

Diagnostic différentiel rare

Consolidations et nodules pulmonaires bilatéraux énigmatiques

Dr méd. Katharina Huss-Mischler^a; Dr méd. Jean-Luc Kurzen^b; Dr méd. Jan H. Rüschhoff^c; Dr méd. Rahel Schwotzer^d

^a Onkologie und Hämatologie Zentrum, Spital Männedorf, Männedorf; ^b Pneumologie, Klinik Medizin, Spital Männedorf, Männedorf; ^c Institut für Pathologie und Molekularpathologie, Universitätsspital Zürich, Zürich; ^d Klinik für Medizinische Onkologie und Hämatologie, Universitätsspital Zürich, Zürich

Contexte

Nous décrivons ici un cas de diagnostic différentiel rare avec des consolidations et nodules pulmonaires: une amylose pulmonaire consécutive à une amylose à chaînes légères (AL) systémique. Les causes, le tableau clinique et les possibilités de traitement de l'amylose pulmonaire sont discutés sur la base de ce cas clinique.

Présentation du cas

Anamnèse

Une patiente alerte de 84 ans nous a été adressée pour des examens complémentaires en raison d'une odynophagie, d'un manque d'appétit, d'une perte de poids involontaire de 4 kg en quatre mois (poids 50 kg, taille 1,64 m, indice de masse corporelle [IMC] 18,5 kg/m²) et d'un méléna. Les antécédents médicaux connus de la patiente incluaient une fibrillation auriculaire permanente, une cardiopathie hypertensive et une artériopathie oblitérante des membres inférieurs bilatérale.

Résultats

La patiente était normotendue à hypotendue (125/48 mm Hg) et présentait un rythme irrégulier bradycardique (pouls 48/min). L'électrocardiogramme (ECG) a révélé une fibrillation auriculaire bradycardique. Les analyses de laboratoire ont montré une anémie normochrome normocytaire hyporégénérative, avec une valeur d'hémoglobine de 80 g/l. La radiographie conventionnelle du thorax a fait apparaître de multiples lésions nodulaires à taches des deux poumons (fig. 1).

Une tomodensitométrie (TDM) du thorax et de l'abdomen a ensuite été réalisée, complétée par la suite par une tomographie par émission de positons-TDM au fluorodésoxyglucose marqué

au fluor 18 (TEP-TDM-FDG). Ces examens d'imagerie ont révélé des consolidations acineuses étendues, ayant la densité des tissus mous, ainsi que des nodules avec parfois des calcifica-



Figure 1: Radiographie du thorax, incidence postéro-antérieure: consolidations et nodules tachetés au niveau des deux poumons.

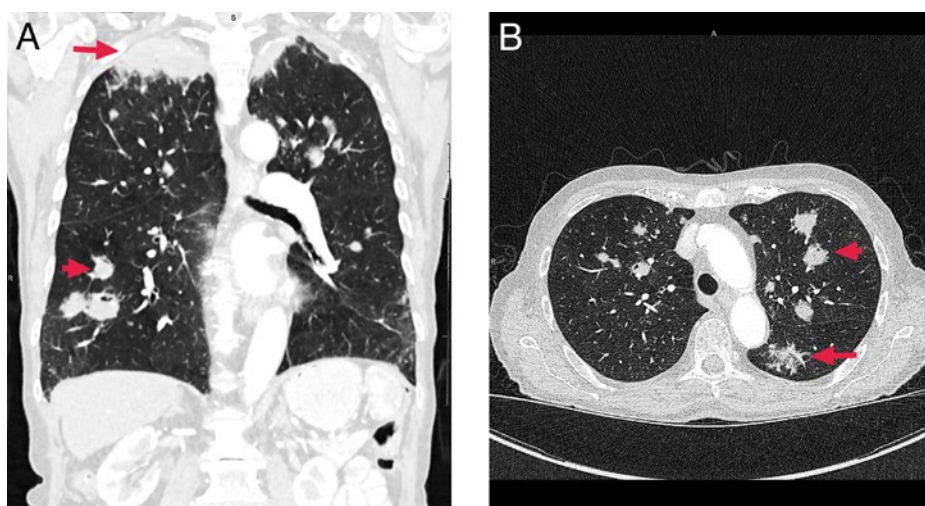


Figure 2: Tomodensitométrie du thorax, coupe coronale (A) et transversale (B): A) consolidations apicales denses des deux côtés (flèche longue), nodules des deux côtés (flèche courte); B) consolidation (flèche longue) et nodule (flèche courte).

tions marginales au niveau des deux poumons. La consolidation la plus étendue dans l'apex pulmonaire mesurait 3,5 cm × 8 cm (fig. 2).

Globalement, les anomalies pulmonaires présentaient une nette activité du FDG. Aucune autre masse ou zone avec activité du FDG n'était

visible dans la région cervico-thoraco-abdomino-pelvienne, à l'exception d'une zone avec activité du FDG dans l'œsophage moyen.

Les biopsies prélevées par gastroscopie ont permis de diagnostiquer une œsophagite causée par le virus herpès simplex (HSV). La coloscopie a en outre montré une volumineuse angiodysplasie dans le côlon ascendant, qui a été traitée avec succès par coagulation au plasma argon.

Les consolidations pulmonaires ont été évaluées plus en détail par bronchoscopie et biopsies pulmonaires transbronchiques (BTB). Aucune anomalie n'a été détectée au niveau endobronchique. Les BTB n'ont révélé aucune malignité, mais des dépôts amyloïdes compatibles avec une amylose à chaînes légères (AL) de type lambda ont été observés (fig. 3).

Dans le cadre du bilan hématologique complémentaire, une électrophorèse des protéines sériques avec immunofixation et mesure des chaînes légères libres a été réalisée pour rechercher une amylose AL systémique comme

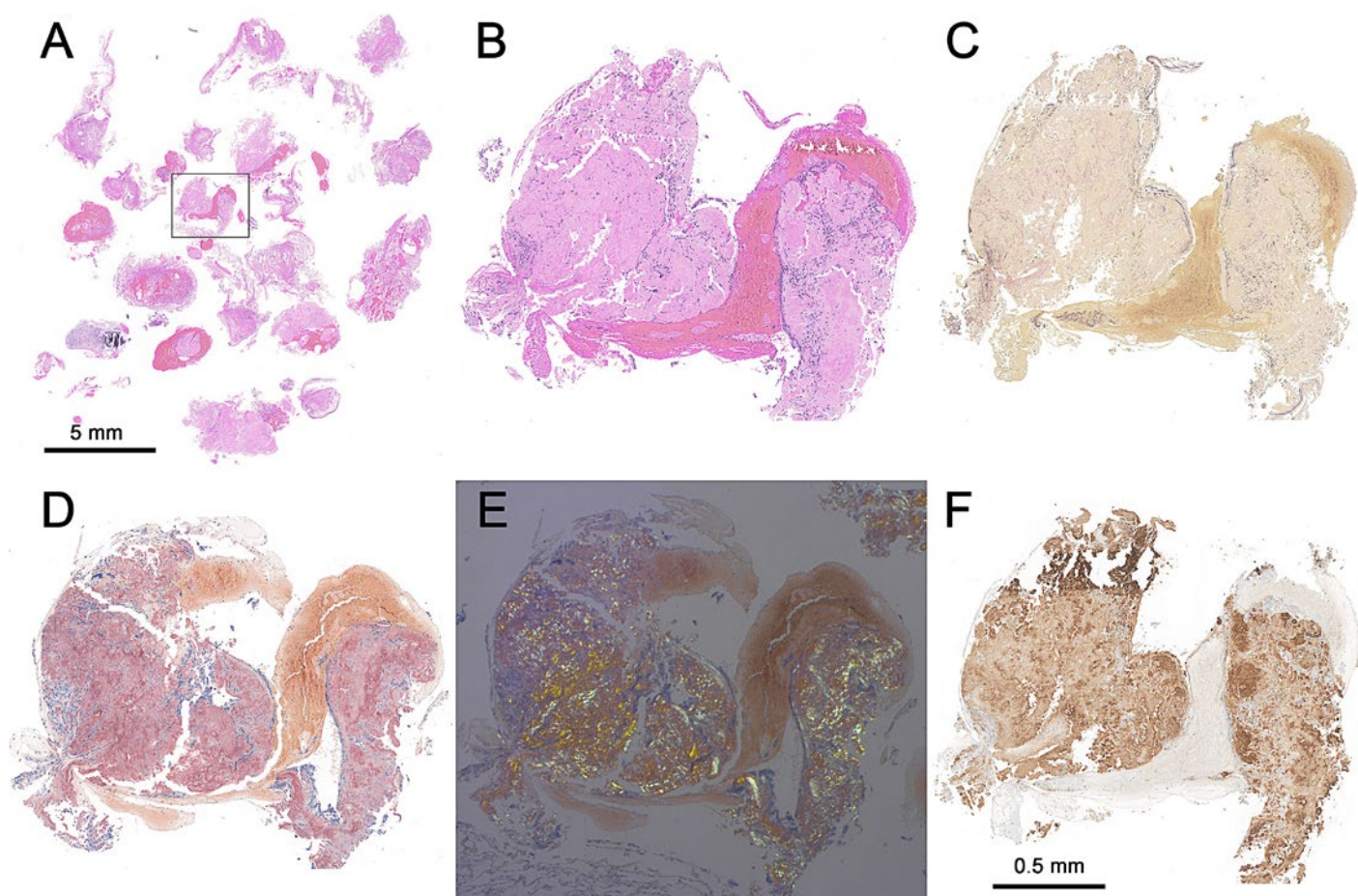


Figure 3: Coupes histologiques des biopsies pulmonaires transbronchiques, coloration à l'hématoxyline-éosine (H&E) (A, B), à l'Elastica-van Gieson (C), au rouge Congo (D, E) et immunohistochimie (F); barres d'échelle: 5 mm (A) et 0,5 mm (B–F). Parenchyme pulmonaire avec dépôts amyloïdes nodulaires. À la coloration à l'H&E, du matériel amorphe éosinophile est visible sur la vue d'ensemble (A) et sur la vue détaillée (B). Les dépôts apparaissent en jaune à la coloration à l'Elastica-van Gieson (C) et en rouge à la coloration au rouge Congo (D). En lumière polarisée, le matériel présente une biréfringence vert pomme après coloration au rouge Congo (E). L'immunohistochimie pour les chaînes légères lambda libres est positive (détection d'anticorps anti-chaînes légères lambda, clone ULI/LAT; dilution 1:5; amYmed – Reference Center for Amyloid Diseases, Prof. Dr méd. Reinhold P. Linke, Munich) (F).

Le cas particulier

origine de l'amylose pulmonaire. Une gamma-pathie biclonale de type IgG lambda et IgM kappa a été constatée. Aussi bien les valeurs mesurées des chaînes légères (kappa 18,7 mg/l; lambda 17,9 mg/l) que le rapport des chaînes légères entre elles étaient normaux. Les gradients M (pic pathologique avant ou dans la fraction gamma ou la fraction d'immunoglobulines de l'électrophorèse des protéines sériques) étaient légèrement augmentés, s'élevant respectivement à 1,5 G/l et 0,3 G/l. À la ponction de moelle osseuse, seule une légère multiplication des plasmocytes a été observée, sans mise en évidence claire d'une population plasmocytaire clonale, avec présence simultanée d'une petite population de cellules B monoclonales. À l'immunophénotypage, il y avait une expression accrue des chaînes légères kappa par la sous-population de lymphocytes B, et le génotypage MYD88 a révélé une mutation ponctuelle (p.L265P) dans l'exon 5 du gène MYD88. Il s'agit d'une mutation ponctuelle typique du gène MYD88, qui peut s'observer dans les lymphomes, typiquement dans la maladie de Waldenström.

Les biopsies prélevées lors des examens gastro-entérologiques ont été analysées, ne révélant pas de dépôts amyloïdes. De même, l'examen cardiologique par échocardiographie n'a indiqué aucun signe d'atteinte cardiaque amyloïde. Enfin, aucun signe de lymphome B non hodgkinien n'a été détecté dans la biopsie pulmonaire, pour autant que l'on puisse en juger par les BTB.

Dans l'ensemble, la présence d'une gammapathie de type IgG lambda à la sérologie a amené à suspecter fortement une amylose AL lambda systémique avec atteinte isolée des poumons. Il existait en outre une gamma-pathie monoclonale de signification indéterminée (GMSI) de type IgM kappa avec mise en évidence d'une population clonale de lymphocytes B, ce qui faisait penser à une maladie de Waldenström ou à un lymphome de la zone marginale en raison de la mutation ponctuelle MYD88. Il n'y avait pas de signes cliniques, de laboratoire ou d'imagerie suggérant un lymphome symptomatique.

Discussion

L'amylose systémique est une maladie rare qui touche environ 10 personnes sur 1 million [1]. L'amylose désigne des dépôts extracellulaires de fibrilles insolubles anormales. Celles-ci se forment à partir de différentes protéines précurseurs, de petite taille et solubles, qui sont mal repliées [2]. Au total, plus de 30 protéines amylogènes différentes sont connues. La plus fréquente d'entre elles est l'amylose à chaîne légère (AL) [3]. Les protéines amyloïdes présentent la

structure de repliement classique β . Au microscope polarisant, il est en outre possible de visualiser une biréfringence vert pomme après coloration au rouge Congo. En principe, le diagnostic d'une amylose est posé à partir d'une biopsie tissulaire; un typage de l'amyloïde est impératif, car le traitement en dépend.

L'amylose AL peut être systémique ou localisée. Les symptômes ou les manifestations cliniques dépendent de l'ampleur et de la localisation des dépôts amyloïdes dans l'organisme. Si une amylose systémique n'est pas traitée, les dommages fonctionnels des organes touchés augmentent et finissent par entraîner la mort. L'amylose AL localisée, en revanche, a un très bon pronostic [4].

L'atteinte des poumons est relativement fréquente dans l'amylose AL, mais elle est rarement symptomatique. Trois formes d'amylose pulmonaire sont décrites: l'amylose pulmonaire nodulaire, l'amylose alvéolo-septale diffuse et l'amylose trachéobronchique [5]. Elles peuvent être facilement distinguées sur le plan clinique et radiologique.

L'amylose pulmonaire nodulaire est le plus souvent localisée et touche davantage les hommes que les femmes (rapport 3:2) [6]. Comme la maladie ne provoque souvent aucun symptôme, l'amylose pulmonaire nodulaire est habituellement découverte de manière fortuite à la radiographie thoracique. Elle peut se présenter sous forme de cavernes, de nodule isolé ou encore de nodules multiples touchant les deux poumons [7]. Souvent, les lésions à croissance lente ont une localisation périphérique sous-pleurale et ne mesurent que quelques centimètres de diamètre. Toutefois, des lésions plus volumineuses, pouvant atteindre 15 cm, ont aussi été décrites [8]. Histologiquement, il s'agit le plus souvent d'une amylose AL localisée (chaînes légères d'immunoglobulines) ou d'une amylose AL/AH (mélange de chaînes légères et de chaînes lourdes d'immunoglobulines) [5]. Une maladie lymphoproliférative en est vraisemblablement l'origine (avant tout lymphomes de la zone marginale extra-ganglionnaires du groupe des lymphomes «mucosa-associated-lymphoid-tissue» [MALT]), mais la maladie lymphoproliférative n'est pas nécessairement manifeste sur le plan clinique. Sur le plan thérapeutique, une excision est souvent suffisante. Le pronostic à long terme est bon [9].

L'amylose alvéolo-septale diffuse (synonyme: amylose parenchymateuse diffuse) se caractérise par des dépôts amyloïdes dans les septa alvéolaires et les parois vasculaires. Elle est presque toujours l'expression d'une amylose systémique (le plus souvent une amylose AL) [5]. L'imagerie peut révéler des micronodules, des dépôts alvéolo-septaux, des kystes et des calcifications [10]. Les patients et patientes atteints d'amylose alvéolo-septale diffuse ont

souvent une évolution clinique plus grave. Comme les dépôts amyloïdes ont une localisation interstitielle, les échanges gazeux peuvent être perturbés et les personnes touchées présentent des signes de pneumopathie interstitielle, tels que toux, dyspnée et intolérance à l'effort. De plus, des dépôts au niveau des vaisseaux peuvent être à l'origine d'une hypertension pulmonaire [11]. Plus rarement, ces dépôts peuvent aussi entraîner des dissections vasculaires avec hémorragies bronchiques [12]. L'amylose alvéolo-septale diffuse est traitée en fonction de l'amylose AL systémique sous-jacente. L'objectif est de réduire rapidement et fortement la concentration de chaînes légères libres circulantes, permettant ainsi de prévenir des dépôts supplémentaires, d'améliorer la fonction organique et de prolonger la vie [13]. En revanche, les dépôts amyloïdes existants ne sont pas dissous par un traitement systémique. Les traitements sont similaires à ceux du myélome multiple. Cependant, les adaptations posologiques sont fréquentes et permettent une meilleure tolérance [14]. Jusqu'à récemment, les données cliniques disponibles provenaient d'études de phase II, de comparaisons rétrospectives et de séries de cas. Des études de phase II ont montré que le daratumumab, un anticorps monoclonal dirigé contre le «cluster of differentiation 38» (CD38), est très efficace dans le traitement de l'amylose AL. L'anticorps a montré une réponse rapide et durable, avec un profil d'effets indésirables favorable [15, 16]. La publication de l'étude de phase III ANDROMEDA a fondamentalement modifié le traitement de l'amylose systémique. L'étude a montré que le daratumumab combiné au cyclophosphamide, au bortézomib et à la dexaméthasone (CyBorD) a entraîné une nette amélioration de la réponse hématologique globale et de la très bonne réponse partielle («very good partial response» [VGPR]) par rapport au schéma CyBorD seul. Une amélioration plus rapide de la fonction cardiaque et néphrologique a également été observée après six mois [17]. Ainsi, la combinaison de daratumumab et de CyBorD peut être considérée comme le nouveau traitement standard de première ligne de l'amylose AL systémique.

L'amylose trachéobronchique est un type d'amylose limitée à un ou plusieurs organes. Elle se caractérise par des plaques sous-muqueuses au niveau du larynx et de la trachée, le parenchyme pulmonaire étant épargné [18]. Elle n'est habituellement pas associée à une dyscrasie plasmocytaire [5]. Les personnes touchées deviennent généralement symptomatiques en raison de la présence d'une plaque sténosante dans la région des voies respiratoires centrales [19]. À la bronchoscopie, il y a des dépôts blanchâtres irréguliers qui sont

fragiles et peuvent saigner après la biopsie. Les manifestations cliniques varient en fonction de la localisation des plaques amyloïdes. Ainsi, une toux, une hémoptysie et une dyspnée peuvent survenir. Le rétrécissement des voies respiratoires peut se manifester par des sibilances ou un stridor et entraîner des atelectasies post-sténotiques et des pneumonies récidivantes. Un foyer rond sous-muqueux isolé peut éventuellement être pris à tort pour une néoplasie endobronchique. Le traitement dépend en premier lieu des symptômes causés par l'amylose trachéobronchique.

Lors de la clarification de foyers ronds ou de consolidations pulmonaires, de nombreux diagnostics différentiels entrent en ligne de compte, dont certains présentent des caractéristiques tomodynamométriques typiques (cf. tab. S1 dans l'annexe joint à l'article en ligne).

Traitement et évolution

Notre patiente était atteinte d'une amylose pulmonaire avec des éléments cliniques principalement de type alvéolaire diffus (histologie avec atteinte par endroits des septa alvéolaires), mais l'imagerie montrait des nodules ainsi que des consolidations. En raison du gradient M de type IgG lambda mesurable à la sérologie, une amylose AL systémique de type lambda a été supposée, même s'il n'y avait pas de preuve claire dans la moelle osseuse d'une population plasmocytaire clonale comme site de production présumé de la chaîne légère amyloïdogène. Un traitement systémique de première ligne associant bortézomib, cyclophosphamide et dexaméthasone a donc été initié afin de freiner la progression des dépôts amyloïdes pulmonaires. Après deux mois de traitement, ni les analyses de laboratoire ni l'examen d'imagerie de suivi n'ont montré de réponse au traitement: le gradient M de type IgG lambda persistait (1,6 g/l), le rapport des chaînes légères libres était toujours normal et les infiltrats pulmonaires avaient plutôt progressé en taille. La patiente présentait une dyspnée d'effort croissante et, depuis peu, une toux non productive, ce qui suggérait globalement une progression de la composante alvéolaire diffuse de l'amylose pulmonaire. Le traitement a été modifié au profit du daratumumab, associé à la dexaméthasone. Après deux mois de traitement, une nette diminution du gradient M a été observée, ce dernier n'étant plus que de 0,2 g/l. Une amélioration de la toux et de la dyspnée n'était pas encore été

L'essentiel pour la pratique

- L'amylose pulmonaire est une maladie rare à laquelle il faut penser en présence d'une maladie de base suggestive. Elle constitue un diagnostic différentiel en présence de foyers ronds ou de consolidations pulmonaires le plus souvent multifocaux, éventuellement caverneux et surtout progressant en taille. Il ne s'agit pas toujours d'une tumeur maligne.
- Il est essentiel de faire la distinction entre une forme localisée (amylose nodulaire et trachéobronchique) et une forme systémique d'amylose AL, car le pronostic et les approches thérapeutiques diffèrent fondamentalement.
- Souvent, mais pas toujours, les manifestations nodulaires et trachéobronchiques sont l'expression d'une amylose localisée et les manifestations alvéolo-septales diffuses sont l'expression d'une amylose AL systémique.
- Le pronostic de la forme pulmonaire nodulaire est favorable, celui de la forme alvéolo-septale diffuse et de la forme trachéobronchique ne l'est pas.

constatée, mais une aggravation supplémentaire a pu être évitée.

Correspondance

Dr. med. Katharina Huss-Mischler
Onkologie und Hämatologie Zentrum
Spital Männedorf
Postfach
CH-8708 Männedorf
[k.huss\[at\]spitalmaennedorf.ch](mailto:k.huss[at]spitalmaennedorf.ch)

Ethics Statement

Un consentement éclairé écrit est disponible pour la publication.

Conflict of Interest Statement

RS déclare avoir reçu un soutien financier du «Center of Excellence» pour l'amylose de la part d'Alnylam et de SOBI au profit de son institution, ainsi que des paiements à l'institution pour des formations et des honoraires de conférencière de la part de Janssen, Alnylam, SOBI, Pfizer, Amgen et BMS, ainsi que des indemnités de déplacement pour l'ATTR Masterclass à Porto de la part de SOBI. Elle fait également partie du conseil consultatif d'Alnylam et de SOBI. KHM, JLK et JHR ont déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts potentiels.

Références

- 1 Quock TP, Yan T, Chang E, Guthrie S, Broder MS. Epidemiology of AL amyloidosis: a real-world study using US claims data. *Blood Adv*. 2018;2(10):1046-53.
- 2 Pepys MB. Amyloidosis. *Annu Rev Med*. 2006;57:223-41.
- 3 Vaxman I, Dispenzieri A, Muchtar E, Gertz M. New developments in diagnosis, risk assessment and management in systemic amyloidosis. *Blood Rev*. 2020;40:100636.
- 4 Mahmood S, Bridoux F, Venner CP, Sachchithanatham S, Gilbertson JA, Rowczenio D, et al. Natural history and outcomes in localised immunoglobulin light-chain amyloidosis: a long-term observational study. *Lancet Haematol*. 2015;2(6):e241-50.

- 5 Milani P, Basset M, Russo F, Folli A, Palladini G, Merlini G. The lung in amyloidosis. *Eur Respir Rev*. 2017;26(145):170046.
- 6 Utz JP, Swensen SJ, Gertz MA. Pulmonary amyloidosis. The Mayo Clinic experience from 1980 to 1993. *Ann Intern Med*. 1996;124(4):407-13.
- 7 Zhang LN, Xue XY, Wang N, Wang JX. Mimicking pulmonary multiple metastatic tumors: a case of primary nodular parenchymal pulmonary amyloidosis with review of the literature. *Oncol Lett*. 2012;4(6):1366-70.
- 8 Lantuejoul S, Moulay N, Quetant S, Brichon PY, Brambilla C, Brambilla E, Ferretti GR. Unusual cystic presentation of pulmonary nodular amyloidosis associated with MALT-type lymphoma. *Eur Respir J*. 2007;30(3):589-92.
- 9 Grogg KL, Aubry MC, Vrana JA, Theis JD, Dogan A. Nodular pulmonary amyloidosis is characterized by localized immunoglobulin deposition and is frequently associated with an indolent B-cell lymphoproliferative disorder. *Am J Surg Pathol*. 2013;37(3):406-12.
- 10 Ohshima S, Akagawa S, Matsubara O, Yoshizawa Y. Primary diffuse alveolar septal amyloidosis with multiple cysts and calcification. *Eur Respir J*. 1996;9(7):1569-71.
- 11 Cordier JF, Loire R, Brune J. Amyloidosis of the lower respiratory tract. Clinical and pathologic features in a series of 21 patients. *Chest*. 1986;90(6):827-31.
- 12 Road JD, Jacques J, Sparling JR. Diffuse alveolar septal amyloidosis presenting with recurrent hemoptysis and medial dissection of pulmonary arteries. *Am Rev Respir Dis*. 1985;132(6):1368-70.
- 13 Palladini G, Dispenzieri A, Gertz MA, Kumar S, Wechalekar A, Hawkins PN, et al. New criteria for response to treatment in immunoglobulin light chain amyloidosis based on free light chain measurement and cardiac biomarkers: impact on survival outcomes. *J Clin Oncol*. 2012;30(36):4541-9.
- 14 Schwotzer R, Flammer A, Gerull S, Pabst T, Arosio P, Averaimo M, et al. Expert recommendation from the Swiss Amyloidosis Network (SAN) for systemic AL-amyloidosis. *Swiss Med Wkly*. 2020;150:w20364.
- 15 Roussel M, Merlini G, Chevret S, Arnulf B, Stopponi AM, Perrot A, et al. A prospective phase 2 trial of daratumumab in patients with previously treated systemic light-chain amyloidosis. *Blood*. 2020;135(18):1531-40.
- 16 Santhorawala V, Sarosiek S, Schulman A, Mistark M, Migre ME, Cruz R, et al. Safety, tolerability, and response rates of daratumumab in relapsed AL amyloidosis: results of a phase 2 study. *Blood*. 2020;135(18):1541-47.
- 17 Palladini G, Kastritis E, Maurer MS, Zonder J, Minnema MC, Wechalekar AD, et al. Daratumumab plus CyBorD for patients with newly diagnosed AL amyloidosis: safety run-in results of ANDROMEDA. *Blood*. 2020;136(1):71-80.
- 18 Wang Q, Chen H, Wang S. Laryngo-tracheobronchial amyloidosis: a case report and review of literature. *Int J Clin Exp Pathol*. 2014;7(10):7088-93.
- 19 O'Regan A, Fenlon HM, Beamish JF Jr, Steele MP, Skinner M, Berk JL. Tracheobronchial amyloidosis. The Boston University experience from 1984 to 1999. *Medicine (Baltimore)*. 2000;79(2):69-79.



L'annexe en ligne est disponible sur: <https://smf.swiss-healthweb.ch/fr/article/doi/fms.2024.1174095777>.



Dr méd. Katharina Huss-Mischler
Onkologie und Hämatologie Zentrum,
Spital Männedorf, Männedorf