



Que faire d'un granulome histologique?

E. HAUSTRAETE

Service de Pneumologie

CH Robert BISSON - LISIEUX

Liens d'intérêt

- Aucun

Cas clinique (1)

- M F, 43 ans
- Fumeur, confection faïence
- ATCD: HTA, pneumopathie LSG en 2000.
- TDM réalisé à l'occasion d'un épisode de bronchite avec toux trainante > 3 semaines

Cas clinique (2)

- TDM lésion pulmonaire nodulaire LSG 1,5 cm
- TDM TAP+C: un micronodule LSG 0,8 mm
- PET TDM: T1N0M0. Micronodule non hypermétabolique. Pas d'autre lésion.
- EFR normales: VEMS 3,03L, DLCO 75%
- RCP: lobectomie sup gauche

Cas clinique (3)

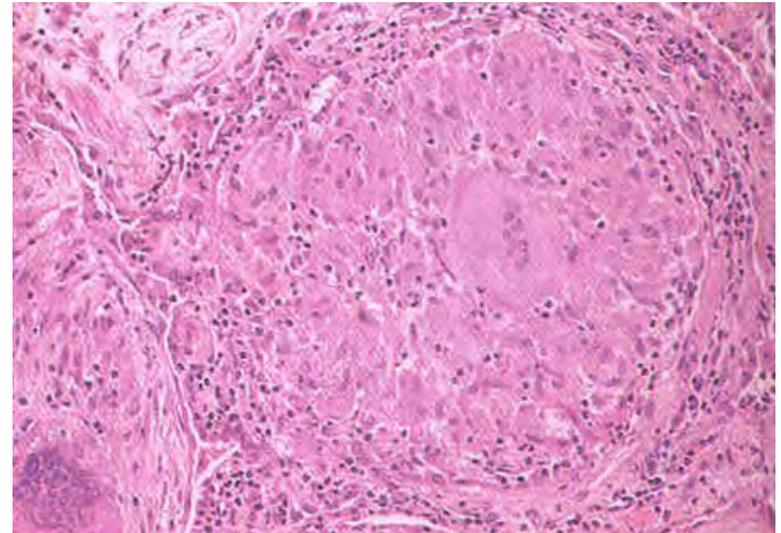
- Histologie:
 - Lésion principale: Carcinome épidermoïde. Curage ganglionnaire nég.
 - Micronodule 0,8 mm: « granulome ».

Cas clinique (4)

- Hypothèse(s) à ce stade?
 - Tuberculose? Autre Infection?
 - Sarcoïdose?
 - Séquelle de la pneumopathie 2000?
 - Cancer synchrone?
 - Autre(s)?

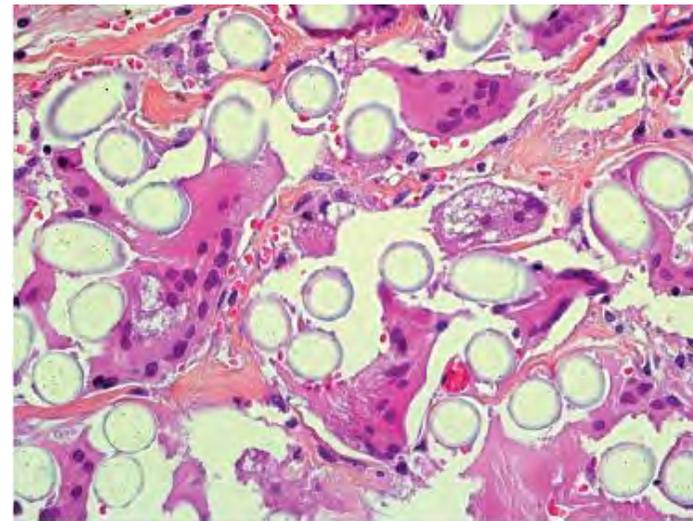
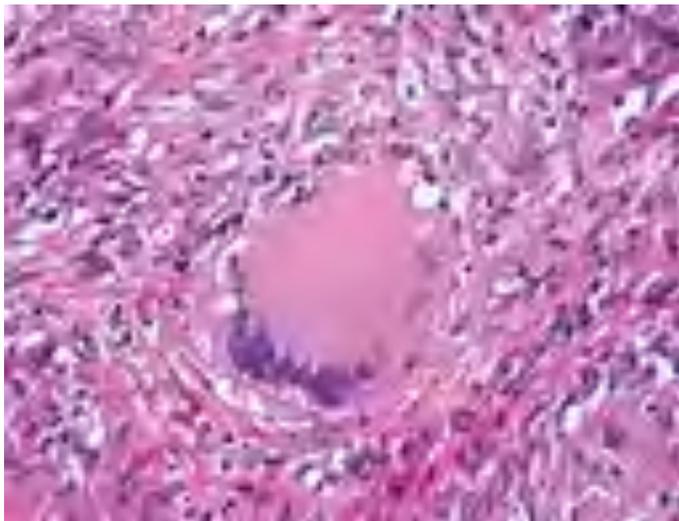
Définition

- Agrégat de macrophages.
- Répartition épithélioïde:
 - Cellules de grande taille,
 - Cytoplasme abondant éosinophile
 - Agencement en palissade
- Peut contenir:
 - Nécrose
 - Lymphocytes, PNN, PNE
 - Plasmocytes, fibroblastes
 - Cellules géantes multi-nucléées
- Parfois entourée de fibrose



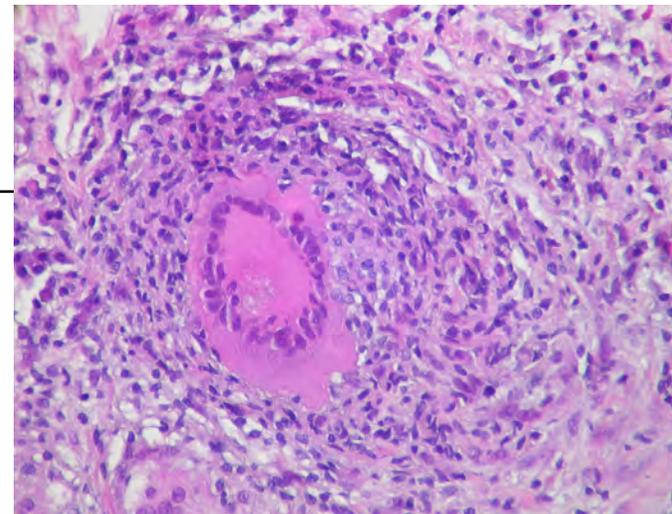
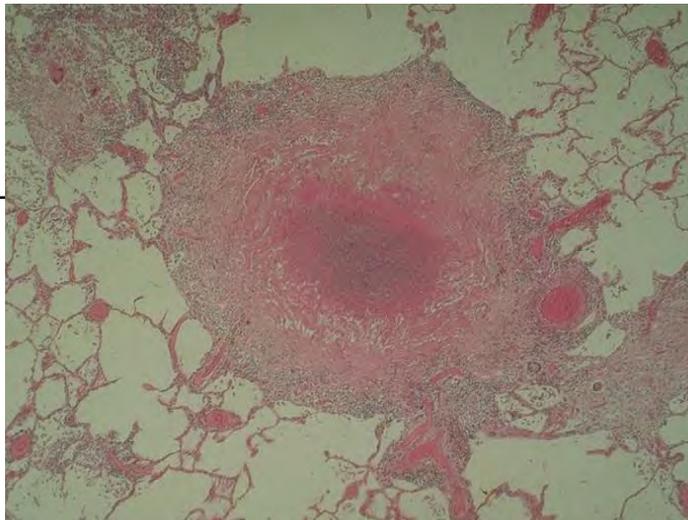
Cellules géantes

Cellule de Langhans	Cellule de Muller
Noyaux en périphérie, en fer à cheval	Noyaux très nombreux disposés « au hasard » dans le cytoplasme
Tuberculose, sarcoïdose, infections fongiques, ...	Corps étranger



Nécrose?

Nécrose	Pas de nécrose
<p data-bbox="369 608 1008 965">Infection ++ Pneumonie d'inhalation Wegener PR <i>Sarcoïdose</i></p>	<p data-bbox="1373 608 1727 965">Sarcoïdose PHS Hot Tub Lung <i>Infection</i> <i>LIP</i></p>



Physiopathologie

- Réaction macrophagique à un agent pathogène
 - Organique/non
 - Endogène/exogène
 - Connu/non
- Persistance dans les cellules phagocytaires et mise en place d'une immunité spécifique réponse adaptative
- Initiation d'une réponse Th1 (T helper)

Contexte:

- Contage tuberculeux
- Exposition (oiseaux, paille, ..)
- Troubles de la déglutition/reflux
- Spa
- Toxicomanie IV/inhalée
- Atteinte extra-thoracique: sarcoïdose, Wegener, Churg-Strauss
- ATCD: PR, Cröhn

Imagerie:

- Atteinte diffuse/localisée
- Atteinte sous-pleurale/lymphatique

Histologie:

- Recherche de pathogènes/éléments inertes (lumière polarisée)
- Nécrose ou pas
- Éléments clefs
- Cellules particulières: cellules géantes, PNE, PNN
- Inflammation chronique à distance du granulome
- Vascularite

Biologie:

- ECBC/Aspiration bronchique/LBA
- Eosinophilie
- Atteinte extra-thoracique (hématurie/protéinurie, ...)
- PCR, sérologies,
- ANCA, FR, anti-CCP, ECA, ...

Immunohistochimie

Cas clinique (5)

- Clinique:
 - Pas de fièvre. ATCD d'infection dans le même lobe.
 - Pas d'asthme
 - Exposition professionnelle béryllium/silice. Pas d'autre exposition professionnelle/domestique. Pas de toxicomanie IV.
 - Pas de voyage
 - Pas de notion de contagé tuberculeux évident
 - Pas de signe extra-thoracique (douleurs articulaires, hématurie/protéinurie, signes ORL, ...)

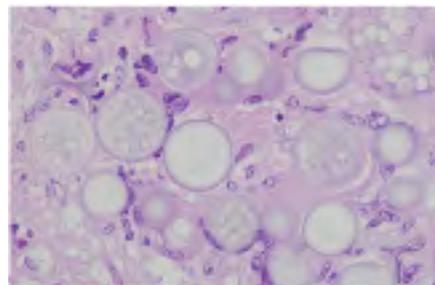
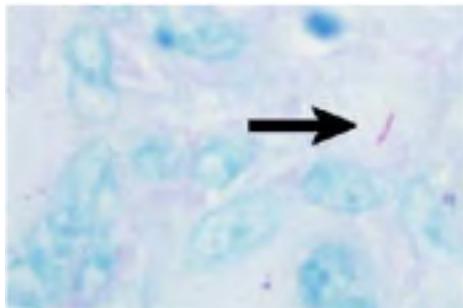
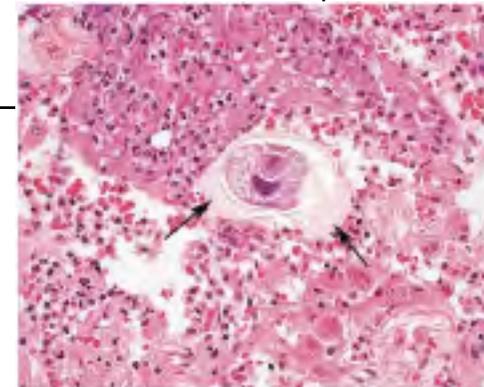
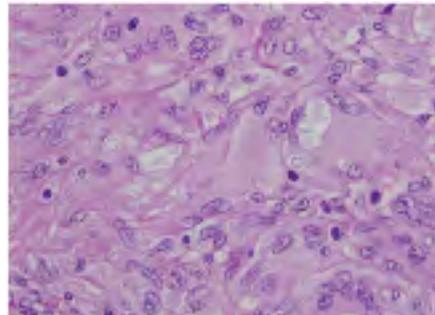
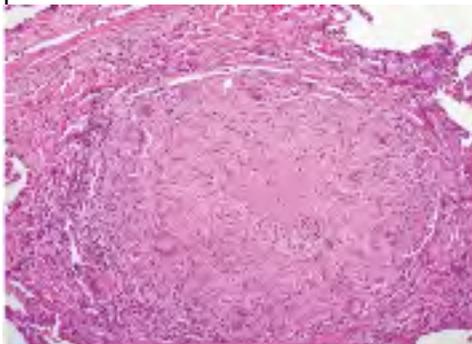
Cas clinique (6)

- Pas d'autre nodule visible sur le TDM. Pas d'autre anomalie parenchymateuse
- Pas d'adénopathie
- Pas d'atteinte pleurale

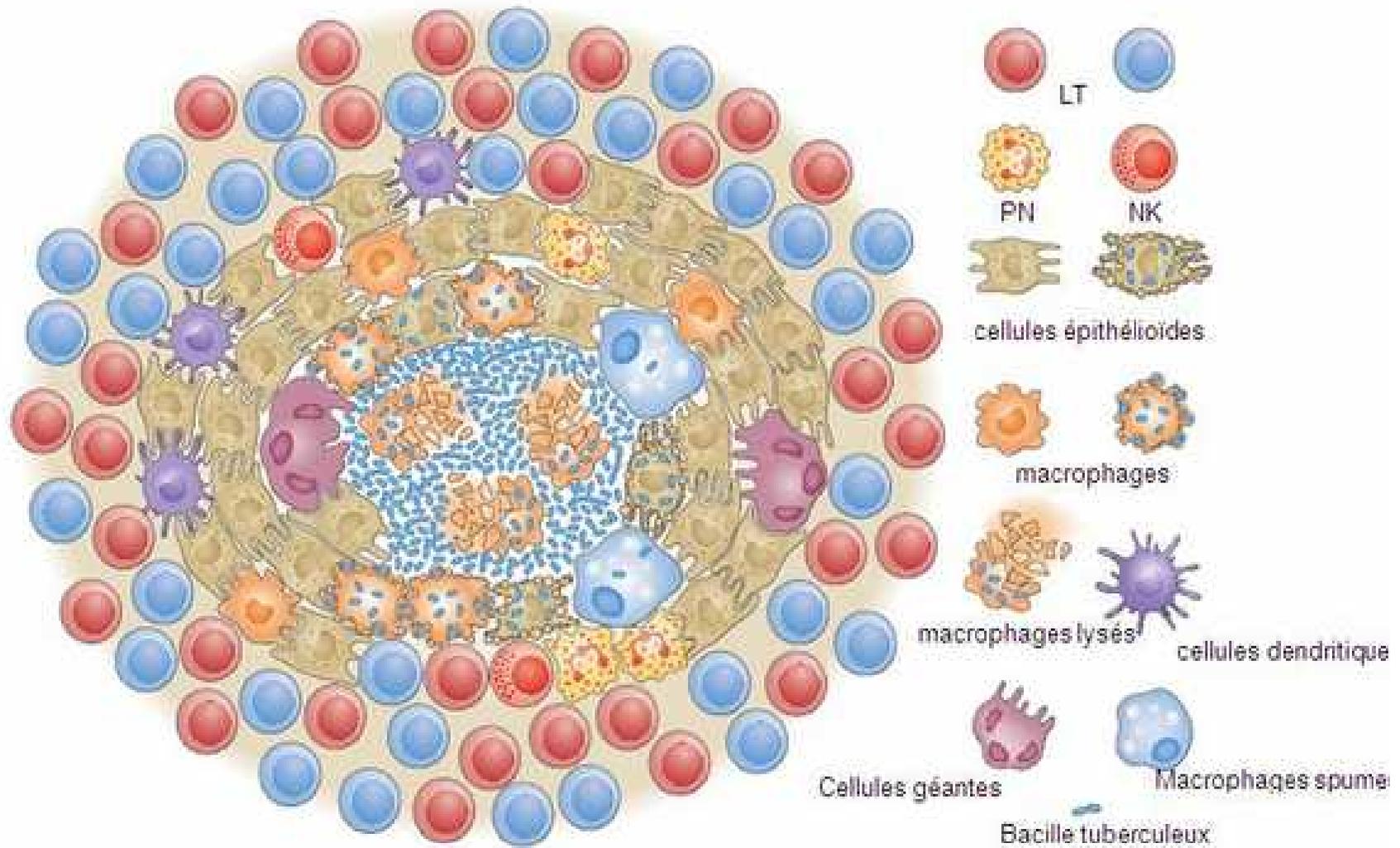
Etape 1: organisme/matériel étranger?

- Infection: Hématoxyline-éosine ++ (sf *Histoplasma*)

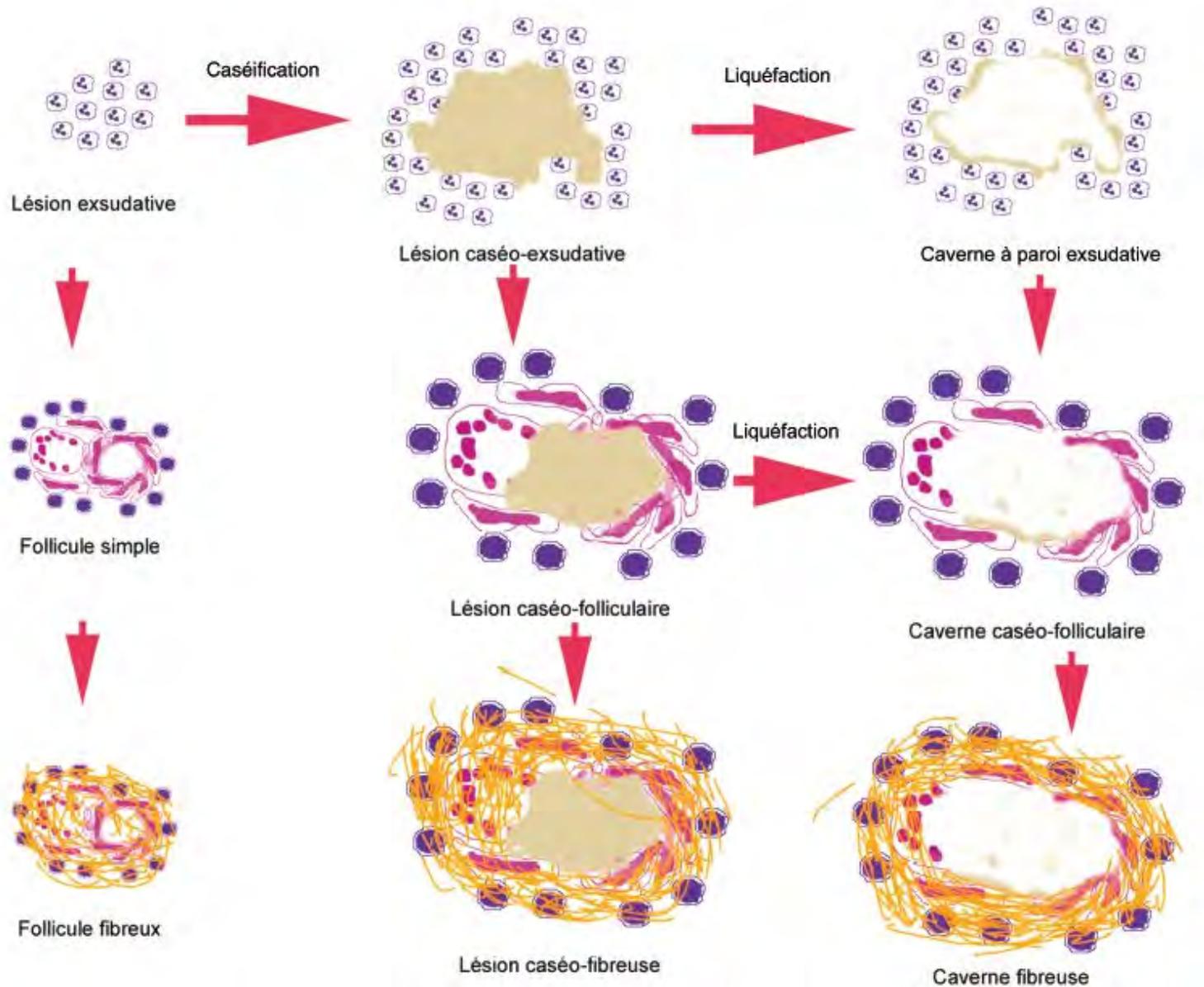
Mycobactérie	Champignon	Parasite	Bactérie
Tuberculeuse Non tuberculeuse	Histoplasmose Cryptococcose Coccidioïdomycose Blastomycose <i>Aspergillose (ANC, ABPA)</i>	Dirofilariose	Actinomycose Nocardiose Yersiniose



Tuberculose

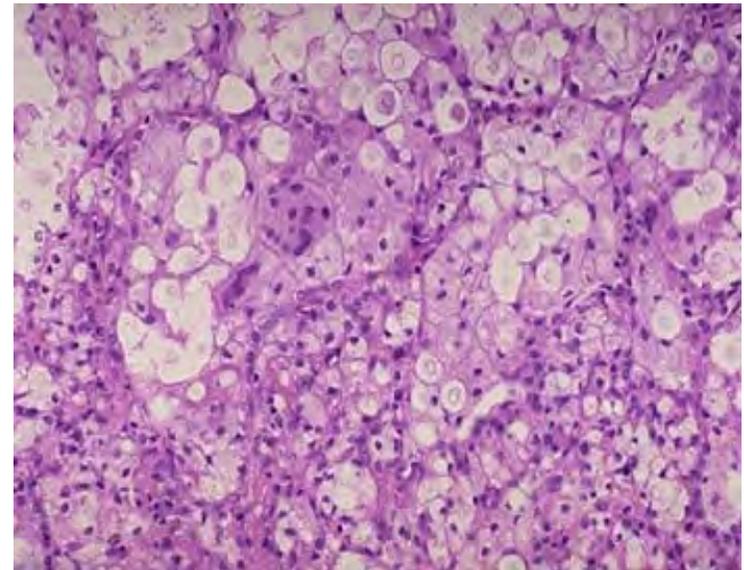


Tuberculose



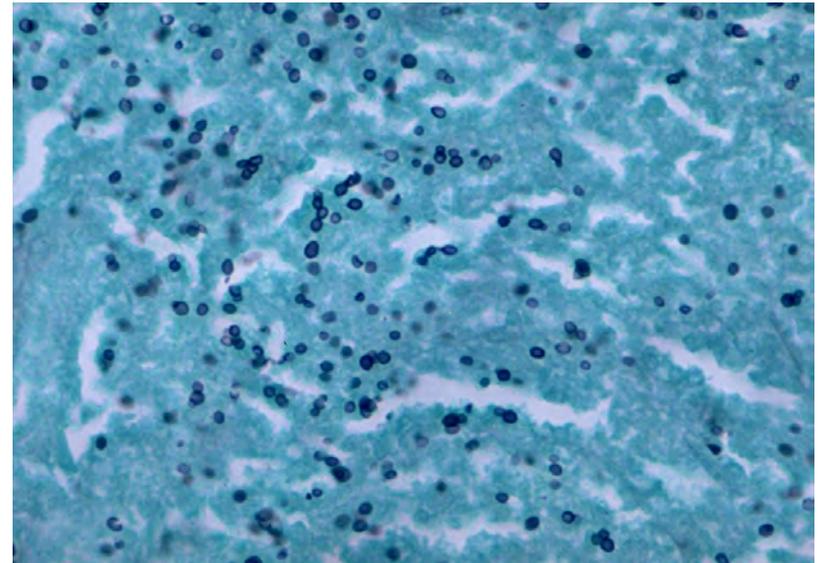
Cryptococcose

- Ubiquitaire,
- Sol, bois, déjections aviaires
- Granulome: plutôt chez l'immunocompétent
- Non nécrosant, nb cellules géantes multinucléées
- 4-7 μm . « Halo »



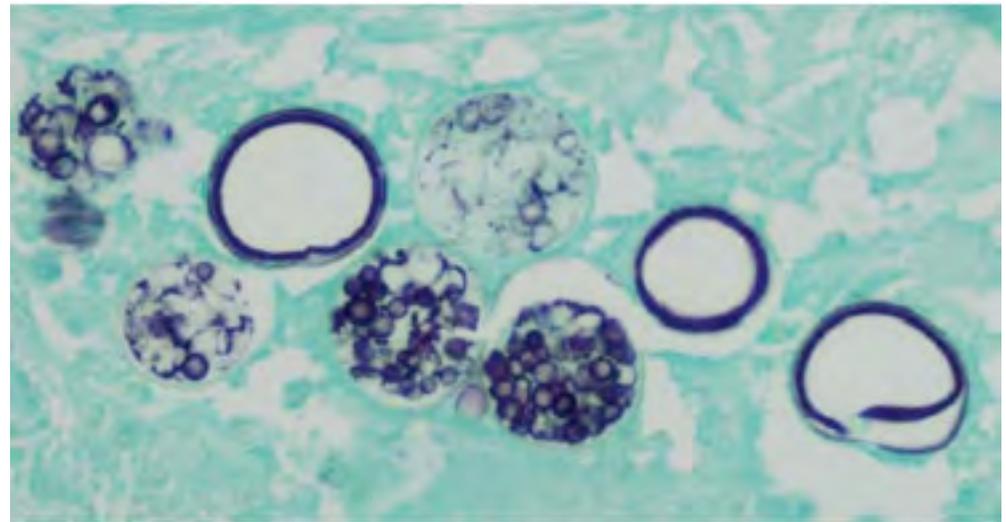
Histoplasmosse

- Endémique aux Etats-Unis.
Afrique.
- Déjections de chauve-souris
- Granulome avec un large centre nécrotique
- Levures 1-5 μm , uniformes, parfois bourgeonnantes
- « Incidentalome »
- Infection contrôlée → organismes non viables en culture



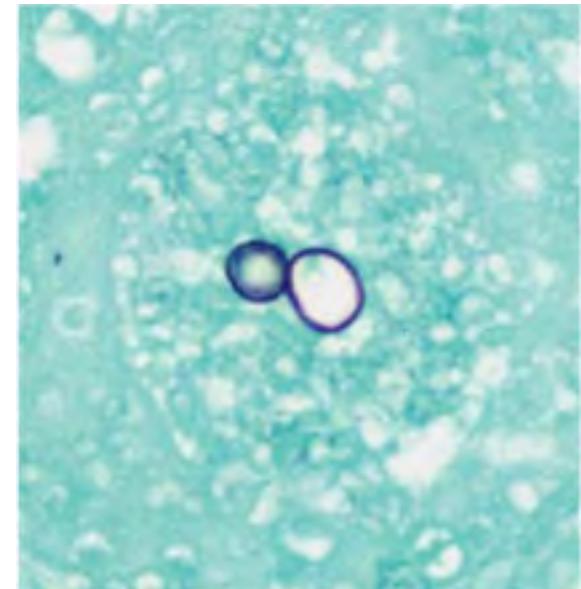
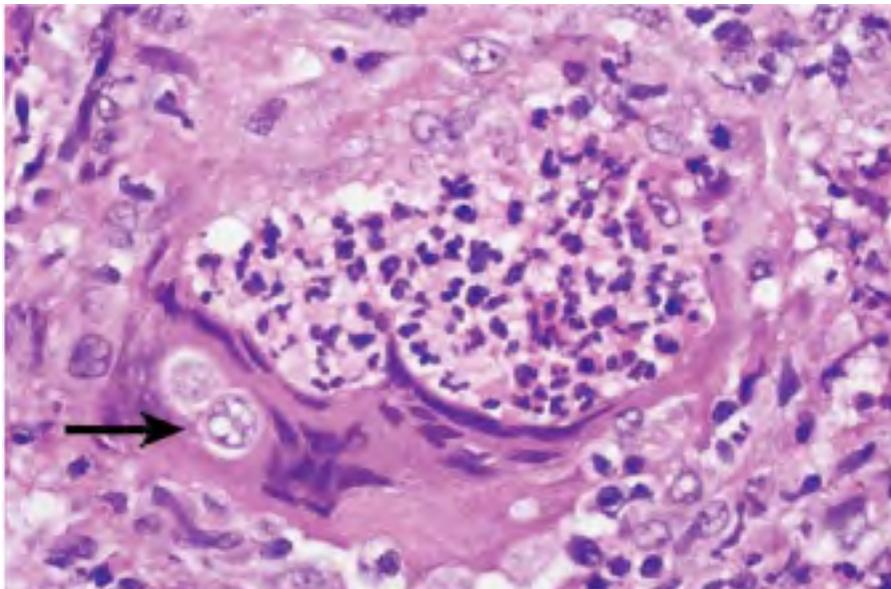
Coccidioïdomycose

- Amérique centrale, Sud-ouest des EU
- Sol
- Organismes souvent viables → cultures +
- Granulome bien limité, large centre nécrotique
- Spores caractéristiques de *Coccidioidomyces* (risque de contamination au labo!)
- Sphérules 30-60 µm



Blastomycose

- Amérique du Nord
- 8-15 μm
- Au sein de cellules multi-nuclées. Large et unique bourgeon

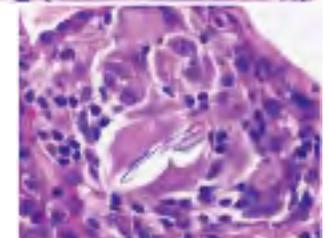
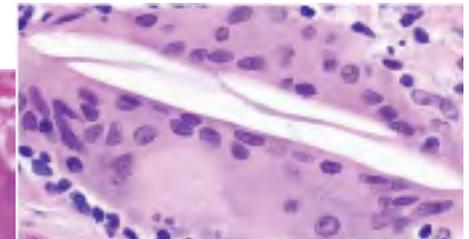
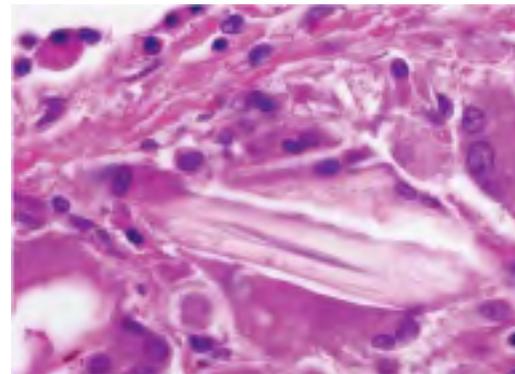
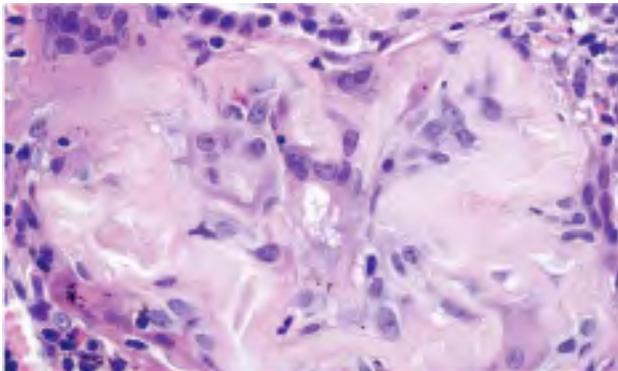
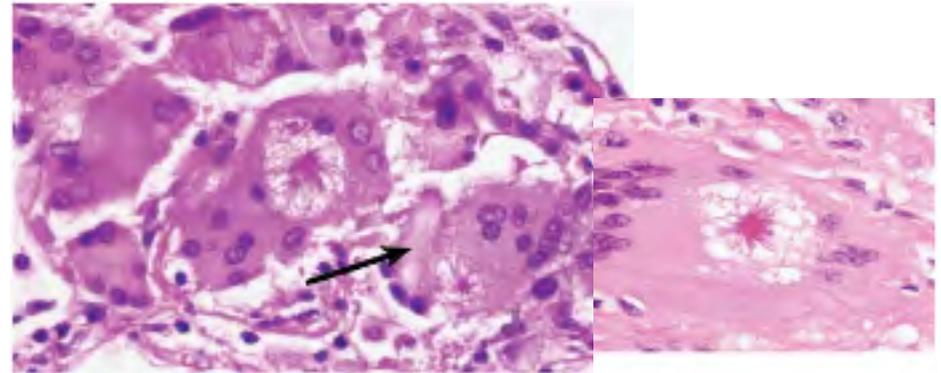
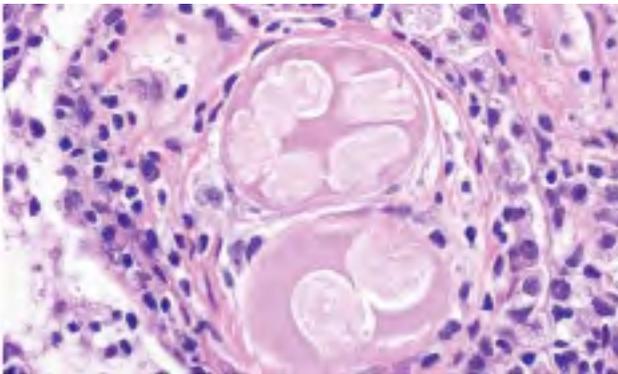


Etape 1: organisme/matériel étranger?

- Matériel inerte

Végétal/résidus alimentaires

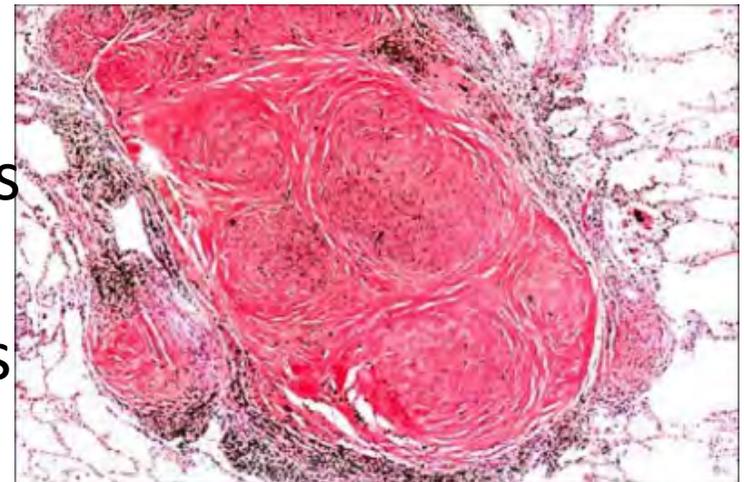
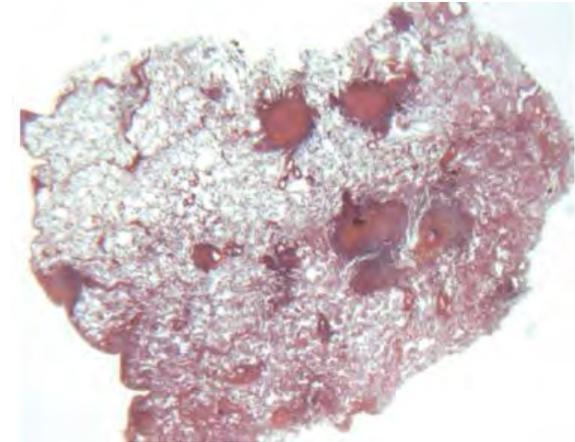
Cristaux (talc, cellulose, crospovidone,...)



Pneumoconioses (1)

- **Silicose**

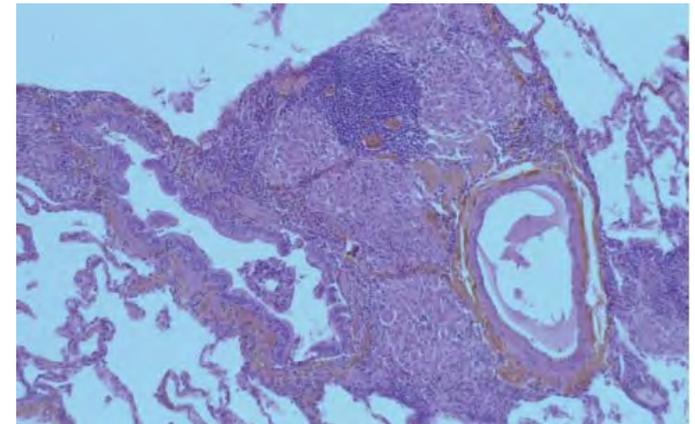
- Polissage d'ardoise, préparation de mastic ou d'aggloméré (Tableau 25)
- Granulomes épithélioïdes géantocellulaires,
- Cristaux biréfringents de silicate dans le cytoplasme des macrophages
- Evolution vers la fibrose (nodules fibro-hyalins) voir calcifications
- Prédominance dans les sommets et les zones péri-bronchiolaires et sous pleurales



Pneumoconioses (2)

- **Berylliose**

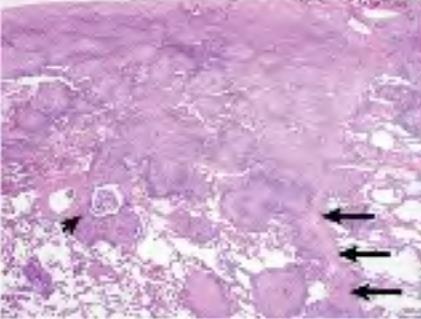
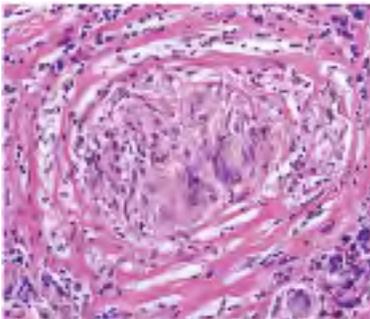
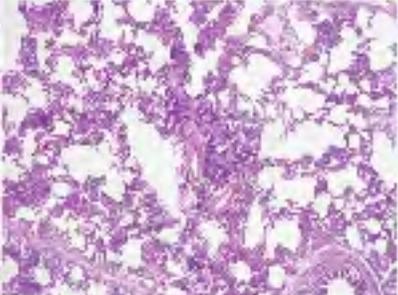
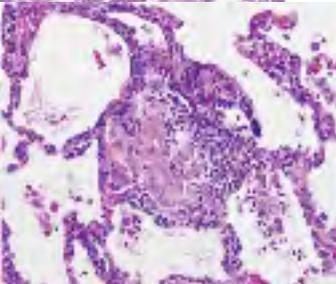
- Céramique, tubes à fluorescence (Tableau 33)
- Granulomes épithélioïdes giganto-cellulaires
- Non nécrosants
- +/- bien formés
- Inflammation interstitielle chronique.
- Distribution lymphatique
- Inclusions idem sarcoïdose: corps de Schaumann, cristaux.
- *Test de prolifération lymphocytaire au béryllium (sang ou LBA) +*



Cas clinique (7)

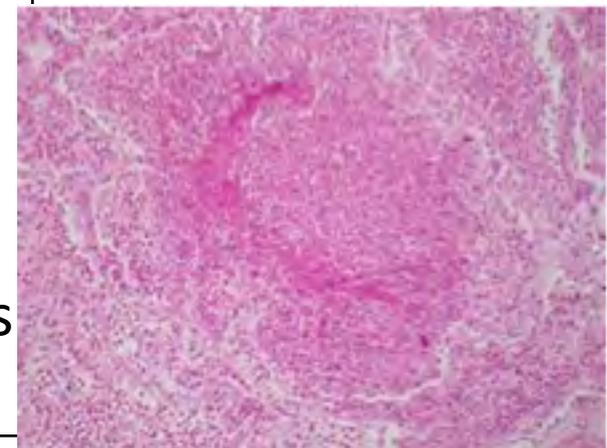
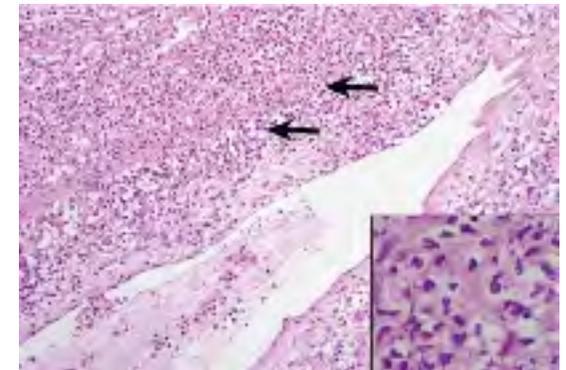
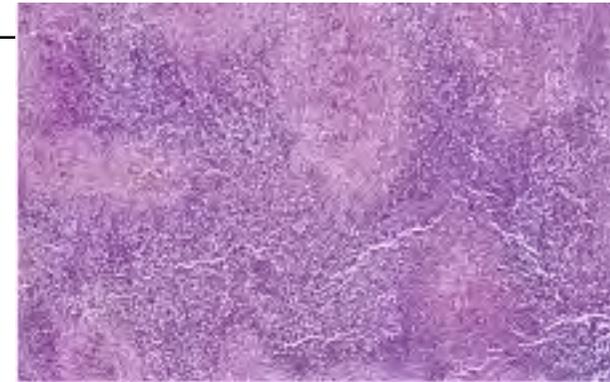
- Pas de pathogène
- Pas de matériel inerte

Etape 2: éléments clefs?

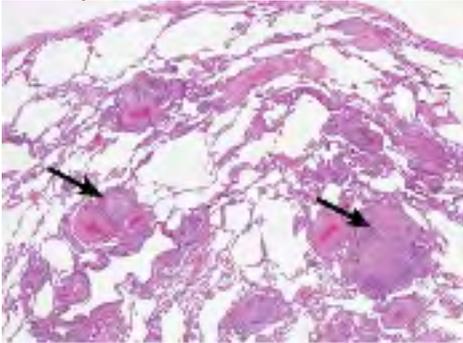
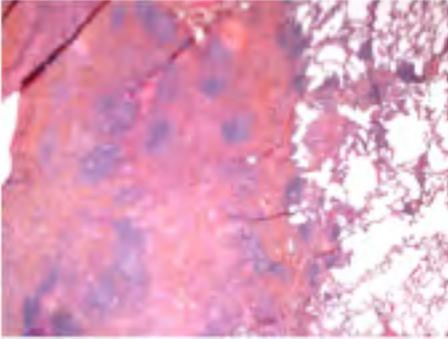
Sarcoïdose	<p>Granulomes non nécrotiques, bien formés (plèvre, septas interlobulaires, paroi des bronchioles = distribution lymphatique).</p> <p>Parfois fibrose lamellaire concentrique.</p> <p><i>Absence de granulome dans les espaces aériens, abs de pneumonie organisée, abs d'inflammation à distance des granulomes.</i></p>	 
PHS	<p>Triade:</p> <ul style="list-style-type: none">- Inflammation interstitielle chronique prédominante (bronchioles ++).- Granulomes épars et mal formés, cellules géantes seules au sein de l'interstitium.- Foyers de pneumonie organisée	 

Etape 2: éléments clefs?

Wegener	<p>Granulomes suppuratifs (PNN), irréguliers, nécrose « sale », basophile.</p> <p>Absence d'organisme</p> <p>Vascularite nécrosante (PNN, histiocytes).</p> <p>Nécrose de collagène/ pneumonie organisée à la périphérie des zones de nécrose.</p>
Churg et Strauss	<p>Triade:</p> <ul style="list-style-type: none">- Granulomes nécrotiques (bronchioles) à PNE- Vascularite nécrosante à PNE.- Infiltrat des espaces alvéolaires à PNE



Etape 2: éléments clefs?

<p>Hot Tub Lung</p>	<p>Granulomes dans la lumière (parfois paroi) bronchiolaire, larges et bien formés</p> <p>Inflammation interstitielle à distance des granulomes</p> <p>Pneumonie organisée</p> <p>ZN + ou -</p>	
<p>Nodule Rhumatoïde</p>	<p>Granulomes nécrosants, multiples, sous pleuraux. Nécrose centrale abondante et anneau d'histiocytes avec agencement palissadique. Débris basophiles à l'interface entre la nécrose et le granulome.</p> <p><i>Possible vascularite, mais non nécrotique</i></p>	

Etape 2: éléments clefs?

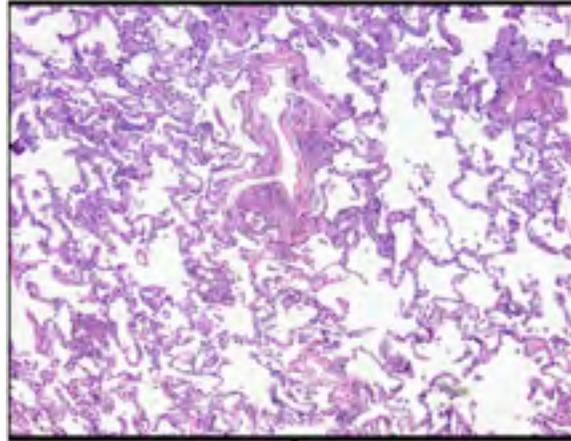
LIP

Infiltrat interstitiel lymphocyto-plasmique et macrophagique.

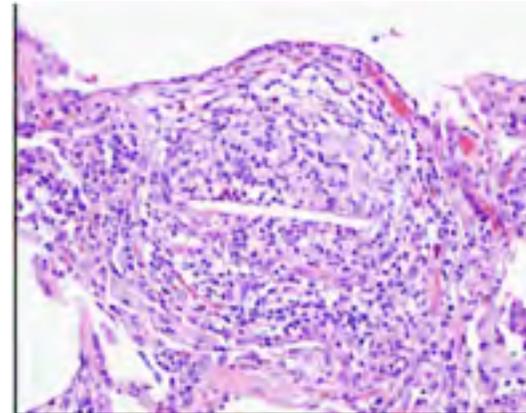
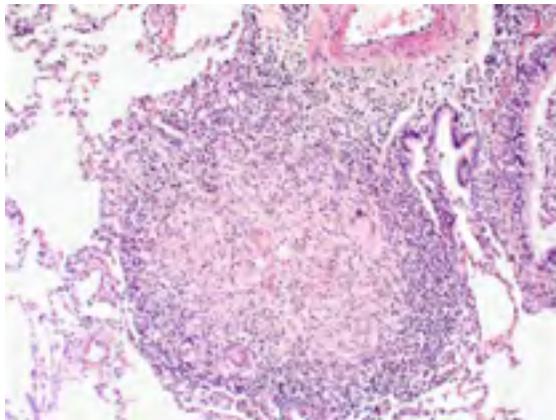
Petits granulomes mal formés. Centres germinatifs

Absence d'atteinte péri-bronchiolaire et de pneumonie organisée

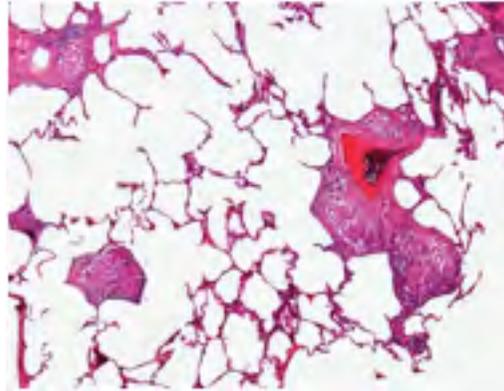
Inflammation interstitielle chronique +/- pneumonie organisée



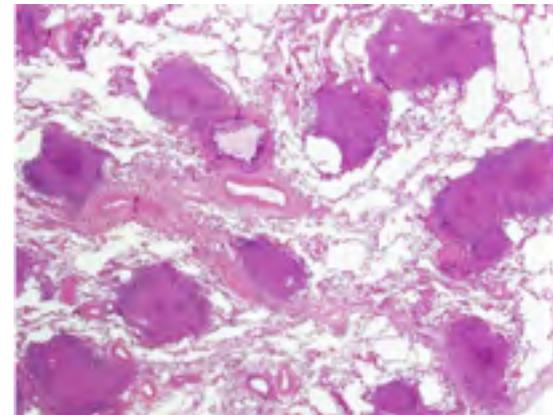
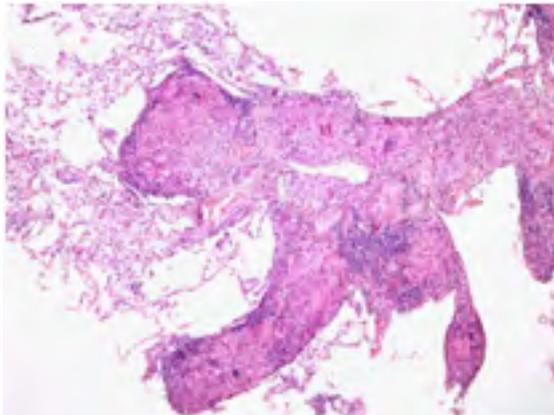
Granulomes bien formés	Granulomes pas bien formés
Infection/ Hot tub	Hypersensibilité



Pas d'inflammation interstitielle chronique, Pas de pneumonie organisée

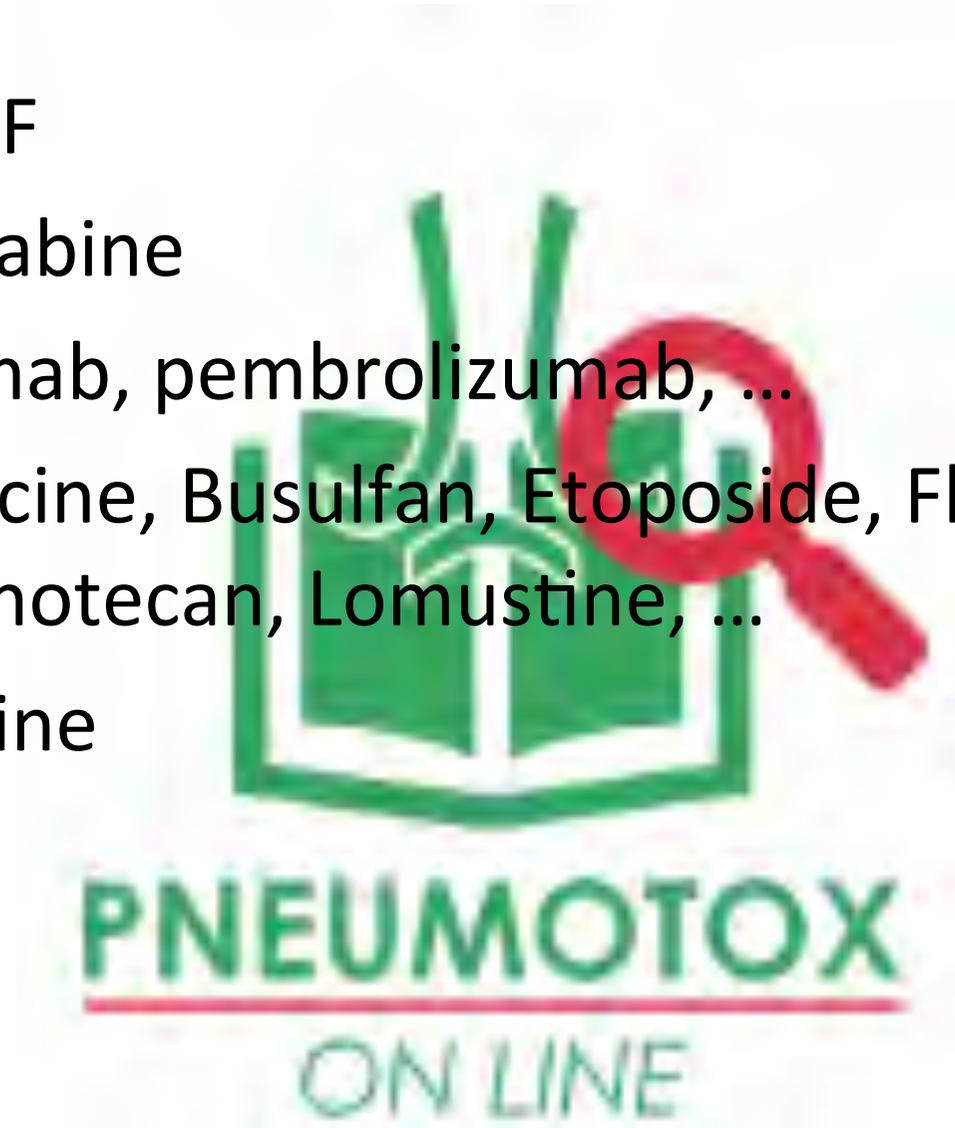


Distribution lymphatique	Pas de distribution lymphatique
Sarcoïdose	Infection



Médicaments?

- Anti-TNF
- Capecitabine
- Nivolumab, pembrolizumab, ...
- Bléomycine, Busulfan, Etoposide, Fludarabine, 5FU, Irinotecan, Lomustine, ...
- Fluoxetine
- ...



Cas clinique (8)

- *Pas d'atteinte extra-thoracique*
- *Pas d'utilisation de jacuzzi*
- *Pas de PR/Cröhn connu*

- Pas de nécrose
- Quelques cellules géantes. Pas d'éosinophiles.
- Pas d'anomalie à distance du granulome:
 - Pas d'inflammation interstitielle chronique
 - Pas de pneumonie organisée
 - Pas de vascularite nécrosante

Cas clinique (9)

- Que retenez vous comme diagnostic ?
 - Sarcoïdose?
 - Granulome tuberculeux?
 - Autre?

Cas clinique (10)

- Quel(s) élément(s) diagnostique(s) vous parai(ssen)t important(s)?
 - Enzyme de conversion
 - ANCA
 - QuantiFERON
 - CRP
 - Procalcitonine
 - Test de prolifération lymphocytaire au béryllium

Cas clinique (11)

- QuantiFERON positif
- Reste des examens négatifs
- Que proposez-vous concernant ce granulome?
 - Rien
 - Traitement d'une tuberculose maladie
 - Traitement d'une infection tuberculeuse
 - Surveillance régulière

Conclusion (1)

- 68% diagnostic certain, 13% diagnostic probable. 18% diagnostic indéterminé.
- 55% causes infectieuses
- Sarcoïdose: première cause non-infectieuse (21%). 2^{ème} = *granulomatoses induites par médicaments* (3%)
- Mycobactéries: 1/3 colorations + (2/3 + en culture uniquement)
- Nécrose = infection ++

Conclusion (2)

- **Intérêt du contexte +++**
- NPO: MEDICAMENTS
- Analyse de l'imagerie
- Infection/non
- Nécrose/non
- Inflammation spécifique /non
- ***Discussion ++ entre ana-path et clinicien***

Remerciements

Dr Gaëtane Planchard
Service d'anatomo-pathologie
CHU de Caen

