



Hypertension pulmonaire d'origine indéterminée chez un homme de 56 ans...*

Rev Med Suisse 2009; 5: 2166-70

G. Giardelli
L. Nicod
H.-A. Lehr
P. Bize
G. Waeber

Pulmonary hypertension of undertermined origine in a man aged 56...

The case of a patient with severe pulmonary hypertension whose etiology has remained unknown until an autopsy was performed is discussed in a symposium of pathological anatomy. This case helped to address the diagnostic and therapeutic management of pulmonary hypertension. The broad differential diagnosis of this disease requires a diagnostic strategy to be developed. Clinical reasoning leading to a probable diagnosis based on clinical biological and radiological information is not only a difficult task for the speaker but also a rich source of learning opportunities for our medical community.

Le cas d'un patient souffrant d'une hypertension artérielle pulmonaire sévère, dont l'étiologie est restée inconnue jusqu'à son autopsie, est discuté dans le cadre d'un colloque anatomo-pathologique. Ce cas clinique a permis d'aborder l'approche diagnostique et thérapeutique d'une hypertension pulmonaire. Le large diagnostic différentiel de cette affection requiert une stratégie diagnostique élaborée. Le raisonnement clinique qui conduit à un diagnostic de probabilité sur la base d'informations cliniques, biologiques et radiologiques est non seulement un exercice difficile pour l'orateur mais surtout une riche source d'enseignements pour notre communauté médicale.

RÉSUMÉ DU CAS CLINIQUE

Il s'agit d'un patient polyvasculaire de 56 ans, anticoagulé suite à deux épisodes d'embolie pulmonaire. En 2001, lors d'une échocardiographie transthoracique, une hypertension artérielle pulmonaire, évaluée à 55 mmHg, avec une insuffisance tricuspide et une dysfonction ventriculaire droite est mise en évidence. Il n'y a pas d'autre valvulopathie et la fonction systolique est conservée. Un angio-CT-scan est effectué et considéré comme normal, sauf la présence d'un tronc pulmonaire de taille augmentée (figure 1). Une maladie thromboembolique chronique est infirmée par une scintigraphie ventilée et perfusée normale (figure 2). Des fonctions pulmonaires montrent un trouble restrictif et de la diffusion du CO de degré moyen. Il n'y a pas de trouble obstructif, chez un patient non tabagique. Un bilan immunologique est effectué et ne révèle rien de particulier (ANCA, ANA et facteur rhumatoïde sont sans particularité). Un dépistage VIH se révèle négatif. Les anticorps antiphospholipides sont négatifs. La TSH est à 4,5 mU/l.

Début 2002, le patient est hospitalisé pour une maladie ulcéreuse et un Billroth II est effectué. Cette opération est compliquée par un sepsis et par un syndrome de détresse respiratoire de l'adulte (SDRA) au décours difficile. Mi-2002, le patient est hospitalisé à plusieurs reprises suite à des décompensations cardiaques droites. Un cathétérisme droit n'a pas montré de composante postcapillaire à l'origine de l'hypertension pulmonaire. Un traitement d'Ilomedin (analogue de la prostacycline) et de sildénafil est entrepris.

Fin 2002, le patient est à nouveau hospitalisé en raison de la survenue d'œdèmes importants des membres inférieurs et d'une prise pondérale de 7 kg en un mois, malgré un traitement diurétique, une restriction hydrique, le maintien d'une anticoagulation, un apport d'oxygène chronique et un traitement par Ilomedin et sildénafil. A l'examen clinique, le patient est dyspnéique sous O₂ 6 l/min (SO₂ à 90%), hypotendu à 90/60 mmHg et normocarde à 80 bpm. L'auscultation cardiaque révèle un souffle systolique para-sternal gauche, connu. L'auscultation pulmonaire révèle des râles bibasaux. Le patient présente des œdèmes périphériques importants. Le laboratoire dévoile une insuffisance rénale chronique acutisée (créatinine 176 µmol/l). Les taux de troponines et CK sont normaux. L'INR est à 3,5. La formule sanguine dévoile une anémie sta-

* Confrontation anatomo-pathologique du Département de médecine du CHUV-Lausanne



Figure 1. A. Elargissement pathologique du tronc de l'artère pulmonaire qui mesure 3,6 cm pour un diamètre maximal toléré de 3 cm
B. Aspect de perfusion en «mosaïque» constitué par l'alternance de zones moins denses (zones moins perfusées) au sein d'un parenchyme pulmonaire plus dense normalement perfusé

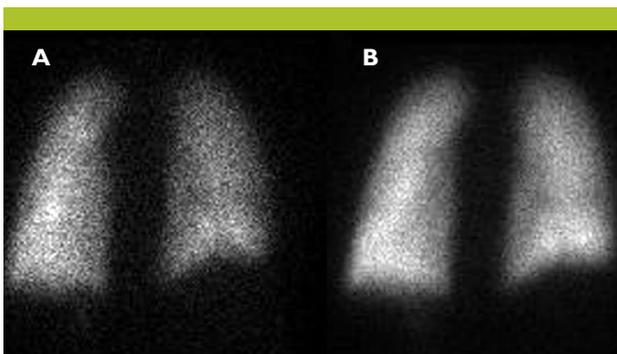


Figure 2. Scintigraphie ventilation/perfusion démontrant une bonne corrélation entre les images de ventilation (A) et de perfusion (B)

ble à 113 g/l. La gazométrie sous 6 l/min d'oxygène révèle un pH à 7,36, une $p\text{CO}_2$ à 37,7 mmHg, une $p\text{O}_2$ à 63 mmHg, des bicarbonates à 21 mmol/l, une SO_2 à 91%. L'électrocardiogramme est superposable aux précédents, avec un rythme sinusal régulier et normocarde, une onde P pulmonaire, un bloc de branche droit, des ondes T négatives de V_1 à V_5 . La radiographie du thorax montre une cardiomégalie avec des signes de redistribution baso-apicale. Une échocardiographie transthoracique confirme une dilatation ventriculaire droite avec dysfonction sévère, une insuffisance tricuspidiennne sévère, une hypertension artérielle pulmonaire évaluée à 50 mmHg et une fraction d'éjection gauche de 60%. Il n'y a pas de signe d'akinésie segmentaire. Le diagnostic de décompensation cardiaque droite est retenu, dans un contexte de cœur pulmonaire, et le traitement diurétique est majoré. L'évolution clinique est défavorable avec une aggravation de l'insuffisance rénale et le patient refuse l'éventualité d'une dialyse. Le patient décède deux semaines après son admission et une autopsie est effectuée.

COMMENTAIRE DU CAS CLINIQUE

Diagnostic différentiel de l'hypertension pulmonaire (L. Nicod)

Cette évolution rapidement progressive de l'hypertension pulmonaire sous traitement de prostacycline et d'inhibiteur de la phosphodiesterase est inhabituelle pour une hypertension artérielle pulmonaire idiopathique. Une hypertension artérielle pulmonaire associée à une collagénose, à une hépatopathie, à une infection à VIH, à des shunts intracardiaques ou systémiques, à une hépatopathie ou à une splénectomie, peuvent toutes être aussi raisonnablement exclues.

Dans le deuxième groupe de la classification de Dana Point de 2008 des hypertensions pulmonaires (tableau 1),¹ on trouve les causes liées à des maladies cardiaques. L'échocardiographie et le cathétérisme droit ont permis d'exclure les pathologies fréquemment rencontrées dans ce groupe.

Dans le troisième groupe, se trouvent les hypertensions pulmonaires liées aux diverses maladies pulmonaires. Les plus fréquentes sont les maladies obstructives chroniques² et les maladies interstitielles fibrosantes,³ ce que notre patient n'avait pas. Il y a aussi les hypoventilations ou les apnées du sommeil. Ces étiologies ne sont pas signalées ici et l'évolution n'est pas compatible non plus. Les suites du SDRA de 2002 n'expliqueraient pas l'hypertension pulmonaire de 2001. De plus, les patients qui survivent à un SDRA ont certes, dans 20% des cas, de légères rétractions fibreuses et aussi des lésions kystiques, mais les conséquences fonctionnelles sont rarement sévères.⁴

Dans le quatrième groupe de la classification des hypertensions pulmonaires se trouvent les maladies thromboemboliques chroniques. L'angio-CT ainsi que la scintigraphie ventilée et perfusée ont exclu des embolies pulmonaires récidivantes, ce qui arrive dans 2 à 4% malgré une anticoagulation efficace.⁵ La possibilité d'embolies carcino-mateuses/lymphangite carcino-mateuse doit être évoquée



Tableau 1. Classification de l'hypertension pulmonaire (Dana Point, 2008)

<p>1. Hypertension artérielle pulmonaire (PAH)</p> <p>1.1. Idiopathique (IPAH)</p> <p>1.2. Familiale (FPAH)</p> <p>1.2.1. BMPR2</p> <p>1.2.2. ALK1, endoglin</p> <p>1.2.3. Autres</p> <p>1.3. Associée à des médicaments</p> <p>1.4. Associée à diverses maladies (APAH)</p> <p>1.4.1. Maladies du tissu conjonctif</p> <p>1.4.2. Infection VIH</p> <p>1.4.3. Hypertension portale</p> <p>1.4.4. Maladies cardiaques congénitales</p> <p>1.4.5. Schistosomiasis</p> <p>1.4.6. Anémie hémolytique chronique</p> <p>1.5. Hypertension pulmonaire chez les nouveau-nés</p> <p>1.6. Maladies veino-occlusives pulmonaires et/ou angiomatose pulmonaire</p>	<p>3. Hypertension pulmonaire avec maladie pulmonaire et/ou hypoxie</p> <p>3.1. Bronchopathie obstructive chronique</p> <p>3.2. Pneumopathies interstitielles</p> <p>3.3. Troubles respiratoires mixtes</p> <p>3.4. Syndrome d'apnées du sommeil</p> <p>3.5. Hypoventilation alvéolaire chronique</p> <p>3.6. Exposition chronique à haute altitude</p>
<p>2. Hypertension pulmonaire avec maladies cardiaques</p> <p>2.1. Dysfonction systolique</p> <p>2.2. Dysfonction diastolique</p> <p>2.3. Maladies valvulaires</p>	<p>4. Hypertension pulmonaire avec maladie thromboembolique chronique</p>
	<p>5. Autres</p> <p>5.1. Maladies hématologiques: syndrome myéloprolifératif, post-splénectomie</p> <p>5.2. Maladies systémiques: sarcoïdose, histiocytose pulmonaire, lymphangioliomyomatose, neurofibromatose, vasculites</p> <p>5.3. Maladies métaboliques: maladie du stockage du glycogène, maladie de Gaucher, dysfonction thyroïdienne</p> <p>5.4. Autres: obstruction tumorale, médiastinite fibrosante, insuffisance rénale chronique</p>

chez notre patient. Le décours rapidement défavorable serait un argument positif. Un CT-scan à haute résolution lors de sa dernière hospitalisation nous aurait permis d'avoir plus d'arguments si l'on avait alors trouvé des épaississements des septa interlobulaires, associés ou non à des micronodules prédominant aux bases.⁶

Il n'y a pas de notion de voyage dans des pays à risques pour des parasites tels que des schistosomes. L'absence d'éosinophilie ou d'hépatosplénomégalie nous permet d'écarter cette étiologie qui est fréquente en particulier en Amérique latine et en Afrique de l'Ouest.⁷

Enfin, dans le dernier groupe des hypertensions pulmonaires d'origine mal caractérisée, on peut, chez ce patient, exclure une maladie thyroïdienne, des désordres systémiques tels que la sarcoïdose ou l'histiocytose, les maladies inflammatoires du médiastin ou des compressions tumorales des artères pulmonaires.

Revenant sur les hypothèses qui semblent les plus vraisemblables chez ce patient, nous retiendrons des embolies carcinomateuses (estomac, prostate, œsophage, côlon, en particulier), ou deux maladies très rares que sont les maladies pulmonaires veino-occlusives ou angiomatoses pulmonaires. Un argument en faveur de ces deux étiologies est la présence sur l'angio-CT d'images en «pavé» avec des zones en verre dépoli à pourtours géographiques à côté de zones d'aspect normal. Ceci évoque une maladie thromboembolique chronique. Une fois cette étiologie fréquente écartée comme ici, l'on doit évoquer une angiomatose pulmonaire ou une maladie veino-occlusive. Dans cette dernière étiologie, il y a en plus un épaississement des septa comme des lignes de Kerley dû aux obstructions des veines par des petites thromboses. Ce phénomène n'était pas visible sur les radiographies du patient, une angiomatose pulmonaire serait alors un diagnostic à privilégier. Il s'agit d'un processus angio-prolifératif au niveau des capillaires pulmonaires, associé dans certains cas à des tumeurs.⁸ La coexistence de ces deux dernières entités a été notée, et le diagnostic se fait souvent post-mortem.

Diagnostic clinique (L. Nicod)

Le diagnostic clinique retenu est celui d'une angiomatose pulmonaire.

Diagnostic pathologique (H.-A. Lehr)

Contrairement à l'imagerie radiologique, l'autopsie du patient et en particulier l'examen histologique des poumons ont dévoilé un important épaississement des septa interlobaires œdématisés associés à des dilatations des

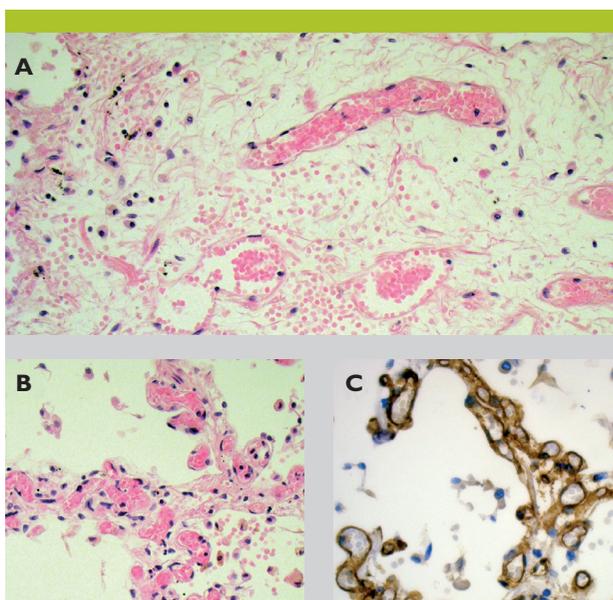


Figure 3. Aspect histomorphologique du réseau microvasculaire pulmonaire au niveau des parois alvéolaires (B, C) et des septa interlobulaires (A), typique pour une maladie veino-occlusive

Au niveau des alvéoles, on constate une dilatation de type «loop-like», les capillaires remplis de globules rouges (B, hématoxyline-éosine), avec confirmation par un immuno-marquage utilisant le marqueur endothélial anti-CD34 (C); au niveau des septa interlobaires se trouve une dilatation des veinules postcapillaires et un important œdème du stroma (A, hématoxyline-éosine). L'échelle indique une distance de 100 µm.



veinules postcapillaires et des espaces lymphatiques (figure 3A). De multiples foyers d'hémorragies récentes ont été relevés au niveau des septa avec la présence de sidérophages. La paroi alvéolaire dévoile la présence d'une dilatation typique *loop-like* des capillaires remplis de globules rouges (figure 3B). Cet aspect caractéristique et impressionnant fut confirmé par une immunohistochimie en utilisant un marqueur endothélial anti-CD34 (figure 3C). Sur de multiples prélèvements, des images d'obstructions thrombotiques des veines et veinules furent observées.

Les deux maladies évoquées comme diagnostic probable sur une base clinique ont été l'angiomatose capillaire pulmonaire et la maladie veino-occlusive pulmonaire. Les deux affections sont caractérisées par une obstruction vasculaire.⁹ Toutefois, ces affections diffèrent par la localisation des obstructions. Dans le cas de l'angiomatose capillaire pulmonaire, l'obstruction est localisée au niveau des capillaires, raison pour laquelle les septa interlobulaires ne sont pas atteints. A l'inverse, l'obstruction se trouve au niveau des veines et veinules postcapillaires dans la maladie veino-occlusive. Ce diagnostic clinique est souvent difficile à poser et le diagnostic final est souvent posé par les pathologues.⁸ Le diagnostic se base en premier lieu sur l'image histologique des capillaires: dans la maladie veino-occlusive, la dilatation concerne des capillaires préexistants; et elle est observée de manière diffuse, avec des parois des microvaisseaux fins, composées d'une seule couche tissulaire dont la structure contient des fibres

élastiques et un réseau de réticuline fin qui peut être visualisé par des colorations spéciales comme Movat ou van Gieson. Par contre, dans l'angiomatose, on trouve de multiples parois capillaires dos-à-dos, ce qui donne un aspect de cellularité augmentée. Malheureusement, la prolifération cellulaire est basse, raison pour laquelle une étude du taux prolifératif (i.e. par immunohistochimie anti-Ki67) n'apporte rien au diagnostic différentiel.

CONCLUSION

Le diagnostic final, basé sur l'étude histologique du poumon lors de l'autopsie du patient a pu établir un *diagnostic de maladie veino-occlusive pulmonaire* à la base de l'hypertension pulmonaire. ■

Adresse

Dr Greta Giardelli
Pr Gérard Waeber
Service de médecine interne
Dr Laurent Nicod
Service de pneumologie
Pr Hans-Anton Lehr
Institut de pathologie
Dr Pierre Bize
Service de radiodiagnostic et radiologie interventionnelle
CHUV, 1011 Lausanne
greta.giardelli@chuv.ch

Bibliographie

- 1 * Simonneau G, Robbins IM, Beghetti MD, et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:543-54.
- 2 * Chaouat A, Bugnet AS, Kadaoui N, et al. Severe pulmonary hypertension and chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;172:189-94.
- 3 Cottin V, Nunes H, Brillet PY, et al. Combined pulmonary fibrosis and emphysema: A distinct under-recognised entity. *Eur Respir J* 2005;26:586-93.
- 4 Herridge MS, Cheung AM, Tansey CM, et al. One-year outcomes in survivors of the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2003;348:683-93.
- 5 Patel SH, Patel R. Inferior vena cava filters for recurrent thrombosis. *Tex Heart Inst J* 2007;34:187-94.
- 6 Roberts KE, Hamele-Bena D, Saqi A, et al. Pulmonary tumor embolism: A review of the literature. *Am J Med* 2003;115:228-32.
- 7 Lapa M, Dias B, Jardim C, et al. Cardio-pulmonary manifestations of hepatosplenic schistosomiasis. *Circulation* 2009;119:1518-23.
- 8 Lantuejoul S, Sheppard MN, Corrin B, et al. Pulmonary veno-occlusive disease and pulmonary capillary hemangiomatosis: A clinicopathologic study of 35 cases. *Am J Surg Pathol* 2006;30:850-7.
- 9 Frazier AA, Franks TJ, Mohammed TLH, Ozbudak IH, Galvin JR. From the archives of the AFIP: Pulmonary veno-occlusive disease and pulmonary capillary hemangiomatosis. *RadioGraphics* 2007;27:867-82.

* à lire

** à lire absolument