

Lésions en anse de fil de fer des capillaires pulmonaires dans le lupus érythémateux disséminé (L. E. D.)

Y. KAPANCI et A. CHAMAY

Institut de Pathologie de l'Université de Genève (Directeur: Prof. Dr. E. RUTISHAUSER)

Manuscrit reçu le 23. décembre 1966

Wire-Loop Lesions of the Pulmonary Capillaries in Lupus erythematosus disseminatus

Summary. In 4 cases of disseminated lupus erythematosus studied clinically and anatomically, wire-loop changes of the alveolar capillaries are described; they are compared with those of the glomeruli and are distinguished from capillary sclerosis due to congestion. Exudative features of these lesions are seen in the cases I, II and IV; cicatricial features in case III. The possible role of fibrin exudation in the formation of wire-loops is discussed.

Zusammenfassung. In vier klinisch und anatomisch diagnostizierten Fällen von DLE (diffusen Lupus erythematodes) werden Drahtschlingenveränderungen der Alveolärcapillaren beschrieben. Die Läsionen werden mit jenen der Glomeruli verglichen und von der Capillarsklerose, welche durch Stauung bedingt ist, abgegrenzt. Exsudative Formen betreffen die Fälle I, II und IV; Fall III zeigt Narbenstadien. Die Bedeutung einer Fibrinexsudation für die Bildung der „wire-loops“ wird diskutiert.

Resumé. Modifications en anse de fil de fer des capillaires pulmonaires sont décrites dans 4 cas de L.E.D. cliniquement et anatomiquement démontrés. Les lésions sont comparées avec celles des glomérules et elles sont distinguées de la sclérose capillaire due à la stase. Leur caractère exsudatif est mis en évidence dans les cas I, II et IV. Le cas III montre seulement des aspects cicatriciels. Le rôle pathogénique possible de l'exsudation fibrineuse est discuté.

Une atteinte pulmonaire, caractérisée par un oedème albumineux, des hémorragies, des membranes hyalines et des corps de Masson, ainsi que par une desquamation des cellules alvéolaires, est fréquente en cas de L.E.D. Toutefois, ces lésions ne sont pas spécifiques et sont vraisemblablement la conséquence de l'insuffisance rénale et cardiaque (DUBOIS, 1966).

Les investigations cliniques de HUANG et coll. (1965), qui révèlent une diminution nette de la capacité de diffusion des gaz, suggèrent que la membrane alvéolaire soit altérée en cas de L.E.D. KLEMPERER et coll. (1941), TEILUM et coll. (1957) observent une dégénérescence fibrinoïde au niveau des capillaires pulmonaires. L'objet de notre étude est de montrer la modification en anse de fil de fer (WIRE-LOOP) de ces capillaires.

Depuis 1956, dans le matériel d'autopsie courant, comprenant 9 cas de L.E.D., 4 cas avec lésions pulmonaires ont été trouvés; le lupus a été diagnostiqué cliniquement¹ et confirmé à l'autopsie dans les 4 cas. Parmi 3 cas, pour lesquels les anticorps antinucléaires ont été mis en évidence, un seul avait des cellules L.E. Dans le cas II, ces anticorps n'ont pas été recherchés. Morphologiquement, les 4 cas présentent des lésions lupiques classiques (voir tableau). *L'examen macroscopique* des poumons permet de constater un oedème hémorragique dans les cas I et II, un aspect sec dans les cas III et IV.

¹ Nous remercions Messieurs les Prof. R. MACH et E. MARTIN d'avoir mis à notre disposition les observations cliniques de ces cas.

Tableau

	Cas I	Cas II	Cas III	Cas IV
Age	37 ans	64 ans	56 ans	59 ans
Sexe	homme	femme	femme	femme
Durée de la maladie	1 an	3 ans	2 ans	8 ans
Phénomène L.E.	—	—	+	—
Anticorps antinucléaires	+	?	+	+
Coombs	+	?	?	—
Faux WA	+	?	?	—
Anticoagulant circulant	+	?	?	+
Albuminurie	+	+	+	+
Hématurie	+	+	+	+
Azotémie	+	—	+	+
Dysprotéinémie	+	+	+	+
Syndrome de Raynaud	+	+	+	+
Cause de mort	oedème pulm.	thrombose art. mésent.	insuf. rénale	insuf. rénale
<i>Lésions pathologiques spécifiques</i>				
Rein (wire-loop)	+	+	+	+
Peau (papillon lupique)	—	—	+	+
Rate (lésions artérielles)	+	+	+	+
Endocardite de Liebmann-Sachs	+	+	+	+
Polysérosite	+	+	+	+
Altérations fibrinoïdes des artères	+	+	+	+
Lésions artérielles cicatricielles	+	+	+	+

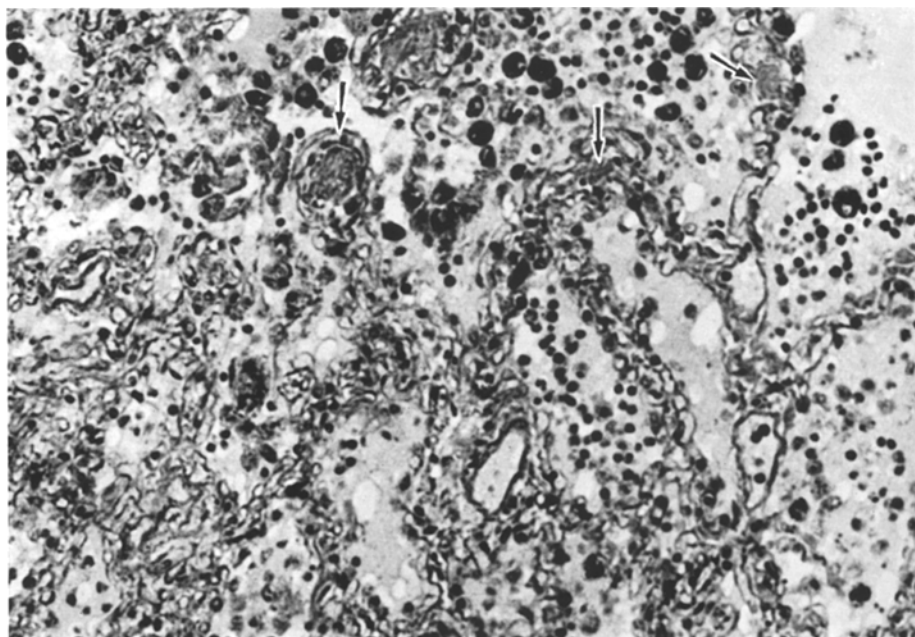


Fig. 1. *Cas I*. Epaississement et aspect rigide de la membrane basale des capillaires alvéolaires. Présence de thrombi fibrineux (→). Elargissement des septa alvéolaires. Exsudat renfermant des cellules desquamées, des cellules cardiaques et des cellules inflammatoires. (PAS 80×)

Description histologique des poumons

Cas I (A 791/65 Homme de 37 ans). On observe dans les alvéoles un liquide d'œdème dense, par places séro-fibrineux ou hémorragique. Ce liquide contient quelques cellules squameuses, passablement de cellules cardiaques et des cellules inflammatoires (Fig. 1). Il est légèrement PAS + et renferme des filaments de fibrine dont la densité varie d'un endroit à l'autre. Par places, on voit des membranes hyalines. Il n'y a pas de corps de Masson, pas de nodule de type rhumatismal.

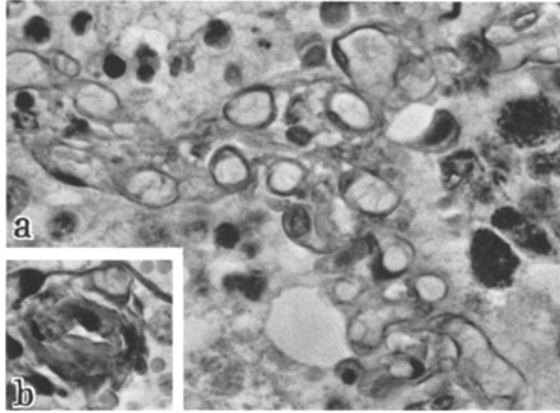


Fig. 2a et b. *Cas I*. a Aspect en anse de fil de fer des capillaires alvéolaires (PAS, 460 \times). b Dégénérescence fibrinoïde d'une artériole précapillaire (PAS, 791 \times)

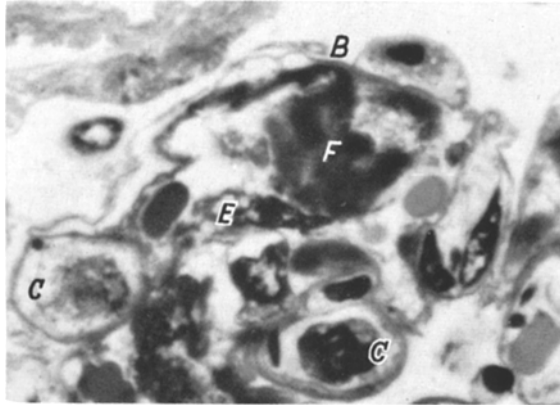


Fig. 3. *Cas I*. Épaississement en secteur de la membrane basale (B). Un dépôt de fibrine (F). Noyau endothélial (E). 2 autres capillaires à paroi rigide renfermant un leucocyte (C). (Coupe semi-fine (1 μ) sur bloc Vestopal W. Bleu de Toluidine, 1440 \times)

Les septa alvéolaires sont environ 3 fois plus épais que normalement. Ils sont criblés de capillaires dilatés de 15 à 25 μ de diamètre qui font hernie dans les alvéoles (Fig. 1). La paroi de ces capillaires est irrégulièrement épaissie, rigide et fortement PAS+ (Fig. 2 et 3). Elle se colore rouge brillant à l'hématoxyline-éosine, jaune au Van Gieson, brun-ocre au PTAH et bleu au chromotrope de Gomori. De rares artérioles précapillaires montrent également une altération fibrinoïde de leur paroi se manifestant par les mêmes caractères tinctoriaux (Fig. 2).

Les capillaires respiratoires renferment de petits dépôts de fibrine granulaire présentant les mêmes affinités tinctoriales que les membranes basales altérées décrites ci-dessus (Fig. 3).

A certains endroits, ces dépôts sont adossés à la paroi capillaire et semblent être incorporés à cette dernière. Sur des coupes semi-fines d'un $m\mu$ d'épaisseur, on observe une tuméfaction des noyaux endothéliaux qui bombent dans la lumière des capillaires (Fig. 3). A l'imprégnation argentique selon Jones, la membrane basale apparaît irrégulièrement épaissie, dense, rigide et parfois feuilletée (Fig. 4).

A l'encontre des capillaires, la trame réticulaire interstitielle, de même que les fibres élastiques alvéolaires, ne sont pas modifiées. On voit rarement quelques métaplasies mus-

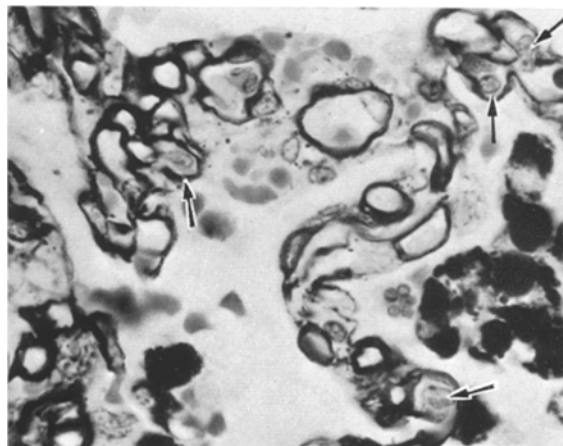


Fig. 4. *Cas I*. Aspect en anse de fil de fer des capillaires. Noyaux endothéliaux tuméfiés (\rightarrow). (Imprégnation argentique selon Jones, 446 \times)

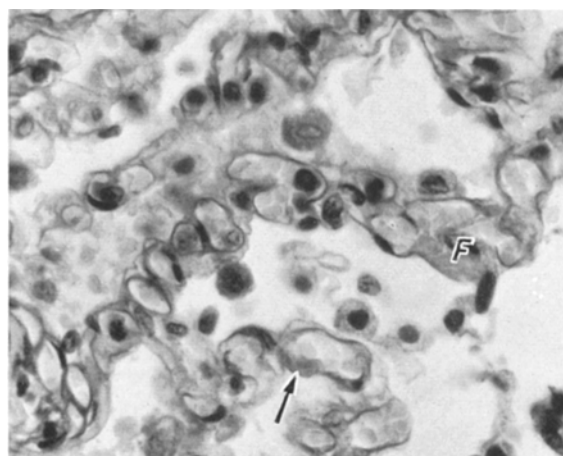


Fig. 5. *Cas II*. Capillaires dilatés à paroi épaissie en secteur et semblant encrassé par la fibrine (\rightarrow). Thrombus fibrineux (F). (PAS, 460 \times)

culaires lisses au niveau des canaux alvéolaires que l'on peut mettre, ainsi que la présence d'une artériosclérose des artères musculaires, sur le compte de la maladie mitrale.

Cas II (A 851/65 Femme de 64 ans). L'aspect général du poumon est semblable à celui du cas précédent. Il y a, de plus, des foyers emphysémateux alternant avec des plages condensées au niveau desquelles une desquamation des cellules alvéolaires est visible. Ces cellules sont chargées de granulations PAS+. Il n'y a pas de nodule rhumatismal. Les artérioles précapillaires présentent une altération fibrinoïde de leur paroi. Autour de ces vaisseaux, on ne voit pas de réaction inflammatoire.

Les septa alvéolaires sont élargis et renferment des capillaires dilatés, à paroi épaissie. Les membranes basales de ceux-ci montrent des caractères tinctoriaux identiques à ceux du cas précédent (Fig. 5). Elles sont PAS +, d'épaisseur irrégulière, rigides et feuilletées à l'imprégnation argentique selon Jones.

Ce cas se distingue par l'abondance des thrombi fibrineux dans les capillaires respiratoires (Fig. 6), et d'autre part, par la présence de nombreux capillaires non altérés. On voit, en effet, des dépôts de fibrine granulaire dont les affinités tinctoriales, semblables à la substance fibrinoïde, sont décrites ailleurs (KAPANCI, 1965). Ces dépôts oblitèrent les capillaires ou se

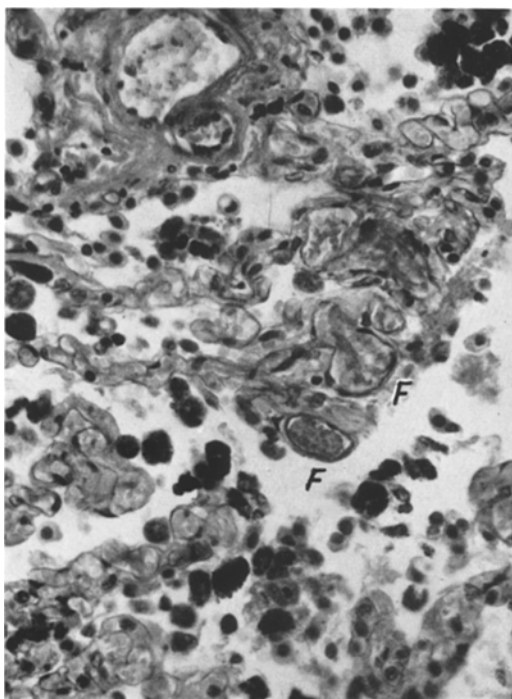


Fig. 6

Fig. 6. *Cas II*. Nombreux thrombi fibrineux dans les capillaires alvéolaires (F). Épaississement de la membrane basale (PAS, 276×)

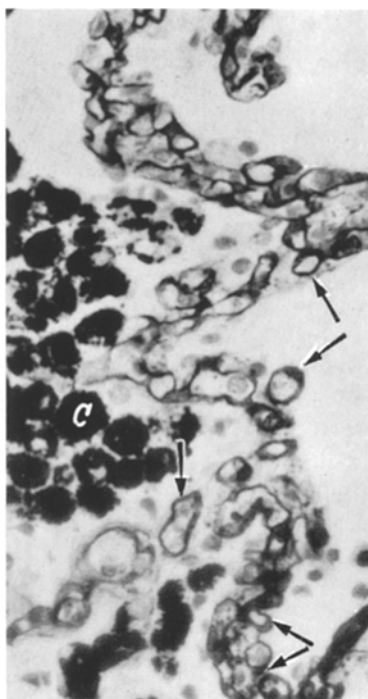


Fig. 7

Fig. 7. *Cas IV*. Modification en anse de fil de fer des capillaires avec épaississement en secteur de leur membrane basale (→). Cellules desquamées et cardiaques (C). (Imprégnation argentique selon Jones, 340×)

présentent sous forme de thrombi pariétaux qui, par places, semblent être incorporés à la membrane basale (Fig. 5).

Cas III (A 404/58 Femme de 56 ans). Les modifications des capillaires sont très discrètes. Ceux-ci ont environ 10 μ de diamètre; leur membrane basale, dont la teinte rouge au PAS est dans les limites de la normale, apparaît un peu épaissie. Les cellules endothéliales sont plates et foncées. A l'imprégnation argentique selon Jones, on ne trouve que de rares capillaires respiratoires présentant une basale rigide, d'épaisseur irrégulière. Il n'y a pas de thrombose capillaire, pas d'œdème, pas de desquamation cellulaire, pas de cellules cardiaques. Les artères et les bronches sont d'aspect normal. Comme dans les autres cas, l'épaississement pleural est fibreux et ne présente pas de nodule rhumatismal.

Cas IV (A 104/65 Femme de 59 ans). Des capillaires respiratoires dilatés font hernie dans les alvéoles (Fig. 7). Ces vaisseaux restent béants même au niveau des alvéoles emphysémateux. Leur membrane basale est fortement PAS +; elle apparaît parfois un peu

floue. Dans les capillaires, on voit rarement de petits dépôts de fibrine granulaire accolés à la membrane basale. Les cellules endothéliales sont tuméfiées, claires. Il n'y a pas d'hyperplasie épithéliale. A l'imprégnation argentique selon Jones, l'épaisseur irrégulière et la rigidité des membranes sont bien visibles, (Fig. 7); celles-ci semblent parfois feuilletées. Le contenu alvéolaire est identique à celui des deux premiers cas. Il consiste en amas de cellules desquamées avec de nombreux éléments chargés d'hémosidérine et d'un peu d'exsudat fibrino-hémorragique. Il y a quelques membranes hyalines, de rares corps de Masson. On ne voit pas d'œdème mucoïde des septa (RODNAI et coll., 1962), ni de nodule type rhumatismal (TEILUM et coll., 1957). Les artérioles précapillaires contiennent rarement de petits thrombi fibrineux; leur endothélium est tuméfié. Les bronches sont d'aspect normal.

Discussion

Dans le lupus érythémateux disséminé, l'existence d'une altération fibrinoïde des capillaires de la grande et de la petite circulation est signalée par KLEMPERER et coll. (1941). Depuis, l'aspect des lésions glomérulaires en anse de fil de fer (WIRE-LOOP) est devenu une notion classique. Cependant, c'est seulement au cours des dernières années que des images en «wire-loop» ont été étudiées au niveau des capillaires extra-glomérulaires: soit dans ceux de la peau, de la musculature, de la rate, du foie et de la médullaire rénale (SMITH et coll., 1962; GRISHAM, 1964; DUBOIS, 1966).

En revanche, les différents travaux sur le poumon lupique, ne mentionnent pas une modification en «wire-loop» des capillaires respiratoires (BAGGENSTOSS, 1952; PURNELL et coll., 1955; FRICSAI et coll., 1956; MARK et coll., 1964; RODNAI et coll., 1962). HUANG et coll. (1965—1966), suggèrent cependant, sur base d'une étude clinique, que la perméabilité alvéolaire serait modifiée en cas de L.E.D.; ils se demandent si les troubles de diffusion qu'ils constatent ne résulteraient pas de lésions capillaires de même nature que celles des glomérules.

Dans nos cas, les fonctions respiratoires n'ont pas été examinées. Les capillaires présentent cependant des modifications très semblables à celles des «wire-loop» glomérulaires. Leur membrane basale, épaissie en secteurs d'une façon irrégulière, apparaît dense, rigide, parfois feuilletée à l'imprégnation argentique selon Jones. Cette membrane est PAS +, rouge brillante à l'hématoxyline-éosine et bleue au chromotrope (Fig. 1—4, 7). Dans les cas I, II et IV, les capillaires sont encrassés par de petits dépôts fibrineux, granulaires; ceux-ci sont souvent plaqués contre la membrane basale et semblent lui être incorporés (Fig. 3, 5, 6). Dans le cas III, ces lésions exsudatives ne sont pas visibles et seul l'épaississement en secteur des membranes basales permet de faire un rapprochement avec les «wire-loop» rénaux.

Il nous semble que les lésions lupiques des capillaires alvéolaires soient assez caractéristiques pour se distinguer d'une sclérose capillaire par stase. Selon ANDERSON (1960), la sclérose par stase se manifeste, au début, par une dilatation et une prolifération capillaires; la membrane basale de ces derniers est rigide, mais diffusément épaissie; d'après notre expérience, elle ne montre jamais une telle PAS-positivité et les thrombi fibrineux sont rares. D'autre part, une sclérose capillaire due à la stase est toujours associée à une fibrillose réticulaire interstitielle, à une prolifération fibroblastique et à des modifications du tissu élastique (ANDERSON, 1960) que nous ne voyons pas dans les poumons des cas rapportés. Il faut croire qu'ici la stase pulmonaire, consécutive à l'insuffisance cardiaque

gauche (Endocardite de LIEBMANN-SACHS présente dans les 4 cas), n'était pas assez importante pour déterminer une sclérose.

Un second diagnostic différentiel des «wire-loop» pulmonaires est à faire avec les altérations capillaires consécutives à l'inhalation prolongée d'O₂ (PRATT, 1958). Dans cette condition, il se développerait une sclérose angio-proliférative, dont les caractères histologiques sont proches de ceux du poumon de stase (ANDERSON, 1960; PRATT, 1958). A ce propos, on remarquera que nos cas n'ont pas eu d'oxigénotherapie. Notons enfin qu'une *modification des capillaires respiratoires en «wire-loop»* n'est pas décrite dans d'autres collagénoses et, qu'à notre avis, *il s'agit d'une lésion pathognomonique d'une atteinte lupique du poumon*. Cependant, cette atteinte semble être moins fréquente et plus discrète que les lésions des glomérules.

Les différentes théories qui tentent d'expliquer l'étiologie du L.E.D. et la pathogénèse des modifications capillaires en «wire-loop» sont résumées dans une excellente monographie de DUBOIS (1966). Depuis KLEMPERER (1941), il est généralement admis que cette modification particulière corresponde à une dégénérescence fibrinoïde en secteur des parois capillaires. Il est d'autre part montré, au niveau des glomérules, que la membrane basale présente une constitution antigénique altérée (BURKHOLDER, 1963; MACKAY, 1966). Lorsque l'on considère le fait que les capillaires glomérulaires et pulmonaires ont une antigénicité commune (MELLORS et coll., 1955), l'importance de l'identité lésionnelle à ces deux niveaux devient apparente.

Quant au problème de dégénérescence fibrinoïde en secteur des membranes basales, plusieurs faits restent encore obscurs. Les recherches récentes montrent bien que «la substance fibrinoïde» est un dérivé de la fibrine formée par dégradation de cette dernière, (GITLIN, 1957; VASSALLI et coll., 1963, 1965). Cependant, en cas de lupus, la cause de la dégénérescence fibrinoïde et le mécanisme qui la produit ne sont pas expliqués. Selon BROWNE et coll. (1963), le DNA circulant provoquerait la précipitation intra-glomérulaire de la fibrine qui s'incorporerait ensuite à la membrane basale. En fait, il existe actuellement de plus en plus d'évidence pour admettre qu'une coagulopathie est un des facteurs essentiels dans la pathogénèse des glomérulites membraneuses; la coagulation pouvant être déclenchée par des macromolécules telles que les complexes antigène-anticorp (VASSALLI et coll., 1963, 1965; SIMON et coll., 1963). Il est permis de se demander si, dans la morphogénèse des lésions en anse de fil de fer, l'altération de la constitution antigénique des membranes basales, d'une part, et une précipitation intra-capillaire de fibrine d'autre part, n'interviennent pas ensemble?

Bibliographie

- ANDERSON, A. E., and A. G. FORAKER: Morphological aspects of interstitial pulmonary fibrosis. Arch. Path. **70**, 79 (1960).
- BAGGENSTOSS, A. H.: Visceral lesions in disseminated lupus erythematosus. Proc. Mayo Clin. **27**, 412 (1952).
- BROWNE, J. T., M. P. HUTT, J. F. REGER, and S. W. SMITH: Localization of "fibrinoid" deposit in lupus nephritis: an electron microscopic demonstration of glomerular endothelial cell phagocytosis. Arthr. and Rhum. **6**, 599 (1963).
- BURKHOLDER, P. M.: Complement fixation in diseased tissues. II. Fixation of guinea pig complement in renal lesions of systemic lupus erythematosus. Amer. J. Path. **42**, 201 (1963).

- DUBOIS, E. L.: Lupus erythematosus. A review of the current status of discoid and systemic lupus erythematosus and their variants, p. 27, 66. New York: McGraw-Hill Book Co. 1966.
- FRICSAY, M.: Die pulmonale Form des Lupus erythematosus acutus. Schweiz. med. Wschr. **86**, 269 (1956).
- GITLIN, O., J. M. CRAIG, and G. A. JANEWAY: Studies on the nature of fibrinoid in collagen diseases. Amer. J. Path. **33**, 55 (1957).
- GRISHMAN, E., and J. CHURG: Extra glomerular "wire-loops" in systemic lupus erythematosus. Amer. J. Cardiol. **14**, 888 (1964).
- HUANG, C. T., G. R. HENNIGAR, and H. A. LYONS: Pulmonary disfunction in systemic lupus erythematosus. New Engl. J. Med. **272**, 288 (1965).
- , and H. A. LYONS: Comparison of pulmonary functions in patients with S.L.E., scleroderma and rheumatoid arthritis. Amer. Rev. resp. Dis. **93**, 865 (1966).
- KAPANCI, Y.: Hypertensive pulmonary vascular disease. Endothelial hyperplasia and its relations to intravascular fibrin precipitation. Amer. J. Path. **47**, 665 (1965).
- KLEMPERER, P., A. D. POLLACK, and G. BAEHR: Pathology of disseminated lupus erythematosus. Arch. Path. **32**, 569 (1941).
- MACKAY, I. R.: Autoimmune aspects of systemic lupus erythematosus and the forbidden-clone hypothesis. In: E. L. DUBOIS, Lupus erythematosus. New York: McGraw-Hill Book Co. p. 85. 1966.
- MARK, I., T. KERENYI u. L. DANKA: Zur Pathologie der Lungenveränderungen bei Lupus erythematosus disseminatus. Zbl. allg. Path. path. Anat. **105**, 514 (1964).
- MELLORS, R. C., M. SIEGEL, and D. PRESSMAN: Analytic pathology: Histochemical demonstration of antibody localization in tissues with special references to the antigenic comportment of kidney and lung. Lab. Invest. **4**, 69 (1955).
- PRATT, P. C.: Pulmonary capillary proliferation induced by oxygen inhalation. Amer. J. Path. **34**, 1033 (1958).
- PURNELL, O. C., M. O. BAGGENSTOSS, and A. M. OLSEN: Pulmonary lesions in systemic lupus erythematosus. Ann. intern. Med. **42**, 619 (1955).
- RODNAT, B., and K. HOLLOSI: Morphological aspects of the pulmonary changes associated with the collagen diseases. Acta morph. Acad. Sci. hung. **11**, 85 (1962).
- SIMON, G., et F. CHATELANAT: Fibrine et fibrinoïde dans les glomérulopathies. Etude comparée en pathologie expérimentale et spontanée. Path. et Microbiol. (Basel) **26**, 191 (1963).
- SMITH, E. W., and A. KURBAN: Capillary alterations in lupus erythematosus. Bull. Johns Hopk. Hosp. **110**, 202 (1962).
- TEILUM, G., and H. E. POULSEN: Disseminated lupus erythematosus. Arch. Path. **64**, 414 (1957).
- VASSALLI, P., and R. T. CLUSKEY: The coagulation process and glomerular lesions resulting from intravascular fibrin formation. Amer. J. Med. **39**, 179 (1965).
- G. SIMON, and CH. ROUILLER: Electron microscopic study of glomerular lesions resulting from intravascular fibrin formation. Amer. J. Path. **43**, 579 (1963).

Dr. Y. KAPANCI

Institut de Pathologie de l'Université

CH 1200 Genève, Boulevard de la Cluse 40