

MICROANGIOPATHIE THROMBOTIQUE TUMORALE PULMONAIRE ASSOCIÉE À UN ADÉNOCARCINOME GASTRIQUE

RAPTIS A (1)*, DE LANDSHEERE F (2)*, VERSCHURE S (3), MASSION PB (3), DELVENNE P (4)

RÉSUMÉ : Nous rapportons le cas d'un patient de 67 ans avec un antécédent d'adénocarcinome gastrique décédé dans un contexte de dyspnée majeure et dont l'autopsie confirmera la présence d'une microangiopathie thrombotique tumorale pulmonaire (Pulmonary Tumor Thrombotic Microangiopathy - PTTM). La PTTM est une complication pulmonaire fatale associée à de multiples cancers. Elle se présente par une insuffisance respiratoire d'installation aiguë ou subaiguë, évoluant rapidement vers une hypertension thrombo-embolique pulmonaire et une insuffisance cardiaque droite fatales. Le diagnostic *ante-mortem* est difficile et rarement posé car la pathologie est rare. L'affection néoplasique sous-jacente n'est pas toujours connue, les signes cliniques et radiologiques sont peu spécifiques et son évolution est rapide. Réalisé à temps, le diagnostic permet, néanmoins, d'éviter une médication inefficace et parfois délétère. Dans certains cas, on observe une amélioration des symptômes et de l'inconfort du patient et, parfois, une survie prolongée de quelques mois.

MOTS-CLÉS : PTTM - Insuffisance respiratoire aiguë - Hypertension pulmonaire - Insuffisance cardiaque droite aiguë - Autopsie

PULMONARY TUMOUR THROMBOTIC MICROANGIOPATHY ASSOCIATED WITH A GASTRIC ADENOCARCINOMA

SUMMARY : We report the case of a 67 years old patient with a history of gastric adenocarcinoma who died in a context of severe dyspnea and whose autopsy will confirm the diagnosis of a Pulmonary Tumor Thrombotic Microangiopathy (PTTM). PTTM is a fatal pulmonary complication associated to multiple cancers. It starts with an acute or subacute respiratory failure quickly evolving towards fatal thrombo-embolic pulmonary hypertension and right heart failure. *Pre-mortem* diagnosis is difficult and not frequent because the pathology is rare, the underlying neoplastic disease is not always known, clinical and radiological signs are not specific and progression is fast. When made soon enough, PTTM diagnosis avoids useless and sometimes harmful medication. In some cases, an improvement of patient's symptoms and comfort is observed. Some studies described several months of extended survival.

KEYWORDS : PTTM - Acute respiratory failure - Pulmonary hypertension - Acute right heart failure - Autopsy

INTRODUCTION

La microangiopathie thrombotique tumorale pulmonaire («Pulmonary Tumor Thrombotic Microangiopathy» – PTTM) est une pathologie pulmonaire fatale associée à de multiples cancers, dont le plus fréquent est l'adénocarcinome gastrique peu différencié. Elle débute par une insuffisance respiratoire d'installation aiguë ou subaiguë évoluant rapidement vers une hypertension pulmonaire, une hypoxémie et une insuffisance cardiaque droite sévères. Le diagnostic *ante-mortem* est difficile en raison de la rareté de cette maladie et de la rapidité de son évolution clinique. Le cancer à l'origine de la PTTM est parfois méconnu et le diagnostic étiologique de l'insuffisance respiratoire est souvent erroné (embolie pulmonaire, phénomène infectieux, sarcoïdose, etc.). Nous rapportons un cas

de PTTM chez un patient avec un antécédent d'adénocarcinome gastrique.

HISTOIRE CLINIQUE

Le patient, âgé de 67 ans, est hospitalisé via le service des Urgences pour une dyspnée de stade IV (classification New York Heart Association (NYHA)), avec asthénie majeure. Il décrit une toux irritative, sans expectorations, accompagnée d'une dyspnée en majoration progressive depuis une semaine, sans contexte infectieux. Parmi ses antécédents significatifs, on note un adénocarcinome gastrique (cardial) diagnostiqué 17 mois auparavant et traité par chimiothérapie néo-adjuvante, gastrectomie radicale totale et chimiothérapie adjuvante (dernière cure 12 mois avant l'admission). La biologie sanguine met en évidence un syndrome inflammatoire important (CRP à 134 mg/l), un taux de LDH majoré (2.322 U/l), une thrombopénie ($108 \times 10^3/\text{mm}^3$) une hémoglobine plasmatique élevée (134 mg/l) et des monomères solubles de fibrine élevés (273 $\mu\text{g}/\text{ml}$). Le CEA est dans la norme (0,8 $\mu\text{g}/\text{l}$), de même que les schizocytes. Au CT-scan, le radiologue décrit de multiples images en verre dépoli, éparses, évoquant une bronchiolo-bronchopathie. On n'ob-

(1) Médecin assistant clinique, (4) Chef de Service d'Anatomie pathologique, CHU Liège, Belgique.

(2) Médecin assistant clinique, Service de Médecine interne, CHU Liège, Belgique.

(3) Chef de clinique, Service des Soins intensifs généraux, CHU Liège, Belgique.

* Premiers auteurs de contribution équivalente.

serve pas d'épaississement associé des septa. Il existe également des adénopathies hilaires droites et, au niveau abdominal, de multiples adénopathies lombo-aortiques, évoquant une récurrence de l'adénocarcinome gastrique connu. L'angio-scan, réalisé quelques jours après le CT-scan, exclut la présence d'embolies pulmonaires jusqu'au niveau sous-segmentaire (résolution spatiale > 1 mm). Il est, en outre, décrit une accentuation des images en verre dépoli formant des pseudo-nodules confluents. A l'échocardiographie, on démontre une hypertension pulmonaire sévère (83 mmHg de gradient de pression au niveau de la valve tricuspide) avec une dilatation ventriculaire droite. Les NT-proBNP sont majorés mais le patient ne répond pas au traitement de la décompensation cardiaque. Une scintigraphie pulmonaire confirmera la présence de défauts perfusionnels sous-segmentaires périphériques, inaccessibles à l'angio-CT. De plus, la capnographie volumétrique, nouvelle technique non invasive réalisée au lit du malade, démontrera la présence d'espaces morts alvéolaires anormalement élevés (41 % du volume tidal) et d'un effet shunt secondaire marqué (37 % du volume tidal), confirmant le processus embolique microvasculaire. Tous ces examens associés à la suspicion de rechute carcinologique et à l'altération clinique rapide (cardiaque et respiratoire) ont permis de suspecter le diagnostic de PTTM.

Une première cure de chimiothérapie est administrée, mais la dégradation de l'état respiratoire se poursuit avec une hypoxémie croissante nécessitant une intubation, une coagulation intravasculaire disséminée et une défaillance cardiaque droite sur hypertension

pulmonaire réfractaire (99 mmHg de gradient de pression transtricuspidien). Le patient décède 23 jours après son admission aux Urgences.

OBSERVATIONS ANATOMOPATHOLOGIQUES

A l'autopsie, la présence d'emboles dans les gros troncs vasculaires pulmonaires est exclue. Par contre, de multiples petits emboles dans les branches artérielles pulmonaires distales et de larges plages hémorragiques diffusées et bilatérales sont visualisés. Il existe aussi des adénopathies cervicales, médiastinales et rétro-péritonéales.

L'examen microscopique des prélèvements pulmonaires révèle la présence d'emboles tumoraux répartis de manière diffuse et bilatérale dans les artères de petit calibre et les artérioles. Ces emboles sont constitués de cellules tumorales au cytoplasme éosinophile clair à grisâtre, modérément abondant. Les noyaux sont volumineux, hyperchromatiques et irréguliers de contours. La chromatine est grossière, mottée ou vésiculaire (Figure 1). Il existe des figures mitotiques. La paroi artérielle est marquée par un épaississement fibrocellulaire de l'intima, induisant une réduction du calibre luminal (Figure 2). On observe, en outre, des thrombi non tumoraux à différents stades d'organisation. La grande majorité de ces emboles tumoraux et de ces thrombi vasculaires est non occlusive.

Un envahissement massif des ganglions lymphatiques prélevés est confirmé, ainsi qu'une lymphangite carcinomateuse pancréatique et

Figure 1. Cellules néoplasiques glandulaires intra-vasculaires (grossissement 400x).

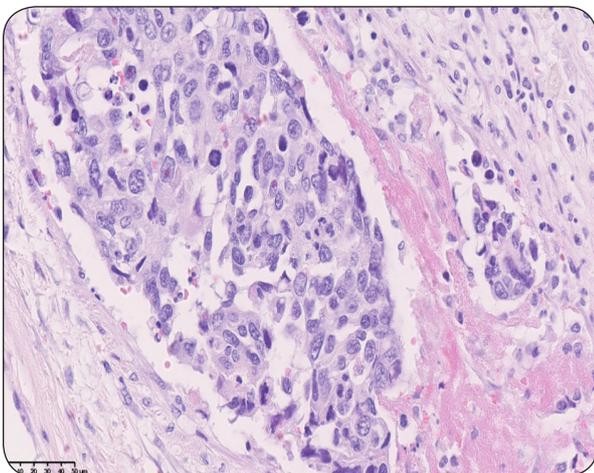
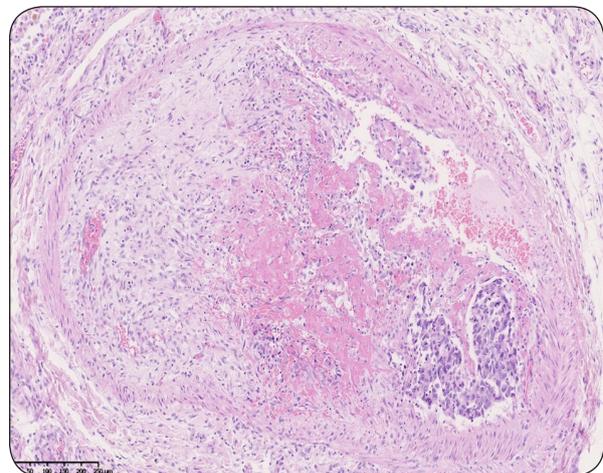


Figure 2. Thrombus tumoral et hyperplasie intimale fibrocellulaire (grossissement 200x).



périsurrénalienne. On n'observe pas de phénomène thrombo-embolique artériel ou veineux en dehors de la circulation pulmonaire.

DISCUSSION

La PTTM est une entité clinico-pathologique rare décrite par Von Herbay en 1990 (1). Il s'agit d'une complication pulmonaire associée à de multiples cancers, le plus fréquemment à l'adénocarcinome gastrique peu différencié. Elle associe une insuffisance respiratoire hypoxémiant aiguë ou subaiguë, une hypertension pulmonaire et une insuffisance cardiaque droite. À l'autopsie, il existe de multiples embolies tumorales associées à une prolifération fibrocellulaire intinale sténosante, le plus souvent non occlusive, des artères pulmonaires de petit calibre (1).

La symptomatologie inauguratrice associe, le plus fréquemment, une dyspnée d'installation aiguë ou subaiguë (86,7 %), une toux sèche (66,7 %) et, parfois, des hémoptysies (13,3 %) (2). L'aggravation rapide de la dyspnée motive une consultation en urgence. La mise au point associe souvent une biologie sanguine et des examens d'imagerie.

L'analyse sanguine peut mettre en évidence une augmentation du taux sérique des D-dimères et un niveau élevé de produits de dégradation de la fibrine (2). Ces anomalies peuvent évoquer une embolie pulmonaire.

Les examens d'imagerie réalisés sont le plus souvent une radiographie de thorax et un CT-scan. La radiographie de thorax montre souvent des opacités réticulaires et nodulaires, associées ou non à des stries de Kerley B. Au CT-scan, l'hyperplasie fibrocellulaire dans les artéoles et les artères de petit calibre associée à l'hyperplasie fibrocellulaire qui se dispose autour des embolies tumorales, évoquent un aspect «d'arbre bourgeonnant», souvent cité dans la littérature (2-5). Il existe, également, des épaississements septaux intra- et interlobulaires et des adénopathies hilaires, habituellement présents dans les processus tumoraux métastatiques (3). L'angiographie est négative dans la grande majorité des cas.

L'antécédent carcinologique n'est pas toujours connu et la PTTM est rarement évoquée dans le diagnostic différentiel du fait de sa rareté. Sur la base de la clinique et/ou de l'aspect radiologique, d'autres hypothèses sont souvent évoquées (embolie pulmonaire, bronchiolite infectieuse, sarcoïdose, pneumopathie interstitielle idiopathique, lymphangite carcino-

mateuse, etc.) et mènent à l'instauration d'un traitement inefficace. Il en résulte qu'à l'heure actuelle, la plupart des connaissances liées à cette pathologie sont le fruit de la récolte de données cliniques *post-mortem* et de données macroscopiques et histologiques d'autopsies.

La revue de la littérature rapporte une prévalence de la PTTM de 0,9 à 3,3 % parmi les autopsies de patients atteints de pathologie maligne carcinomateuse. On note une association significativement plus importante avec le cancer gastrique (56 à 60 % des cas) en comparaison aux autres sites primitifs (poumon : 9,7 à 16 %; sein : 6,7 %; autres : moins de 5 %). En ce qui concerne le type histologique, l'adénocarcinome peu différencié est le plus grand pourvoyeur de PTTM (82,8 à 93,3 %) (2, 6). La raison précise de cette association avec l'adénocarcinome gastrique n'est pas encore clairement élucidée. Il est connu que les adénocarcinomes sont capables d'induire une thrombose, une coagulation intravasculaire disséminée (CIVD) ou une anémie hémolytique microangiopathique paranéoplasique. La PTTM, comme son nom l'indique, présente cependant la particularité d'atteindre uniquement la circulation artérielle pulmonaire de petit calibre. L'aspect histologique diffère également d'un phénomène thrombotique paranéoplasique classique par plusieurs aspects. D'une part, la grande majorité des thrombi tumoraux ne sont pas occlusifs. D'autre part, on observe une prolifération fibrocellulaire intinale responsable de la diminution du calibre artériel et de l'augmentation de la résistance dans la circulation artérielle pulmonaire. Ces thrombi tumoraux typiques sont associés à la présence de multiples thrombi non tumoraux à différents stades de réorganisation (1).

La physiopathologie de la PTTM n'est pas tout à fait claire. De petits groupes de cellules tumorales pourraient emboliser dans la circulation artérielle pulmonaire, adhérer à l'endothélium et provoquer une lésion de ce dernier. Il en résulterait une production de médiateurs inflammatoires et de facteurs de la coagulation aboutissant à des phénomènes thrombotiques locaux. En ce qui concerne l'aspect typique de la PTTM, à savoir la prolifération fibrocellulaire intinale des artéoles pulmonaires de petit calibre, plusieurs mécanismes sont proposés. Certains attribuent à la sécrétion de facteurs de croissance et de médiateurs inflammatoires libérés lors de la cascade de coagulation. D'autres évoquent le rôle direct de l'adhésion des cellules tumorales à l'endothélium (1, 7). Enfin, l'observation récurrente d'une expression immunohistochimique de «Vascular Endothelial

Growth Factor» (VEGF) (96 %), du «Facteur Tissulaire» (FT) (100 %), du «Platelet Derived Growth Factor» (PDGF) (62,1 %) et de l'ostéopontine (62,1 %) (2) dans ces thrombi suggère une implication de ces différentes molécules dans la pathogenèse de la PTTM, bien que leur rôle exact et leur mode d'interaction ne soient pas complètement élucidés (2, 6, 8, 9). Il en résulterait un rétrécissement de la lumière des petites artères pulmonaires et le développement d'une hypertension pulmonaire (10).

L'âge moyen des patients est de 55 ans (extrêmes : 11-87 ans). Le délai entre le début des symptômes et l'hospitalisation est, en moyenne, d'un mois. L'aggravation rapide de la clinique mène, ensuite, au décès dans un délai moyen de cinq jours (6). Une revue de la littérature parue en 2015 (4) ne recense que dix cas de diagnostic *ante-mortem*. Cinq ont été établis par biopsie pulmonaire transbronchique (11-15), deux par biopsie lors d'une thoracoscopie vidéo-assistée (VATS) (16, 17), un par biopsie guidée par scanner thoracique (18) et deux par cytologie sur sang artériel prélevé par cathétérisation de l'artère pulmonaire («wedged pulmonary artery catheter aspiration») (19, 20). Seulement quatre patients ont survécu à la phase aiguë grâce à l'administration d'une chimiothérapie ciblée, associée à d'autres médicaments pour traiter l'hypertension pulmonaire, dont un traitement anticoagulant, antiagrégant et cortico-stéroïdien. Récemment, un traitement par imatinib (inhibiteur de la tyrosine kinase rendant le récepteur au PDGF inactif sur les embolus tumoraux) a permis de réduire temporairement l'hypertension pulmonaire. Dans ces cas, le diagnostic *ante-mortem* a permis l'amélioration des symptômes et, parfois, la survie des patients pendant plusieurs mois. Le décès survient, néanmoins, secondairement à l'avancée de la pathologie néoplasique initiale.

CONCLUSION

La PTTM est une complication carcinologique méconnue et souvent rapidement fatale. Le diagnostic *ante-mortem* est difficile et rarement posé car la néoplasie sous-jacente n'est pas toujours connue et les signes cliniques et radiologiques sont peu spécifiques. Il permet, néanmoins, d'éviter une médication inefficace et parfois délétère. L'administration d'une chimiothérapie ciblée permet, en outre, dans certains cas, une amélioration des symptômes et de l'inconfort du patient et, parfois, une survie prolongée de quelques mois. Le diagnostic

est établi par l'association de la clinique et de l'imagerie ainsi que par la réalisation d'un prélèvement biopsique ou cytologique quand la clinique le permet. Il est donc important de garder à l'esprit la PTTM dans le diagnostic différentiel en présence d'une clinique associant une insuffisance respiratoire rapidement progressive et une hypertension pulmonaire, avec une imagerie démontrant des aspects de pseudo-nodules diffus ou «d'arbre bourgeonnant» en l'absence d'embolus dans les vaisseaux pulmonaires de gros calibre.

BIBLIOGRAPHIE

1. Von Herbay A, Illes A, Waldherr R, Otto HF.— Pulmonary tumor thrombotic microangiopathy with pulmonary hypertension. *Cancer*, 1990, **66**, 587-592.
2. Uruga H, Fujii T, Kurosaki A, et al.— Pulmonary tumor thrombotic microangiopathy : a clinical analysis of 30 autopsy cases. *Intern Med*, 2013, **52**, 1317-1323.
3. Godbole R, Ghatol A, Betancourt J, et al.— Pulmonary tumor thrombotic microangiopathy : clinical, radiologic, and histologic correlation. *J Clin Imaging Sci*, 2015, **5**, 44.
4. Ho AL, Szulakowski P, Mohamid WH.— The diagnosis challenge of pulmonary tumour thrombotic microangiopathy as a presentation of metastatic gastric cancer: a case report and review of the literature. *BMC Cancer*, 2015, **15**, 450.
5. Mandaliya R, Farhat S, Uprety D, et al.— Occult gastric cancer presenting as hypoxia from pulmonary tumor thrombotic microangiopathy. *J Gastric Cancer*, 2014, **14**, 142-146.
6. Fujishiro T, Shuto K, Shiratori T, et al.— A case report of pulmonary tumor thrombotic microangiopathy (PTTM) caused by oesophageal squamous cell carcinoma. *Esophagus*, 2013, **10**, 247-251.
7. Fukada I, Araki K, Kobayashi K, et al.— Imatinib could be a new strategy for pulmonary hypertension caused by pulmonary tumor thrombotic microangiopathy in metastatic breast cancer. *Springerplus*, 2016, **5**, 1582.
8. Chinen K, Tokuda Y, Fujiwara M, Fujioka Y.— Pulmonary tumor thrombotic microangiopathy in patients with gastric carcinoma : an analysis of 6 autopsy cases and review of the literature. *Pathol Res Pract*, 2010, **206**, 682-689.
9. Okubo Y, Wakayama M, Kitahara K, et al.— Pulmonary tumor thrombotic microangiopathy induced by gastric carcinoma: Morphometric and immunohistochemical analysis of six autopsy cases. *Diagn Pathol*, 2011, **6**, 27.
10. Pinckard JK, Wick MR.— Tumor-related thrombotic pulmonary microangiopathy: Review of pathologic findings and pathophysiologic mechanisms. *Ann Diagn Pathol*, 2000, **4**, 154-157.
11. Noguchi S, Imanaga T, Shimizu M, et al.— Case of pulmonary tumor thrombotic microangiopathy diagnosed by transbronchial lung biopsy. *Nihon Koryuiki Gakkai Zasshi*, 2008, **46**, 493-496.

12. Ishiguro T, Takayanagi N, Ando M, et al.— Pulmonary tumor thrombotic microangiopathy responding to chemotherapy. *Nihon kokyuki Gakkai Zasshi*, 2011, **49**, 681-687.
13. Ueda A, Fuse N, Fujii S, et al.— Pulmonary tumor thrombotic microangiopathy associated with oesophageal squamous cell carcinoma. *Intern Med*, 2011, **22**, 2807-2810.
14. Ogawa A, Yamadori I, Matsubara O, Matsubara H.— Pulmonary tumor thrombotic microangiopathy with circulatory failure treated with imatinib. *Intern Med*, 2013, **52**, 1927-1930.
15. Kitamura A, Nishimura N, Jinta T, et al.— A case of pulmonary tumor thrombotic microangiopathy diagnosed by transbronchial lung biopsy and treated with chemotherapy and long-term oxygen and anti-coagulation therapies. *Case Rep Pulmonol*, 2013, 259080.
16. Miyano S, Izumi S, Takeda Y, et al.— Pulmonary tumor thrombotic microangiopathy. *J Clin Oncol*, 2007, **25**, 597-599.
17. Kayatani H, Matsuo K, Ueda Y, et al.— Pulmonary tumor thrombotic microangiopathy diagnosed antemortem and treated with combination chemotherapy. *Intern Med*, 2012, **19**, 2767-2770.
18. Uruga H, Morokawa N, Enomoto T, et al.— A case of pulmonary tumor thrombotic microangiopathy associated with lung adenocarcinoma diagnosed by CT-guided lung biopsy. *Nihon Kokyuki Gakkai Zasshi*, 2008, **46**, 928-933.
19. Fukada I, Araki K, Minatsuki S, et al.— Imatinib alleviated pulmonary hypertension caused by pulmonary tumor thrombotic microangiopathy in a patient with metastatic breast cancer. *Clin Breast Cancer*, 2015, **15**, 167-170.
20. Higo K, Kubota K, Takeda A, et al.— Successful antemortem diagnosis and treatment of pulmonary tumor thrombotic microangiopathy. *Intern Med*, 2014, **53**, 2595-2599.

Les demandes de tirés à part doivent être adressées au Pr P. Delvenne, Service d'Anatomie pathologique, CHU Liège, Belgique.

Email : anacytopat@uliege.be