

CAS CLINIQUE/CASE REPORT

LE LYMPHOME PULMONAIRE PRIMITIF

A propos d'un cas et revue de la littérature

Nelly ZIADÉ¹, Georges KHAYAT², Claude SADER-GHORRA³, Gérard ABADJIAN³

Ziadé N, Khayat G, Sader-Ghorra C, Abadjian G. Le lymphome pulmonaire primitif. A propos d'un cas et revue de la littérature. *J Méd Lib* 2005 ; 53 (1) : 50-54.

RÉSUMÉ : Un homme de 81 ans, non tabagique, se présente pour une toux fébrile avec altération de l'état général. Le bilan radiologique révèle une masse parahilaire droite suspecte avec atélectasie complète du lobe supérieur, la biopsie par voie endoscopique en confirme la nature tumorale. L'analyse immuno-histochimique permet d'établir le diagnostic pulmonaire primitif de haut grade. L'intérêt de ce cas réside dans la rareté du diagnostic, le mode de présentation aspécifique et les implications pronostiques particulières.

CAS CLINIQUE

Un homme âgé de 81 ans, non tabagique, est admis pour toux fébrile.

Dans ses antécédents, on note : une tuberculose iléale traitée il y a 28 ans, un foyer de bronchectasie du lobe moyen droit, connu depuis 5 ans et une pseudo-polyarthrite rhizomélique il y a 2 ans, traitée par corticothérapie.

Le tableau clinique comporte une toux non productive évoluant depuis quelques jours, suivie par un fébricule à 38,5 °C, des frissons, un point de côté droit et une asthénie progressive. L'auscultation révèle un murmure vésiculaire diminué à droite.

Sur le plan biologique, l'hémoglobine est à 11 g%, les globules blancs à 8500/mm³, la vitesse de sédimentation à 69 et la protéine C réactive à 267 mg/l.

La radiographie standard et le scanner thoracique (Fig. 1 et 2) montrent un lobe supérieur droit complètement atélectasié et consolidé avec une masse parahilaire droite à bord spiculé, de densité tissulaire, un hémidiaphragme droit surélevé et un élargissement médiastinal.

Une obstruction totale de la bronche lobaire supérieure par une formation bourgeonnante saignant facilement au contact est notée à la bronchoscopie (Fig. 3), avec élargissement de l'éperon de division lobaire supé-

Services de ¹Rhumatologie, ²Pneumologie-Réanimation, ³Anatomie et Cytologie pathologiques, Hôpital Hôtel-Dieu de France, Faculté de Médecine - Université Saint-Joseph, Beyrouth.

Correspondance et tirés à part : Dr Georges Khayat. B.P. 167178 Achrafieh. Liban.

Tél. : (961) 1 613027 Fax : (961) 1 613273
E-mail: gck@dm.net.lb

Ziade N, Khayat G, Sader-Ghorra C, Abadjian G. Primary pulmonary lymphoma. A case report and review of the literature. *Leb Med J* 2005 ; 53 (1) : 50-54.

ABSTRACT : An 81-year-old non smoking patient is admitted with cough, fever and poor general status. The radiologic evaluation reveals a right parahilar mass, and trans-bronchic biopsy confirms its tumoral nature.

Immunohistochemical analysis establishes the diagnosis of high grade primary pulmonary lymphoma. The rare nature of this disease, its non-specific clinical presentation and particular prognosis are discussed in this article.

rieur. La formation bourgeonnante est biopsiée et des sécrétions provenant de la lobaire inférieure et moyenne sont prélevées par fibroaspiration.

L'examen anatomo-pathologique de routine des biopsies prélevées a proposé morphologiquement deux diagnostics différentiels : un cancer pulmonaire primitif de type neuroendocrine à petites cellules et un lymphome malin non hodgkinien (Fig. 4).

Les colorations spéciales (PAS, Bleu Alcian, Giemsa) et surtout l'étude immuno-histochimique par les anticorps anti-cytokératines, chromogranine, antigène leucocytaire commun (LCA) et les marqueurs des lymphocytes B (CD20, CD79a), permettent de retenir le diagnostic d'une localisation bronchique d'un lymphome malin non hodgkinien de haut grade, à grandes cellules B, CD20+ (Fig. 5).

Le bilan d'extension réalisé est normal.

Le patient reçoit une cure de chimiothérapie à base de CHOP (Cyclophosphamide, Adriamycine, Vincristine, Dexaméthasone) et Rituximab (anticorps anti-CD20 monoclonaux), avec bonne réponse clinique et radiologique initiale.

ABRÉVIATIONS

BALT : Bronchus associated lymphoid tissue
BOOP : Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia
EBV : Epstein-Barr virus
LBA : Liquide broncho-alvéolaire
LMNH : Lymphome malin non hodgkinien
LPP : Lymphome pulmonaire primitif
MALT : Mucosa associated lymphoid tissue
PCR : Polymerase chain reaction
VIH : Virus d'immunodéficience humaine



FIGURE 1. Radiographie du thorax de face
Atélectasie et comblement du lobe supérieur droit avec suspicion
d'une masse para-hilaire droite à bord spiculé. Ascension
de l'hémi-diaphragme droit et élargissement médiastinal.

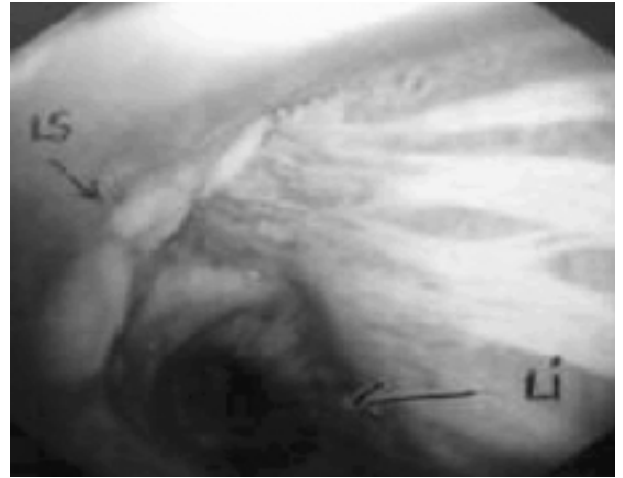


FIGURE 3. Bronchoscopie
Obstruction totale de la bronche lobaire supérieure (LS)
par une formation bourgeonnante
saignant facilement au contact.

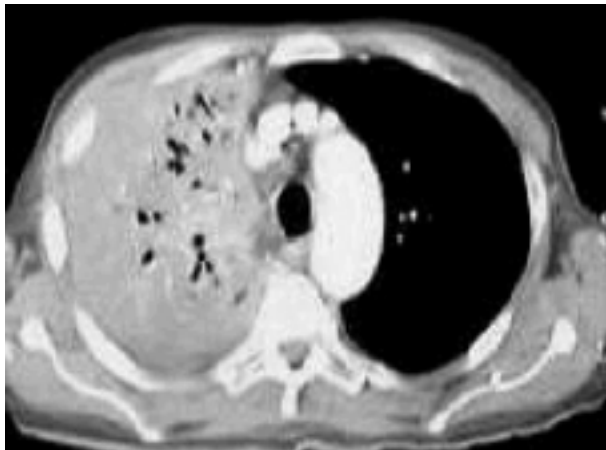


FIGURE 2. Scanner thoracique
Condensation totale du lobe supérieur droit et partielle du lobe moyen droit, renfermant des bronchogrammes aériens ainsi qu'une
masse de densité tissulaire du hile droit, avec extension néoplasique à la graisse médiastinale dépassant légèrement la ligne médiane.

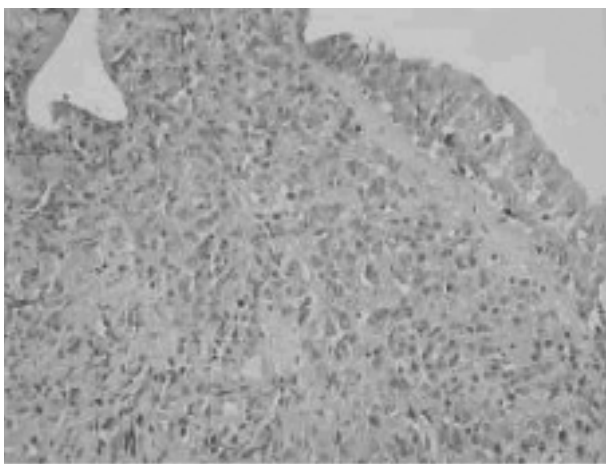
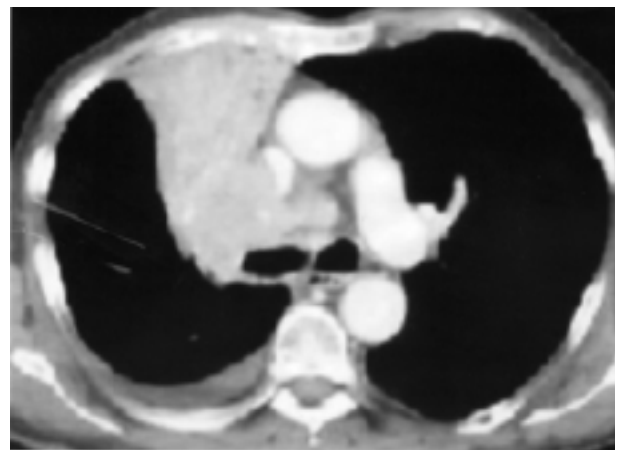


FIGURE 4. Résultat anatomo-pathologique.
Infiltration tumorale maligne à cellules de petite taille,
sous le revêtement bronchique.

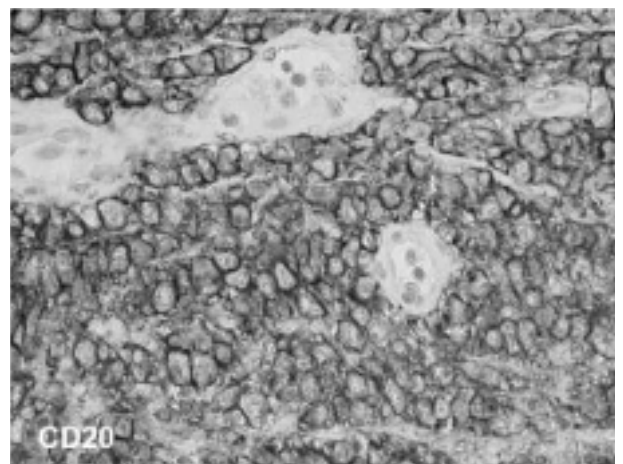


FIGURE 5. Résultat anatomo-pathologique.
Expression intense du CD20182 par la grande majorité
des cellules tumorales.

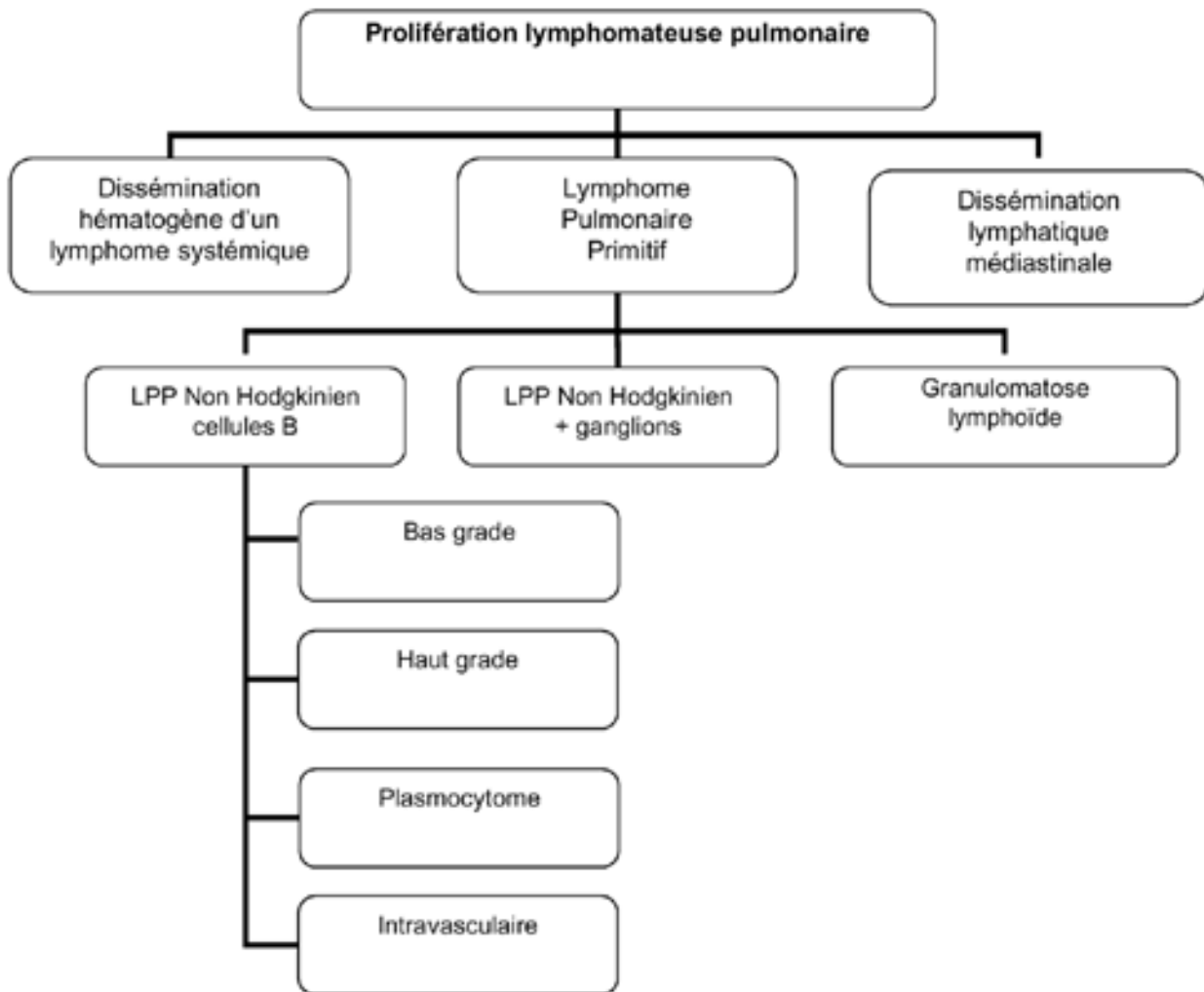


TABLEAU I

CLASSIFICATION GÉNÉRALE DES PROLIFÉRATIONS LYMPHOMATEUSES PULMONAIRES

DISCUSSION

L'intérêt de ce cas réside dans la rareté du diagnostic ainsi que dans le mode de présentation qui prêtait à confusion entre cancer pulmonaire et lymphome pulmonaire primitif.

Le lymphome pulmonaire primitif (LPP) est une entité rare définie par une prolifération lymphoïde clonale atteignant le poumon (parenchyme et/ou bronches) chez un patient n'ayant pas d'atteinte extra-pulmonaire détectable au moment du diagnostic ou bien dans les trois mois qui le suivent [1].

Il constitue moins d'1% des LMNH (3 à 4% des formes extra-ganglionnaires) et 0,5 à 1% des néoplasies pulmonaires [1-2].

On distingue trois entités anatomo-cliniques de prolifération lymphoïde pulmonaire clonale primitive [1, 3] :

1. Le LPP non hodgkinien à cellules B : de bas grade ou de haut grade, plasmocytome isolé et lymphome pulmonaire intra-vasculaire

2. Le LPP non hodgkinien accompagné de ganglions satellites.

3. L'atteinte multi-organique par une granulomatose lymphoïde.

Le LPP non hodgkinien à cellules B de bas grade

Anciennement appelé pseudo-lymphome et connu pour son caractère relativement bénin et son excellent pronostic, avec une médiane de survie supérieure à 10 ans et une survie entre 70 et 80% à cinq ans [1], il s'agit du type le plus fréquent et constitue 58 à 88% des LPP [1, 3, 4-5].

L'âge moyen se situe entre 50 et 60 ans et les sexes sont atteints de façon équivalente [1].

Dans 69 à 90% des cas, il se développe aux dépens du tissu lymphoïde associé à la muqueuse (MALT : *mucosa associated lymphoid tissue*) ou aux bronchioles dans le cas des voies aériennes (BALT : *bronchus associated lymphoid tissue*) [1-2, 6]. Il s'agit d'un tissu lymphoïde spécialisé dans l'immunité muqueuse par le biais de

sécrétion d'immunoglobulines A, initialement décrit au niveau du tractus digestif, le site le plus fréquent de développement de lymphome lié au MALT étant le site gastrique [1]. La présence de MALT au niveau de sites parenchymateux (non muqueux) tels que le poumon, le foie et les glandes salivaires est expliquée par une acquisition secondaire à une stimulation antigénique chronique (par exemple, un processus auto-immun ou une infection) et par la production de cytokines telle que l'interleukine 4 [2, 6].

La radiologie retrouve une opacité alvéolaire consolidée localisée dans 50 à 90% des cas [1, 7-8] prenant le contraste de façon homogène. Un bronchogramme aérien est associé dans 50% à 90% des cas [1, 7]. Les lobes inférieurs seraient le plus souvent atteints [9-10] et des lésions cavitaires ont été décrites.

La bronchoscopie est souvent normale, elle peut montrer une muqueuse inflammatoire ou rarement une sténose bronchique [1, 11].

Le LPP non hodgkinien à cellules B de haut grade

Beaucoup plus rare, cette forme constitue 11 à 19% des LPP [1, 3-5]. Elle peut résulter d'une transformation d'un lymphome de bas grade ou bien de certaines situations particulières telles que l'immunodépression [3]. De pronostic plus réservé, la médiane de survie se situe entre 8 et 10 ans.

Un MALT est associé dans 50% des cas uniquement.

L'âge moyen de début est de 60 ans (30-80 ans).

Il est le plus souvent symptomatique : symptômes respiratoires, fièvre, amaigrissement. Un des rares modes de présentation peut même être le syndrome de Pancoast [12].

La radiologie objective une masse pulmonaire unique ou multiple, une atélectasie, un épanchement pleural. La présence au scanner d'une zone granulaire autour du nodule est considérée pathognomonique. Elle correspond à la présence de micronodules septaux tout au long des vaisseaux lymphatiques [13].

Le diagnostic positif

Les caractéristiques cliniques et radiologiques ne sont pas spécifiques et le diagnostic différentiel est large [11, 14].

La valeur du liquide broncho-alvéolaire reste controversée [15]. Une cellularité augmentée a été décrite avec une alvéolite lymphocytaire (lymphocytes > 20%) [16]. En fait, ces observations ne sont spécifiques que si l'on documente > 10% de lymphocytes B, de nature clonale [1].

Le diagnostic sera alors posé sur des bases histologiques. En effet, la ponction-biopsie à l'aiguille (trans-bronchique ou trans-thoracique) est une procédure diagnostique dans 80% des cas au moins [15, 17].

Des granulomes peuvent être retrouvés dans 20% des cas, ce qui pourrait dans certains cas égarer le diagnostic [5-18].

On peut retrouver dans certains cas rares (6%) des

dépôts d'amyloïde au sein de la tumeur [2, 19].

Le diagnostic sera affirmé par l'évaluation du caractère clonal des proliférations lymphoïdes, basée actuellement sur les techniques d'immuno-histochimie et, récemment, sur la biologie moléculaire [16, 20].

L'immuno-histochimie [21].

Les cellules sont positives pour le marqueur CD20 dans 100% des cas. On peut trouver de façon variable des cellules T positives pour le CD3.

La cytokératine (CAM5.2) identifie les lésions lympho-épithéliales, qui ne sont pas spécifiques de malignité [2].

Le phénotype des cellules B CD20+/CD43+ *centrocyte-like* des lymphocytes intra-épithéliaux est retrouvé dans 71,5% des cas et augmente de façon très significative la spécificité des lésions lympho-épithéliales en faveur d'un lymphome de MALT.

La biologie moléculaire

Réalisée sur les lymphocytes alvéolaires retrouvés dans le LBA ou bien sur le matériel biopsique trans-bronchique ou chirurgical [7, 20], la PCR fournit des informations sur le caractère monoclonal [21] et peut confirmer le diagnostic. L'électrophorèse de produits de PCR retrouve une bande monoclonale à limites nettes représentant un réarrangement génétique d'une immunoglobuline à chaîne lourde (*sharp monoclonal band of Ig Heavy chain gene rearrangement*) [2, 7, 18, 22-23]. Dans le cas du MALT, la PCR peut détecter aussi la translocation t(11;18).

Le bilan d'extension

Il comporte [1] un scanner thoraco-abdominal afin d'éliminer un lymphome ganglionnaire, une biopsie ostéo-médullaire, qui peut montrer une invasion de la moelle dans moins de 20-30%, une électrophorèse et immuno-électrophorèse des protéines sériques à la recherche d'une gammopathie monoclonale, associée dans 20 à 60%, la κ 2 microglobuline, facteur indépendant de survie et la recherche clinique d'autres sites muqueux atteints : ophtalmiques, de la sphère ORL ou des glandes salivaires et lacrymales.

Le traitement

Il n'existe pas de consensus concernant le traitement du LPP, sachant la rareté de sa survenue [24] et le traitement de choix n'est pas bien établi.

Il faut noter que dans certains cas, la chirurgie a été réalisée à but aussi bien diagnostique que thérapeutique [25].

La polychimiothérapie à base de CHOP (Cyclophosphamide, Adriamycine, Oncovin et Prednisone) est utilisée. D'autre part, on note le rôle important et l'impact pronostique des anticorps anti-CD20, traitement utilisé dans le cas de notre patient.

La radiothérapie est rarement indiquée.

Le traitement du LPP de haut grade peut dépendre de la maladie sous-jacente.

Des régressions partielles (ou transitoires ?) spontanées ont été décrites [26].

CONCLUSION

Le lymphome pulmonaire primitif à cellules B est une entité rare à présentation clinique et radiologique aspécifique, simulant d'autres pathologies de caractère et de pronostic différents, notamment le cancer pulmonaire, prêtant alors à confusion au départ comme le cas de notre patient. Le diagnostic est histologique et se base sur les techniques immuno-histochimiques et, plus récemment sur celles de la biologie moléculaire. Le traitement n'est pas encore codifié mais le pronostic est globalement satisfaisant sauf dans les formes à haut grade, encore plus rares, d'où l'intérêt d'établir un diagnostic précis, de réaliser le bilan d'extension qui servira aussi à éliminer les autres formes de prolifération lymphomateuse et de rechercher les facteurs pronostiques.

RÉFÉRENCES

1. Cadranel J, Wislez M, Antoine M. Primary pulmonary lymphoma. *Eur Respir J* 2002 ; 20 : 750-62.
2. Begueret H, Bergier B, Parrens M. Primary lung small B-cell lymphoma versus lymphoid hyperplasia. *Am J Surg Pathol* 2002 ; 26 (1) : 76-81.
3. Schmitt-Graff A, Raff T, Rahn W. Primary pulmonary B-cell lymphoma of the MALT type. *Pathologe* 1995 Sep ; 16 (5) : 328-35.
4. Tamura A, Komatsu H, Yanai N. Primary pulmonary lymphoma : relationship between clinical features and pathologic findings in 24 cases. The Japan National Chest Hospital Study Group for Lung Cancer. *Jpn J Clin Oncol* 1995 Aug ; 25 (4) : 140-52.
5. Fiche M, Caprons F, Berger F. Primary pulmonary non-Hodgkin's lymphomas. *Histopathology* 1995 Jun ; 26 (6) : 529-37.
6. Sato A. Basic and clinical aspects of bronchus-associated lymphoid tissue. *Nihon Kokyuki Gakkai Zasshi* 2000 Jan ; 38 (1) : 3-11.
7. Morisako T, Kobayashi H, Kanou S. Clinicopathological study of six cases of primary pulmonary lymphoma diagnosed by gene rearrangement analysis. *Nihon Kokyuki Gakkai Zasshi* 1998 Mar ; 36 (3) : 236-40.
8. Takamori M, Noma S, Kobashi Y. CT findings of BAL-TOMA. *Radiat Med* 1999 Sep-Oct ; 17 (5) : 349-54.
9. Toh HC, Ang PT. Primary pulmonary lymphoma-clinical review from a single institution in Singapore. *Leuk Lymphoma* 1997 Sep ; 27 (1-2) : 153-63.
10. Quismorio FP Jr. Pulmonary involvement in primary Sjogren's syndrome. *Curr Opin Pulm Med* 1996 Sep ; 2 (5) : 424-8.
11. Gao J, Huang X, Wang R. Primary pulmonary lymphoma : analysis of cases and review of the literature. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi* 2002 Aug ; 25 (8) : 485-7.
12. Arcasoy SM, Bajwa MK, Jett JR. Non-Hodgkin's lymphoma presenting as Pancoast's syndrome. *Respir Med* 1997 Oct ; 91 (9) : 571-3.
13. Tokuda H, Kitamura S, Nakagawa K. A case of primary pulmonary non-Hodgkin's lymphoma showing a fine granular pattern around the main tumor on thin-slice CT. *Nihon Kyobu Shikkan Gakkai Zasshi* 1995 May ; 33 (5) : 583-7.
14. Habermann TM, Ryu JH, Inwards DJ. Primary pulmonary lymphoma. *Semin Oncol* 1999 Jun ; 26 (3) : 307-15.
15. Bazot M, Cadrane J, Benayoun S. Primary pulmonary AIDS-related lymphoma. *Chest* 1999 ; 116 : 1282-6.
16. Poletti V, Romagna M, Gasponi A. Bronchoalveolar lavage in the diagnosis of low-grade, MALT type, B-cell lymphoma in the lung. *Monaldi Arch Chest Dis* 1995 May ; 50 (3) : 191-4.
17. Cadranel J, Antoine M, Bellocq A. From pseudolymphomas to primary pulmonary lymphomas of MALT type. *Presse Med* 1996 Sep 28 ; 25 (28) : 1285-91.
18. Miyahara N, Eda R, Umemori Y. Pulmonary lymphoma of large B-cell type mimicking Wegener's granulomatosis. *Intern Med* 2001 Aug ; 40 (8) : 786-90.
19. Nakamura N, Yamada G, Itoh T. Pulmonary MALT lymphoma with amyloid production in a patient with primary Sjogren's syndrome. *Intern Med* 2002 Apr ; 41 (4) : 309-11.
20. Philippe B, Delfau-Larue MH, Epardeau B. B-cell pulmonary lymphoma : gene rearrangement analysis of bronchoalveolar lymphocytes by polymerase chain reaction. *Chest* 1999 May ; 115 (5) : 1242-7.
21. Nicholson AG, Wotherspoon AC, Diss TC. Pulmonary B-cell non-Hodgkin's lymphomas. The value of immunohistochemistry and gene analysis in diagnosis. *Histopathology* 1995 May ; 26 (5) : 395-403.
22. Kurosu K, Yumoto N, Mikata A. Monoclonality of B-cell lineage in primary pulmonary lymphoma demonstrated by immunoglobulin heavy chain gene sequence analysis of histologically non-definitive transbronchial biopsy specimens. *J Pathol* 1996 Mar ; 178 (3) : 316-22.
23. Shiota T, Kanaoka M, Oshima S. A case of primary pulmonary B cell lymphoma confirmed by gene analysis. *Nippon Geka Gakkai Zasshi* 1995 Jun ; 96 (6) : 402-5.
24. Kawashima O, Hirai T, Kamiyoshihara M. Early-stage primary pulmonary lymphoma. *Oncol Rep* 1998 Jan-Feb ; 5 (1) : 135-8.
25. Sakuraba M, Onuki T, Mae M. Three cases of primary pulmonary malignant lymphoma. *Nihon Kokyuki Gakkai Zasshi* 2000 Sep ; 38 (9) : 714-19.
26. Kano S, Kobayashi H, Kiryu T. Spontaneous regression in a case of primary pulmonary lymphoma with Sjogren's syndrome. *Nihon Kyobu Shikkan Gakkai Zasshi* 1995 Jun ; 33 (6) : 665-9.

لورم اللمفي الرئوي الاول. سيرة حالة ومراجعة المشورات

موجز: رجل عمره ٨١. عاماً لا يدخن راجع لسعال وحمى وتدهور الحالة العامة. أظهرت الصور الشعاعية كتلة قرب سرة الرئة اليمنى مشتبها بها مع انعدام تهوية تامة للفص العلوي. أُكِّدَت الخزعة بالتنظير الباطني الطبيعية الورمية. وقد سمح التحليل المناعي النسجي الكيميائي بتشخيص ورم لمفي رئوي بدئي بدرجة عالية. فائدة هذه الحالة هي في ندرة التشخيص وطريقة عرض اللانوعية وخاصة تَوَرُّط الانذارات.