



Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com



Cas clinique des Printemps de la médecine interne

Il vaut le bon Canteloup lui !

Dyspnea in a 64 year-old woman

L. Pothén^{a,*}, H. Yildiz^a, S. Aydin^b, A. Camboni^b, M. Lambert^a, P. Hainaut^a, M. Ebbo^c

^a Service de médecine interne, Cliniques Universitaires Saint-Luc, avenue Hippocrate 10, 1200 Bruxelles, Belgique

^b Service d'anatomopathologie, Cliniques Universitaires Saint-Luc, avenue Hippocrate 10, 1200 Bruxelles, Belgique

^c Département de médecine interne, hôpital de la Timone, AP-HM, Aix-Marseille Université, 278, rue Saint-Pierre, 13005 Marseille

INFO ARTICLE

Mots clés :

Syndrome néphrotique
Lymphome intravasculaire

Keywords:

Nephrotic syndrome
Intravascular large B cell lymphoma

1. L'observation

Une femme, âgée de 64 ans, était hospitalisée à la fin du mois d'avril pour dyspnée évoluant depuis un mois. Dans ses antécédents, on notait un reflux gastro-œsophagien, une hypothyroïdie substituée, des migraines, une hypertension artérielle, une hypercholestérolémie et une arthrodèse lombaire. Elle était fonctionnaire, ne fumait pas et consommait de l'alcool de manière occasionnelle. Elle appréciait les balades en forêt. Son traitement comportait : propranolol 40 mg/j, oméprazole 20 mg/j, L-thyroxine 25 µg/j, acide folique 4 mg/j.

Fin mars, après une chute de la 11^e marche d'un escalier, elle présentait une fracture et une plaie du poignet, nécessitant une attelle plâtrée puis une chirurgie de l'extenseur de l'index droit. C'est en revoyant l'orthopédiste à la consultation de contrôle post-opératoire qu'elle mentionnait pour la première fois une dyspnée de grade 3, associée à des douleurs thoraciques d'effort. Elle était donc hospitalisée en cardiologie où un bilan était réalisé : ECG montrant des ondes T négatives de V1 à V3, échographie cardiaque retrouvant une discrète hypertension artérielle pulmonaire (HTAP), angioscanner pulmonaire négatif, coronarographie normale. Une anémie macrocytaire (hémoglobine : 7,2 g/L) était découverte. Le bilan biologique montrait également une carence en folate substituée. Une gastroscopie mettait en évidence une petite

ulcération antrale traitée par oméprazole. Il existait un syndrome inflammatoire (CRP : 200 mg/L), pour lequel les prélèvements bactériologiques (hémocultures, culture urinaire) restaient stériles.

Cinq jours après sa sortie de cardiologie, la patiente consultait en urgence pour fièvre et dégradation de l'état général. Elle décrivait de la fièvre depuis 3 à 4 jours, avec frissons, sudations nocturnes et céphalées périorbitaires gauches. La dyspnée était toujours présente au moindre effort, avec orthopnée et oppression thoracique à l'effort. La température était à 38,3 °C, la fréquence cardiaque à 96/min, la saturation en oxygène à 96 %, la pression artérielle à 136/82 mmHg. L'examen clinique était pauvre, hormis un hématome du point de ponction artérielle fémorale légèrement inflammatoire. La plaie de poignet était propre et non inflammatoire. La biologie montrait toujours un syndrome inflammatoire avec une CRP à 137 mg/L, sans hyperleucocytose, ainsi qu'une anémie normocytaire à 7,4 g/L. La créatinine était à 1,02 mg/dl, les LDH à 405 UI/L, il n'y avait pas d'anomalie hépatique, l'albuminémie était à 25 g/L, l'électrophorèse montrait une petite hypogammaglobulinémie au dépend surtout des IgG (5,5 g/L). Un traitement empirique par amoxicilline-clavulanate IV était débuté. Un premier scanner thoraco-abdominal ne retrouvait pas de foyer profond, sous réserve de l'absence d'injection (en raison d'une réaction après l'injection du précédent angio-scanner). L'évolution en cours d'hospitalisation était marquée par la persistance de la fièvre et de la dyspnée, avec apparition d'une hypoxémie. Au bout de quatre jours, en l'absence de réponse clinique et biologique, et devant la négativité des prélèvements bactériologiques répétés (hémocultures), l'antibiothérapie était arrêtée. La patiente développait ensuite des œdèmes des membres inférieurs, responsables d'une prise de poids de 4 kg en six jours. L'auscultation pulmonaire retrouvait des râles crépitants aux bases. La bandelette urinaire détectait une protéinurie, confirmée à 5,43 g/L, avec une hématurie microscopique (14 GR/champs) sans dysmorphisme. La créatininémie restait stable, l'anémie persistait, nécessitant des transfusions et une thrombopénie apparaissait. Le TEP-scan au 18FDG montrait une fixation pulmonaire légèrement et diffusément majorée, ainsi qu'une splénomégalie évoquant un processus réactionnel. La recherche d'anticorps anti-nucléaire, anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles (ANCA) et

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : lucie.pothen@uclouvain.be (L. Pothén).

anti-membrane basale glomérulaire (MBG) était négative. Les dosages de C3, C4, et IgG4 étaient normaux. La ponction biopsie médullaire était non contributive. Les sérologies infectieuses comprenant EBV, CMV, Parvovirus B19, VHB, VHC, VHA, VIH, syphilis, *Coxiella*, *Leptospira*, *Bartonella* étaient non contributives (immunisation ancienne ou vaccination, sans signes en faveur d'une infection aiguë). À ce stade, un examen nous permettait de faire le diagnostic, lequel ?

2. L'avis de l'expert-consultant

Mikael Ebbo, Département de Médecine Interne, hôpital de la Timone, AP-HM, Aix-Marseille Université.

De manière synthétique, il s'agit donc de l'observation d'une femme d'une soixantaine d'année, sans exposition particulière en dehors de la notion de balades en forêt, qui présente, au décours d'une chute avec fracture et plaie au poignet, un tableau rapidement progressif sur quelques semaines associant : des symptômes respiratoires (dyspnée, orthopnée et oppression thoracique) avec hypoxémie, HTAP et hypermétabolisme pulmonaire au TEP-scan au 18FDG ; des cytopénies (anémie puis thrombopénie associée) ; une hypogammaglobulinémie avec hypoalbuminémie, puis une protéinurie d'allure néphrotique ; une splénomégalie ; le tout en contexte fébrile et inflammatoire, avec altération de l'état général, et ne répondant pas à une première ligne d'antibiotiques par amoxicilline-acide clavulanique.

Les hypothèses diagnostiques sont nombreuses dans ce contexte, et on les classera par grands cadres nosologiques. Premier grand cadre nosologique évoqué : les maladies infectieuses. En effet, devant la fièvre, le syndrome inflammatoire marqué et le début relativement brutal, il est licite (et même indispensable !) d'évoquer certaines causes infectieuses. Parmi celles-ci, on citera une éventuelle endocardite infectieuse, en particulier bactérienne, devant l'existence d'une porte d'entrée cutanée (plaie du poignet), de signes généraux, de la fièvre ou encore de l'atteinte rénale glomérulaire. L'absence de réponse à l'antibiothérapie par amoxicilline-acide clavulanique et la négativité des hémocultures ou des sérologies réalisées n'élimine pas formellement cette hypothèse (endocardites à hémocultures négatives, bactéries du groupe HACEK...), cependant l'absence de souffle cardiaque, d'anomalie valvulaire à l'échographie cardiaque ou encore l'absence de lésions d'allure embolique au scanner thoraco-abdominal et l'aspect des anomalies observées au TEP-scan ne semblent pas en faveur. Nous ne connaissons pas l'origine géographique de la patiente, mais il est dans l'« air du temps » d'évoquer devant cette notion de balade en forêt la borréliose de Lyme, d'autant que celle-ci est souvent rebaptisée « la grande imitatrice », tout comme Nicolas Canteloup est un grand imitateur ! Cependant, il n'existe pas de notion de piqure de tique ou d'érythème migrant (même si ceux-ci peuvent manquer ou passer inaperçus). La borréliose de Lyme est de plus en général non fébrile, et surtout le faisceau d'arguments nécessaire au diagnostic n'est pas réuni ici : absence de manifestations évocatrices cutanées (lymphocytome borrélien ou acrodermatite chronique atrophique), articulaires, neurologiques (méningoradiculite, méningite, encéphalite, myélite) ou cardiaques (troubles de la conduction) et présence d'arguments en faveur d'un diagnostic différentiel (atteinte pulmonaire, rénale, hématologique). Parmi les autres causes infectieuses, on pourrait également évoquer une éventuelle pneumonie à bactéries dites « atypiques » à localisation intracellulaire, et en particulier à *Mycoplasma pneumoniae* (dont les résultats sérologiques ou par PCR sur sécrétions respiratoires ne sont pas cités ici), agent infectieux potentiellement pourvoyeur de tableaux pulmonaires fébriles avec manifestations extra-respiratoires hématologiques (anémie hémolytique auto-immune, volontiers à agglutinines froides, potentiellement responsable ici

de l'anémie et de l'élévation des LDH) ou rénales (rares tableaux de micro-angiopathie thrombotique, pouvant expliquer la thrombopénie ici ; ou de glomérulonéphrite, pouvant expliquer la protéinurie d'allure néphrotique). L'absence de réponse aux bêta-lactamines pourrait également être compatible avec ce diagnostic. Pour terminer avec une dernière cause infectieuse, on pourrait enfin évoquer une infection virale à Hantavirus, en particulier au virus Puumala. En effet, ce virus, retrouvé en Europe du Nord et Centrale mais également dans l'Est de la France [1], est responsable de tableaux de « fièvres hémorragiques avec syndrome rénal » (HFRS), caractérisés par de la fièvre, une augmentation de la perméabilité vasculaire, une thrombopénie et une atteinte rénale aiguë, responsable du tableau dit de « néphropathie épidémique » (NE). Une protéinurie, néphrotique dans ¼ des cas [2], concerne la quasi-totalité de ces patients (infection par le virus des cellules épithéliales tubulaires, des cellules endothéliales glomérulaires et des podocytes), des anomalies radiologiques pulmonaires sont rapportées chez 1/3 d'entre eux (le syndrome dit « cardio-pulmonaire » (HCPS) étant plutôt l'apanage des Hantavirus du continent américain), et l'existence d'une splénomégalie est fréquente à la phase aiguë de l'infection [3]. Parmi les atypies, on notera : l'absence de manifestations hémorragiques cutanéo-muqueuses, cependant le plus souvent modérées dans ce contexte ; les valeurs biologiques concernant les globules rouges ne sont pas univoques au cours de cette infection, pouvant varier de l'anémie (comme chez notre patiente) à une augmentation de l'hématocrite, résultat des phénomènes de fuite capillaire observés au cours de la maladie ; l'évolution reste le plus souvent favorable dans cette situation, en l'absence de traitement spécifique, ce qui ne semble pas être le cas chez notre patiente. Enfin, le réservoir de la maladie n'est pas le loup, comme pourrait le suggérer le titre s'il était informatif... mais bien un rongeur, le campagnol (*Myodes glareolus*). C'est l'inhalation d'aérosols issus de ses excréments qui est responsable de l'infection chez l'homme.

En l'absence de pathologie infectieuse documentée, certaines pathologies inflammatoires et auto-immunes peuvent également être évoquées. Parmi celles-ci, on évoquera brièvement, dans ce contexte fébrile, inflammatoire et d'atteinte pneumo-rénale, une éventuelle vascularite systémique. Cependant les ANCA sont négatifs (n'éliminant pas bien sûr une vascularite ANCA négative), de même que les anticorps anti-MBG, le complément n'est pas consommé, et il n'est pas évident d'intégrer à ces hypothèses les anomalies hématologiques (anémie, thrombopénie, élévation des LDH, splénomégalie) observées. La chute de la « 11^e marche » (11 critères de classification de l'ACR) ainsi que le « loup » de Canteloup ont fait évoquer à certains collègues un éventuel lupus systémique, paraissant cependant peu probable en l'absence d'anticorps anti-nucléaires, et en contexte si inflammatoire, en l'absence de sérite...

On terminera par l'ensemble des hypothèses « infiltratives » au sens large. Parmi celles-ci, la survenue d'une fracture du poignet (ostéoporose sous-jacente ?), d'une réaction lors de l'injection de produit de contraste iodé, d'une splénomégalie et de cytopénies aurait pu faire évoquer une éventuelle mastocytose systémique. Cependant là encore, le caractère brutal et rapidement évolutif des symptômes, la fièvre, l'importance du syndrome inflammatoire, le tableau respiratoire ou encore les données de l'imagerie fonctionnelle paraissent peu en faveur de ce diagnostic. Enfin, l'hypothèse d'un éventuel lymphome paraît tout à fait justifiée devant les signes généraux, les cytopénies, la splénomégalie, ou encore l'élévation des LDH et l'hypogammaglobulinémie. Il ne s'agit pas de citer ici l'ensemble des pathologies lympho-prolifératives susceptibles de s'associer à une atteinte rénale, en particulier glomérulaire. Cependant, devant l'absence d'adénopathie en imagerie conventionnelle comme fonctionnelle, on peut évoquer en priorité parmi ces pathologies lymphomateuses un type bien

particulier de lymphome : le lymphome intra-vasculaire à grandes cellules B (IVLBCL). Dans son variant dit « classique » (par opposition aux variants dits « cutanés » et « associés à un syndrome hémophagocytaire »), l'IVLBCL touche des patients d'un âge moyen autour de 70 ans, et se présente de manière très hétérogène, mais le plus souvent par une fièvre d'origine indéterminée et des signes généraux [4]. Les atteintes « classiques » cutanées (présentes dans 40 % des cas) et neurologiques (présentes dans environ 1/3 des cas) n'étaient certes à priori pas retrouvées chez notre patiente (en dehors de céphalées péri-orbitaires isolées, une imagerie par résonance magnétique orbitaire et cérébrale pourrait être réalisée dans ce contexte). Cependant, l'atteinte pulmonaire est relativement fréquente (environ 60 % des cas autopsiques), peut s'accompagner d'HTAP et présente un aspect au TEP-scan tout à fait compatible [5] ; les cytopénies sont également fréquentes (anémie chez près de 2/3 des patients, thrombopénie chez 1/3), malgré la biopsie médullaire dite ici « non contributive » (prélèvement de taille suffisante ? anatomopathologiste sensibilisé à ce diagnostic en pré-analytique ?) ; les reins font également partie des organes très vascularisés qui peuvent être atteints par la maladie (avec syndrome néphrotique chez 1/3 d'entre eux) [6]. Dans ce contexte, le diagnostic est anatomopathologique avec la mise en évidence de cellules lymphoïdes atypiques à large rapport nucléo-cytoplasmique au sein de la lumière des vaisseaux sanguins dans l'organe biopsié. Ces cellules lymphoïdes intra-vasculaires ont un phénotype de cellules B périphériques matures (en particulier CD20⁺). Dans le contexte de notre patiente, la BOM n'a à priori pas été contributive (une relecture pourrait être envisagée avec la demande explicite de rechercher un IVLBCL), et il faudra donc biopsier un des organes atteints : ponction biopsie rénale ou biopsies pulmonaires trans-bronchiques. Si le taux de plaquettes (non communiqué ici) ne permet pas la réalisation de l'un de ces 2 gestes, on pourra envisager la réalisation de biopsies cutanées en peau saine, celles-ci seront multiples (par exemple tronc, abdomen et membre supérieur) et devront contenir du tissu adipeux sous-cutané (présence des lésions d'IVLBCL dans les capillaires du tissu adipeux sous-cutané) [7]. C'est enfin le titre informatif qui finit d'emporter notre conviction concernant le diagnostic : outre le fait que l'IVLBCL soit très régulièrement qualifié de « grand imitateur » (comme Nicolas Canteloup...) dans plusieurs publications [8,9], l'acronyme anglo-saxon de la maladie et les initiales du titre finissent de nous convaincre : « Il Vaut Le Bon Canteloup Lui ! » (IVLBCL)...

3. La démarche diagnostique des auteurs

Il s'agissait donc d'une femme de 64 ans, avec une fièvre et un syndrome inflammatoire inexpliqués associés à une dyspnée depuis au moins trois semaines. À l'admission, malgré la faible probabilité d'une origine infectieuse bactérienne classique (infection de l'hématome de ponction artérielle fémorale ?) un traitement empirique par amoxicilline-clavulanate était débuté. Face à l'évolution clinique et à l'absence de réponse thérapeutique, cette hypothèse était rapidement abandonnée. L'apparition d'une protéinurie avec hypoalbuminémie et œdèmes évoquait un syndrome néphrotique. L'association à l'atteinte pulmonaire décrite au TEP-scan au 18FDG, faisait rapidement suspecter une vascularite. La négativité des ANCA et des anti-MBG n'était cependant pas en faveur de ce diagnostic qui n'intégrait par ailleurs ni la thrombopénie, ni l'élévation des LDH. Biologiquement le tableau pouvait évoquer un syndrome d'activation macrophagique (bicytopénie, augmentation des LDH, hyperferritinémie) mais il n'y avait pas de consommation du fibrinogène (à noter que l'information sur la ferritine et sur le fibrinogène ne figuraient

pas dans l'observation transmise à l'expert). Le myélogramme s'avérant non contributif, tout nous indiquait le rein comme site de biopsie (la loi de Sutton). Celle-ci révélait une infiltration glomérulaire par de nombreuses cellules lymphoïdes irrégulières, avec nombreuses figures mitotiques, CD20⁺ Bcl2⁺ et focalement CD5⁺ et MUM1⁺, réalisant des images de mésangiolyse, correspondant à un lymphome B diffus intravasculaire. Notons que ce diagnostic pouvait être évoqué devant la fixation pulmonaire légèrement et diffusément majorée observée sur le TEP-scan au 18FDG.

4. La discussion

Le lymphome B diffus intravasculaire (intravascular large B cell lymphoma ou IVLBCL) est un lymphome très rare (incidence estimée de 1/10⁶), caractérisé par un envahissement vasculaire par des lymphocytes atypiques CD20⁺, CD45⁺, CD5⁺ [9]. On décrit historiquement deux variants : le phénotype Européen avec atteinte neurologique centrale, pulmonaire et cutanée, sans atteinte d'organe hématologique et le phénotype Asiatique avec pancytopenie, syndrome d'activation macrophagique et hépatosplénomégalie [10,11]. Toutefois, il s'agit d'une pathologie dont l'expression est extrêmement hétérogène, pouvant affecter virtuellement tous les organes et se présenter comme une « vascularite » systémique (comme c'est le cas ici). Une atteinte rénale est décrite dans 2 à 13 % des cas [11] : syndrome néphrotique et/ou insuffisance rénale aiguë, masse rénale ou reins hypertrophiques. Un syndrome néphrotique isolé n'a été que rarement décrit. Le pronostic est mauvais en raison du caractère agressif de la maladie et du retard diagnostique, mais les chimiothérapies à base de rituximab ont largement amélioré la réponse clinique avec une survie de 66 % à deux ans dans la plus large étude rétrospective [12]. À noter que cette pathologie a hérité, du fait de sa présentation polymorphe, du titre d'« oncologist's great imitator » (Nicolas Canteloup, imitateur connu en France, intervient dans le titre de cette énigme des Printemps de la Médecine Interne : « Il vaut le bon Canteloup lui ! », pour IVLBCL ou IntraVascular Large B Cell Lymphoma).

Déclaration de liens d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Références

- [1] Reynes JM, Carli D, Thomas D, Castel G. Puumala Hantavirus genotypes in humans, France, 2012–2016. *Emerg Infect Dis* 2019;25:140–3.
- [2] Mustonen J, Outinen T, Laine O, Pörsti I, Vaheri A, Mäkelä S. Kidney disease in Puumala hantavirus infection. *Infect Dis (Lond)* 2017;49:321–32.
- [3] Vapalahti O, Mustonen J, Lundkvist A, Henttonen H, Plyusnin A, Vaheri A. Hantavirus infections in Europe. *Lancet Infect Dis* 2003;3:653–61.
- [4] Ponzone M, Campo E, Nakamura S. Intravascular large B-cell lymphoma: a chameleon with multiple faces and many masks. *Blood* 2018;132:1561–7.
- [5] Colavolpe C, Ebbo M, Trousse D, Khibri H, Franques J, Chetaille B, et al. FDG-PET/CT is a pivotal imaging modality to diagnose rare intravascular large B-cell lymphoma: case report and review of literature. *Hematol Oncol* 2015;33:99–109.
- [6] Desclaux A, Lazaro E, Pinaquy JB, Yacoub M, Viallard JF. Renal Intravascular Large B-cell Lymphoma: a case report and review of the literature. *Intern Med* 2017;56:827–33.
- [7] Matsue K, Abe Y, Kitadate A, Miura D, Narita K, Kobayashi H, et al. Sensitivity and specificity of incisional random skin biopsy for diagnosis of intravascular large B-cell lymphoma. *Blood* 2019, <http://dx.doi.org/10.1182/blood-2018-11-887570>.
- [8] Devitt KA, Gardner JA. Intravascular large B-cell lymphoma: the great imitator. *Autops Case Rep* 2018;8:e2018055.
- [9] Zuckerman D, Selim R, Hochberg E. Intravascular lymphoma: the oncologist's "great imitator". *Oncologist* 2006;11:496–502.
- [10] Nakamura S, Murase T, Kinoshita T. Intravascular large B-cell lymphoma: the heterogeneous clinical manifestations of its classical and hemophagocytosis-related forms. *Haematologica* 2007;92:434–6.

- [11] Murase T, Yamaguchi M, Suzuki R, Okamoto M, Sato Y, Tamaru J, et al. Intravascular large-B-cell lymphoma (IVLBCL): a clinicopathologic study of 96 cases with special reference to the immunophenotypic heterogeneity of CD5. *Blood* 2007;109:478–85.
- [12] Shimada K, Matsue K, Yamamoto K, Murase T, Ichikawa N, Okamoto M, et al. Retrospective analysis of intravascular large B-cell lymphoma treated with rituximab-containing chemotherapy as reported by the IVL Study Group in Japan. *J Clin Oncol* 2008;26:3189–95.