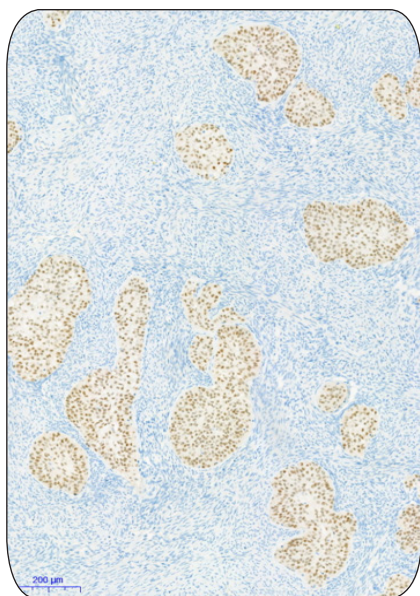


Figure 7. Tumeur ovarienne droite : îlots cellulaires exprimant l'antigène GATA3 dans un stroma fibreux et dense (immunohistochimie : anticorps anti-GATA3; 5x)



salpinx ou *Mesoovarii* des hystérectomies. Dans notre cas, il n'y avait pas d'îlots de Walthard isolés. L'histologie, néanmoins, ressemble fort aux amas cellulaires dans la tumeur (Figures 5, 6).

Le diagnostic de la tumeur de Brenner est anatomopathologique. La présence de noyaux avec des rainures nucléaires distinctes, dites en « grain de café » (Figures 5, 6), est caractéristique. A l'analyse immuno-histochimique, on retrouve des marqueurs urothéliaux tel que GATA3, uroplakin III, thrombomoduline et p63 (9). Pour mémoire, le GATA3, positif dans notre observation, est une protéine liante à la séquence ADN GATA. C'est un facteur de transcription qui joue un rôle essentiel dans la promotion et la direction de la prolifération, du développement et de la différenciation cellulaire dans de nombreux types de tissus. L'analyse histologique permettra, en outre, d'évaluer si la tumeur de Brenner est bénigne, invasive ou maligne. Dans ce dernier cas, les tumeurs sont caractérisées par une prolifération épithéliale analogue à celle des carcinomes excréto-urinaires bien différenciés, ce qui complique le diagnostic différentiel entre les deux entités (10, 11).

Le marqueur CA125 n'est pas suffisamment spécifique (94-98,5 %), ni sensible (50-62 %) pour être recommandé comme test de dépistage de tumeur ovarienne (4, 5, 12). Il peut, notamment, s'élever dans d'autres circonstances comme les effusions pleurales ou péritonéales d'origine bénigne, un adénocarcinome avancé

du sein, du côlon, du pancréas, des poumons, de l'endomètre et du col de l'utérus (8). Chez la femme pré-ménopausée, le CA125 peut aussi être augmenté dans des situations d'endométriose ou kystes ovariens. Ce marqueur reste, en revanche, utile pour l'évaluation de l'efficacité de la thérapie primaire ainsi que le suivi (5, 12).

Le traitement de la tumeur de Brenner est identique à celui d'un kyste si cette tumeur est certifiée bénigne. Il consiste, donc, en une hystérectomie, voire une ovariectomie, chez la femme jeune (3). En cas de suspicion de malignité, le traitement sera alors radical avec hystérectomie totale, annexectomie bilatérale, omentectomie et curage ganglionnaire de principe (10, 11). Bien que peu étudiée à cause de la rareté de l'affection, une chimiothérapie apporterait un bénéfice en termes de survie (13). L'association carboplatine et paclitaxel est actuellement le régime standard proposé (13). La radiothérapie n'est pas recommandée en première intention (10, 11, 13).

2. SYNDROME DE MEIGS

Le syndrome de Demons-Meigs associe, donc, une tumeur ovarienne bénigne, une ascite et une pleurésie, le plus souvent droite. Demons décrit cette association clinique particulière entre 1887 et 1902 (4). Il fut le premier à spécifier que la résection de la tumeur (kyste ovarien bénin tumeur solide ovarienne fibroma du grand ligament..) était essentielle pour la guérison des épanchements. En 1937, Meigs arriva aux mêmes conclusions concernant les fibromes et fibro-thécomes ovariens et les tumeurs de la granulosa. Dès lors, avec l'accord de Meigs, le nom de Demons-Meigs fut donné à ce syndrome (4). Dans la plupart des cas, le marqueur CA125 s'est avéré nettement élevé, sur réaction des séreuses et sans rapport avec une origine tumorale (14, 15). L'association entre une tumeur de Brenner bénigne et ce syndrome apparaît rarissime, rapportée seulement 4 fois entre 1954 et 2001, selon notre recherche sur PubMed (15).

On parle de pseudo-syndrome lorsqu'il y a une association avec une tumeur maligne (4, 13, 14). L'origine des épanchements peut alors être anatomiquement plus éloignée. Des cas de pseudo-syndrome de Demons ont, par exemple, été décrits à partir de métastases ovariennes d'origine colorectale (14).

La physiopathologie de ce syndrome n'est pas encore bien comprise. Une explication mécanique est avancée. Celle-ci suggère la persistance du canal pleuro-péritonéal et le rôle de troncs lymphatiques trans-diaphragmatiques qui transsuderait suite à la compression tumorale. Mais cette théorie n'explique pas les observa-

tions décrites du syndrome en cas de tumeurs de petite taille, parfois millimétriques. Une théorie hormonale suggère un dérèglement endocrinien d'une tumeur sécrétant des dérivés oestrogéniques à point de départ génital (16). En effet, des thécomes minimes ou une hyperplasie thécale sont parfois retrouvés à l'examen histologique minutieux de toutes les tumeurs ovariennes accompagnant ce syndrome (fibrome, kyste, goîtres ovariens, cystadénocarcinome ..) ou même lors de certains états physiologiques (ovulation, grossesse, début de ménopause) (3).

Un phénomène inflammatoire associé est aussi suggéré par la mise en évidence de taux élevés de cytokines dans le sérum des patients syndromiques, mais absents chez des patients contrôlés ayant des fibromes ovariens bénins. Ces cytokines analysées, IL-1 β , IL-6, et TNF- α , sont, par ailleurs, richement exprimées au niveau du tissu ovarien normal où elles contribuent à l'ovulation et à la fonction ovarienne (16).

Tant dans les syndromes de Démon-Meigs que dans les pseudo-syndromes, les épanchements pleuraux et abdominaux régressent spontanément après annexectomie. Dans les cas de pseudo-syndrome sur métastases ovariennes de cancer colorectal initial, ce sont les ovariectomies bilatérales qui ont permis l'assèchement des épanchements (4, 5, 10, 11, 13, 14).

CONCLUSION

Le syndrome de Démon-Meigs, bien que rare, rappelle l'importance d'un examen clinique complet dans l'approche étiologique d'un épanchement pleural. Le pronostic est excellent car il est, comme le veut sa définition, associé à des tumeurs habituellement bénignes. On observe une régression des épanchements après exérèse chirurgicale de la tumeur ovarienne. La tumeur de Brenner, affection rare, est bénigne dans 95 à 98 % des cas. Son diagnostic est essentiel car sa prise en charge sera exclusivement chirurgicale, avec un pronostic excellent en cas de bénignité. Le CA125 est un bon marqueur pour la surveillance post-opératoire. L'association d'une tumeur de Brenner bénigne exprimée initialement par un syndrome de Démon-Meigs reste exceptionnelle.

BIBLIOGRAPHIE

1. MacNaughton-Jones H.— Uterine fibroid with anomalous ovarian tumor. *Trans Obstet Soc Lond*, 1898, 40, pp 154 et 213-214 - Reprint in : *Am J Obstet Gynecol*, 1978, 132, 471-472.

2. Brenner T.— Das oophoroma folliculare. *Frankfurt Z Path*, 1907, 1, 150-171.
3. Ehrlich C, Roth L.— The Brenner tumor. A clinicopathologic study of 57 cases. *Cancer*, 1971, 27, 332-342.
4. Brun G.-H.— Syndromes et pseudosyndromes de Démon et Meigs aujourd'hui. *J Gynec Obstet Biol Reprod*, 2010, 39, 191-195.
5. Yamamoto R, Fujita M, Kuwabara M, et al.— Malignant Brenner tumors of the ovary and tumor markers: case reports. *Jap J Clin Oncol*, 1999, 29, 308-313.
6. Lang S, Mills A, Cantrell L.— Malignant Brenner tumor of the ovary: Review and case report. *Gynec Oncol Reports*, 2017, 22, 26-31.
7. Seidman J, Khedmati F.— Exploring the histogenesis of ovarian mucinous and transitional cell (Brenner) neoplasms and their relationship with Walthard cell nests: a study of 120 tumors. *Arch Pathol Labor Med*, 2008, 132, 1753-1760.
8. Roma A, Masand R.— Ovarian Brenner tumors and Walthard nests: a histologic and immunohistochemical study. *Hum Pathol*, 2014, 45, 2417-2422.
9. Kuhn E, Ayhan A, Shih IM, et al.— Ovarian Brenner tumor: A morphologic and immunohistochemical analysis suggesting an origin from fallopian tube epithelium. *Eur J Cancer*, 2013, 49, 3839-3849.
10. Arnoigiannaki N, Grigoriadis C, Zygouris D, et al.— Proliferative Brenner tumor of the ovary. Clinicopathological study of two cases and review of the literature. *Eur J Gynaecol Oncol*, 2011, 32, 576-578.
11. Gezginç K, Karatayli R, Yazici F, et al.— Malignant Brenner tumor of the ovary: analysis of 13 cases. *Int J Clin Oncol*, 2012, 17, 3249.
12. Sölétormos G, Duffy M, Othman Abu Hassan S, et al.— Clinical use of cancer biomarkers in epithelial ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer*, 2016, 26, 43-51.
13. El Youbi MBA, M'rabti H, Mohtaram A, et al.— Tumeur de Brenner maligne avec très bonne réponse après chimiothérapie: à propos d'un cas et revue de la littérature. *Pan African Med J*, 2014, 17, 293; doi:10.11604/pamj, 2014, 17, 293.2443
14. Abad A, Cazorla E, Ruiz F et al.— Meig's syndrome with elevated CA125: case report and review of the literature. *Europ J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 1999, 82, 97-99.
15. Buttin BM, Cohn DE, Herzog TJ.— Meig's syndrome with an elevated CA 125 from benign Brenner tumors. *Obstet Gynec*, 2001, 98, 980-982.
16. Abramov Y, Anteby S, Fasouliotis S, Barak V.— The role of inflammatory cytokines in Meigs' syndrome. *Obstet Gynec*, 2002, 99, 917-919.

Les demandes de tirés à part doivent être adressées au Dr C. Focan, Service d'Onco-Hématologie, Clinique Saint-Joseph, Rue de Hesbaye, 75, B-4000-Liège
Email : christian.focan@chc.be