

*UNIVERSITE MOHAMMED V- SOUISSI*  
*FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE -RABAT-*

*ANNEE: 2009*

*THESE N°:*

**Le lymphome primitif des surrenales**  
**Revue de litterature**

THESE

*Présentée et soutenue publiquement le :.....*

PAR

**Mr. Mohamed Amine KORCHI**

*Né le 12 Décembre 1983 à Agadir*

Pour l'Obtention du Doctorat en  
Médecine

**MOTS CLES:** Lymphome primitif surrenales – Diagnostic différentiel – Chimiothérapie -  
Immunothérapie.

JURY

**Mr. M. FAIK**

Professeur d'Urologie

**PRESIDENT &  
RAPPORTEUR**

**Mr. A. AJANA**

Professeur de Radiologie

**Mr. L. BENSLIMANE**

Professeur Agrégé d'Urologie

**Mr. A. LACHKAR**

Professeur d'Urologie

**JUGES**



سبحانك لا علم لنا إلا ما علمتنا إنك أنت  
العليم الحكيم



سورة البقرة: الآية: 32

اللهم إنا نسألك علما نافعاً وقلبا خاشعاً  
وشفاءاً من كل داء وسقم



**Je Dédie  
Cette  
Thèse**

# **A ma Mère**

Je te remercie pour ta  
tendresse,  
ton amour et ton affection.  
Je tiens particulièrement  
aujourd'hui à te dire combien  
ton rôle a été primordial tout  
au long de mes études  
et combien je suis fier d'être  
ton fils.

## **A mon Père**

Aucun témoignage ne saurais  
t'exprimer ma gratitude  
pour tous les sacrifices que tu  
as consentis pour faire  
de moi ce que je suis.  
Je te remercie pour ton soutien  
et tes précieux conseils.  
Ton amour m'est éternel.

## **A mon frère Anis**

Je te dédie cette thèse en  
témoignage de mon sincère  
amour.

Je te souhaite une vie  
heureuse, pleine de bonheur,  
de santé et de réussite.

## **A mon petit frère Saad**

Je te dédie ce travail en  
témoignage de mon profond  
attachement.

Je te souhaite toute la  
réussite dans tes études et  
tout ce qu'il y a de meilleur  
dans ce monde.

# **A ma tendre Grand- mère**

Je te dédie cette thèse  
en témoignage de mon profond  
amour.

# **A mes chers tantes et oncles et à leurs petites familles**

Vous m'avez chaleureusement  
accueilli depuis le premier  
jour,  
toujours à bras ouvert.  
Je vous souhaite une vie pleine  
de bonheur,  
de succès et d'amour.

# **A tout le reste de la Famille**





**A tous mes Amis**

**A tous ceux qui ont  
participé de près ou  
de loin à  
l'élaboration de ce  
travail**

**REMERCIEME  
NTS**

**A nôtre Maître Président  
et Rapporteur de Thèse  
Monsieur le Professeur  
Faik Mohamed, Professeur  
d'Urologie.**

Je garderai toujours en mémoire votre soutien et votre paternalisme à mon égard.

Je ne saurais vous remercier assez pour la gentillesse et la spontanéité avec laquelle vous avez bien voulu diriger ce travail.

Veillez trouver ici le témoignage de toute mon

estime et de ma profonde  
reconnaissance.

**A nôtre Maître et Juge de  
Thèse**

**Monsieur le Professeur  
Ajana Ali  
Professeur de Radiologie  
diagnostique et  
interventionnelle**

Qui nous a fait l'honneur  
d'accepter spontanément de  
siéger à notre jury.

Qu'il nous soit permis de  
lui témoigner notre vive  
reconnaissance pour  
l'intérêt qu'il a porté à  
cette étude.

**A nôtre Maître et Juge de  
Thèse**

**Monsieur Le Professeur  
Benslimane Lounis  
Professeur agrégé  
d'Urologie**

Vous m'avez honoré en  
acceptant d'être juge de  
ce modeste travail.

Veillez trouvez ici, le  
témoignage de ma grande  
estime et de ma sincère  
reconnaissance.

**A nôtre Maître et Juge de  
Thèse  
Monsieur le Professeur  
Lachkar A.  
Professeur d'Urologie**

Nous vous remercions pour l'intérêt que vous avez bien voulu accorder à notre travail en acceptant de siéger dans notre jury de thèse.

Veillez accepter ce travail en gage de notre estime et de notre profond respect.







***Sommaire***

<b>INTRODUCTION .....</b>	<b>3</b>
<b>RAPPEL ANATOMIQUE ET EMBYOLOGIQUE .....</b>	<b>5</b>
<b>RAPPEL SUR LES LMNH .....</b>	<b>18</b>
<b>TABLEAU COMPARATIF DES DIFFERENTS CAS .....</b>	<b>36</b>
<b>DISCUSSION.....</b>	<b>42</b>
<b>Diagnostic différentiel du lymphome surrénalien primitif.....</b>	<b>90</b>
<b>CONCLUSION .....</b>	<b>94</b>
<b>RESUMES .....</b>	<b>97</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE .....</b>	<b>102</b>



***Introduction***

**Les lymphomes malin non hodgkinien (LMNH)** sont des tumeurs malignes se développant à partir des cellules lymphoïdes. Cette définition exclue la Maladie de Hodgkin, qui est un lymphome malin particulier. Leur fréquence est en augmentation croissante depuis les années 60. C'est un ensemble de prolifération dont la présentation clinique, le type histologique, l'étiologie, le pronostic et le traitement sont très variables.

L'atteinte des glandes surrénales n'est pas rare. En effet l'envahissement secondaire des surrénales a été rapporté dans près de 25% des cas autopsiques de LNH (Rosenberg et al). En revanche, le **Lymphome Surrénalien Primitif reste exceptionnel** (0,5% de toutes les tumeurs surrénaliennes). Jusqu'à ce jour, seul **70 cas** ont été reportés dans la littérature anglo-saxonne, et pas plus de **30 cas** dans la littérature asiatique. L'atteinte est **le plus souvent bilatérale** (75 à 80%) et presque toujours de **phénotype B**.

Nous excluons de cette étude les LMNH des surrénales associés à d'autres localisations ganglionnaire ou extra-ganglionnaire dans lesquelles l'origine primitive des surrénales était mise en doute.

A l'occasion de cette thèse, nous nous proposons de faire une revue de littérature sur le Lymphome primitif des surrénales. Ce travail sera l'occasion d'apprécier la place du LPS dans le diagnostic différentiel des masses surrénaliennes.

Après un bref *rappel anatomique et embryologique des glandes surrénales*, nous exposerons les principales *notions relatives aux Lymphomes malin non hodgkinien*. Puis nous présenterons les différents cas publiés. A partir de notre analyse, nous tenterons de dégager les *principales caractéristiques diagnostiques et thérapeutiques de cette pathologie rare*.



*Anatomie et  
embryologie des  
surrénales*

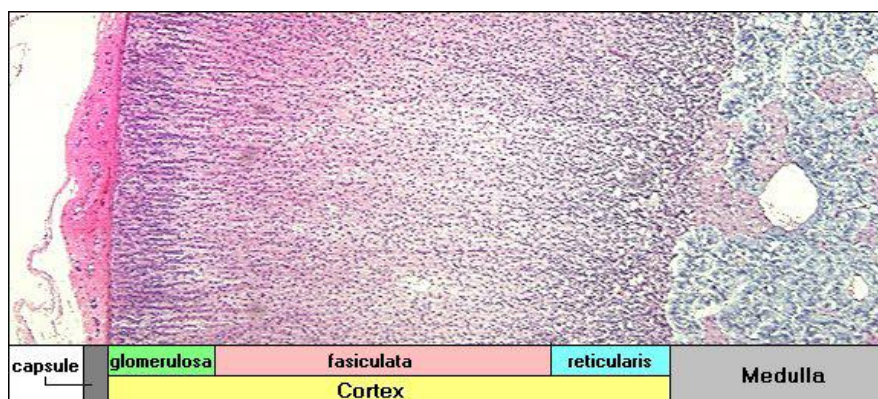
## I- Structure :

**La glande surrénale est une glande endocrine.** Elle est constituée d'un parenchyme enveloppé par une membrane propre, fibreuse, mince et résistante. Le parenchyme est composé de deux parties ; Une périphérique : la corticosurrénale, et Une centrale : la médullo-surrénale.

**La corticosurrénale**, glande endocrine de couleur jaunâtre, est ferme et comprend trois couches :

- Une couche périphérique: couche glomérulée sécrétant des minéralocorticoïdes (aldostérone). Elle est faite d'éléments rayonnés.
- Une couche moyenne, à la structure radiée : couche fasciculée sécrétant des glucocorticoïdes (cortisol)
- Une couche profonde : la couche réticulaire qui sécrète les androgènes surrénaliens.

**La médullosurrénale** est de nature sympathique. Elle est rouge, molle et friable. Elle produit les catécholamines et s'altère rapidement après la mort, prenant l'aspect d'une bouillie brun marron.



## **II - Embryologie :**

Embryologiquement, la glande surrénale dérive de deux tissus embryonnaires :

Le mésoderme et le neurectoderme

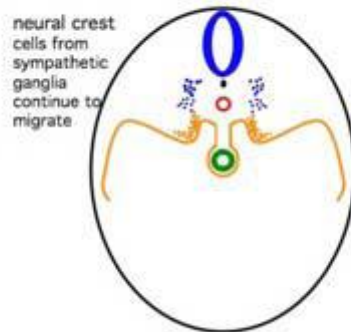
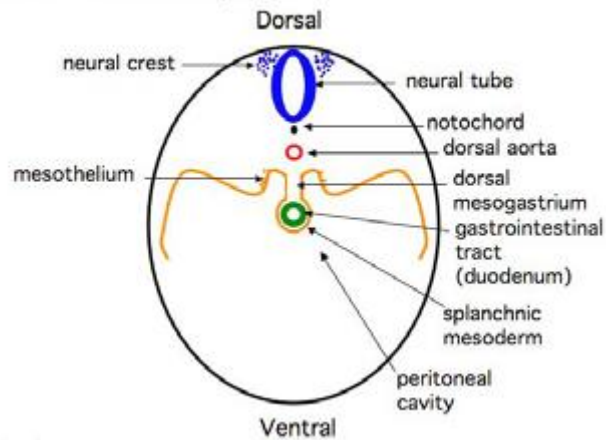
Le cortex surrénalien est issu du tissu mésodermique. Les cellules sécrétrices de stéroïdes de la corticosurrénales proviennent de la prolifération de l'épithélium coelomique situé de chaque côté de la racine du mésentère, entre celle-ci et la crête génitale.

La médullaire surrénalienne dérive des cellules de la crête neurale spinale (cellules pluripotentes et hétérogènes). Ces cellules migrent dans diverses directions et donnent naissance au système nerveux périphérique dans sa quasi-totalité, aux mélanocytes, aux cellules C de la thyroïde, ainsi qu'aux cellules adrénergiques, et noradrénergiques de la médullosurrénale.

Les éléments conjonctivo-vasculaires proviennent du mésoderme voisin.

Les deux parties se rencontrent après 7 semaines. La médullaire s'invagine progressivement dans le cortex. La zone fasciculée est formée après 20 semaines. La zone glomérulée est formée à la naissance. Et la zone réticulée n'apparaît vraiment que chez l'adulte.

### Adrenal Gland Development



Développement embryologique des surrénales



### **III - Anatomie**

**Les glandes surrénales** sont au nombre de deux, situées le long de la partie sus-hilaire du bord interne du rein (**organe pair, rétro-péritonéal**).

D'aspect **gris jaunâtre**, ces glandes sont **fermes**, et leur volume est très variable. En moyenne, elles mesurent **4 à 5 cm de longueur**, et **2 à 4 cm de largeur**. Elles pèsent chacune environ **6 grammes**.

Aplaties d'avant en arrière, elles ont la forme d'un croissant ou d'une **virgule**. Elles présentent deux faces (antérieure et postérieure), deux bords (médial, latéral), deux extrémités (proximale, distale).

#### **Les surrénales sont vascularisées par 3 artères supra-rénales :**

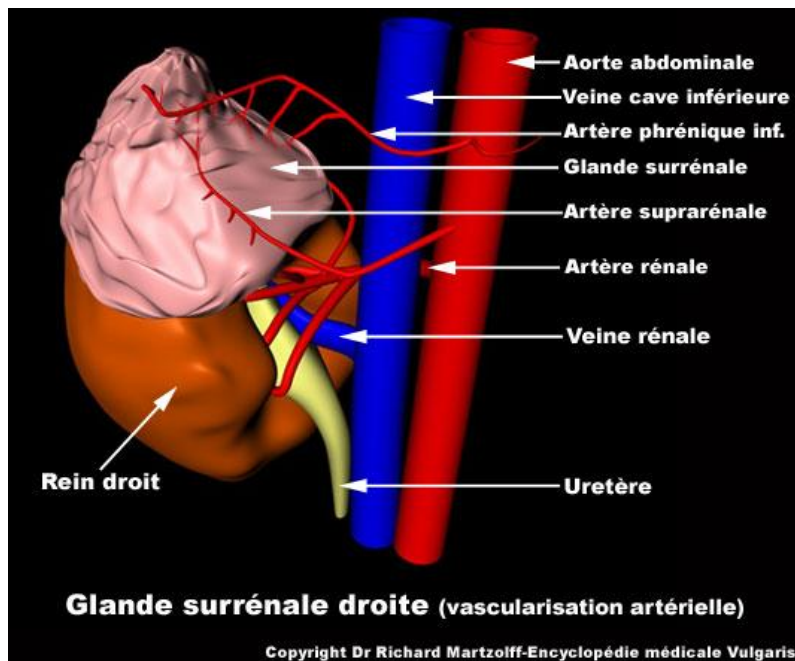
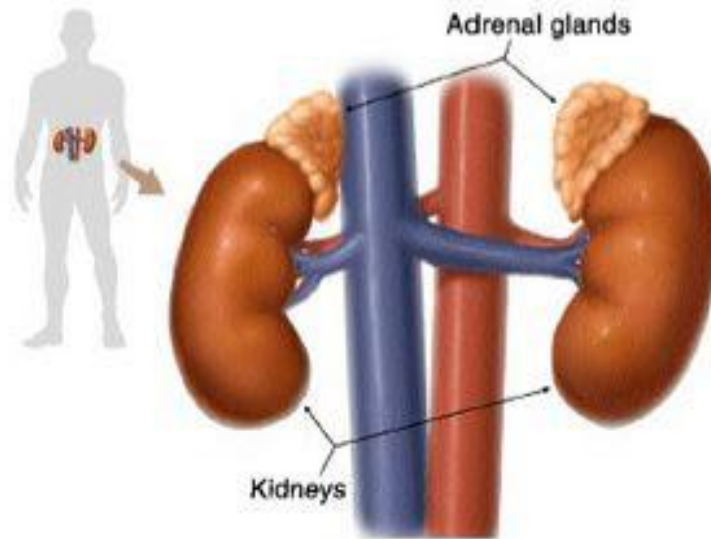
- *L'artère supra-rénale médiane*, venant de l'aorte, elle gagne le bord médial de la glande et se ramifie sur les deux faces de l'organe.
- *Les artères supra-rénales supérieures* (au nombre de 1 à 3) branche de l'artère phrénique supérieure. Elles fournissent de fins rameaux à la partie supéro-interne de la glande.
- *L'artère supra-rénale inférieure*, vient de l'artère rénale ou de l'une de ses branches terminales. Est destiné à l'extrémité inférieure de la glande surrénale.

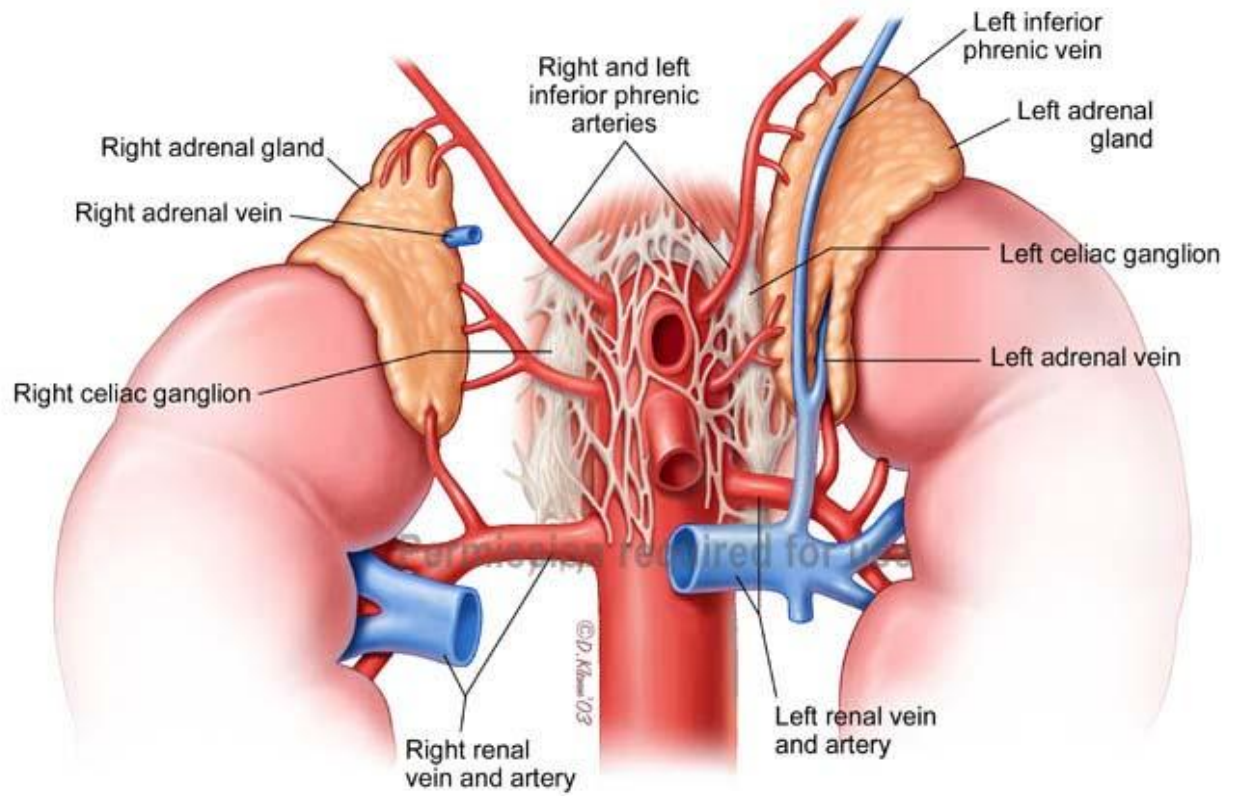
**Les veines des glandes surrénales ne présentent aucune analogie avec le système artériel.** Il existe *une veine supra-rénale* («*la veine centrale*») qui recueille la totalité du sang veineux de la glande. Elle se termine à droite dans la Veine Cave, et à gauche dans la Veine Rénale.

Il existe aussi de *petites veines secondaires et inconstantes* (veines supérieures et inférieures).

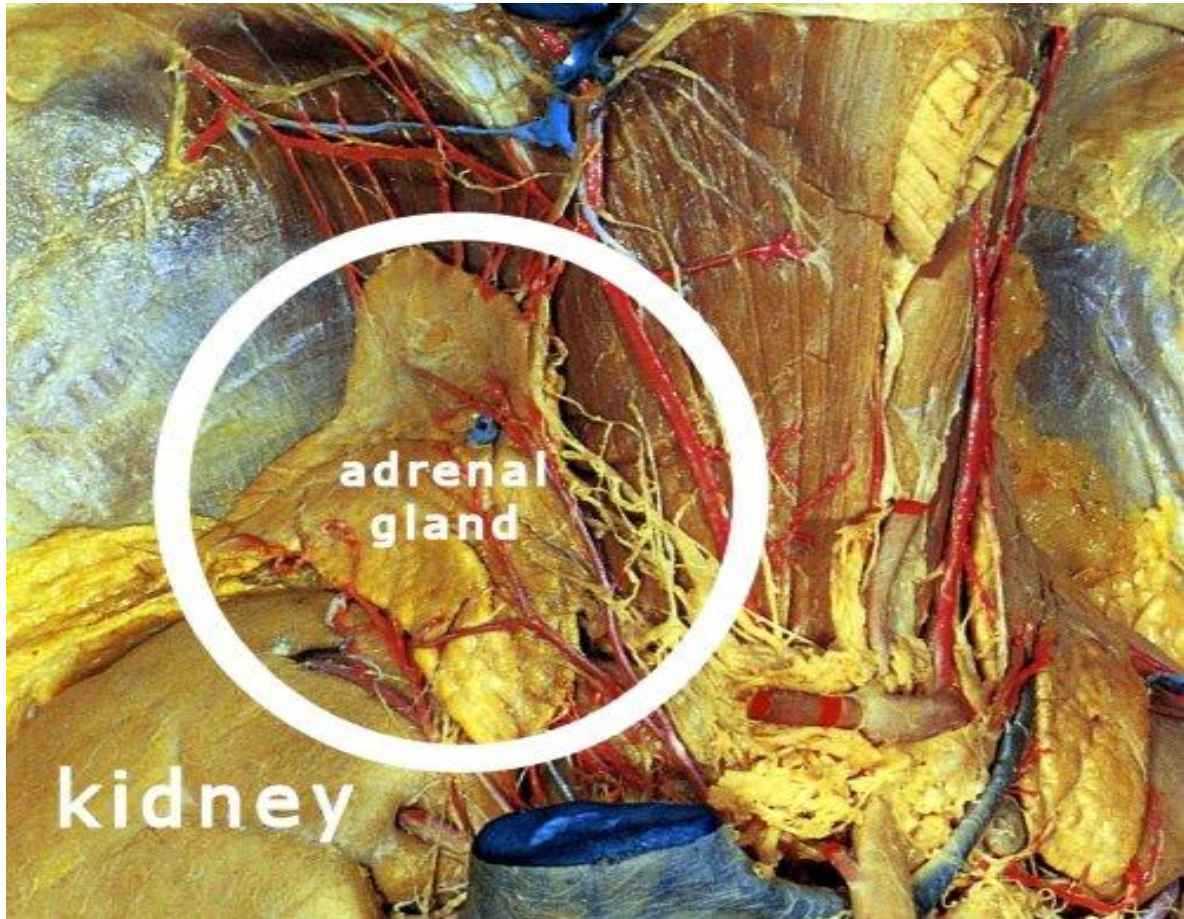
**Les vaisseaux lymphatiques** se déversent dans les **ganglions lymphatiques latéro-aortiques**. Certains se rendent à travers le diaphragme aux nœuds lymphatiques **pré-vertébraux** et **mediastinaux postérieur**.

**Les nerfs** proviennent du **plexus solaire et rénal**.



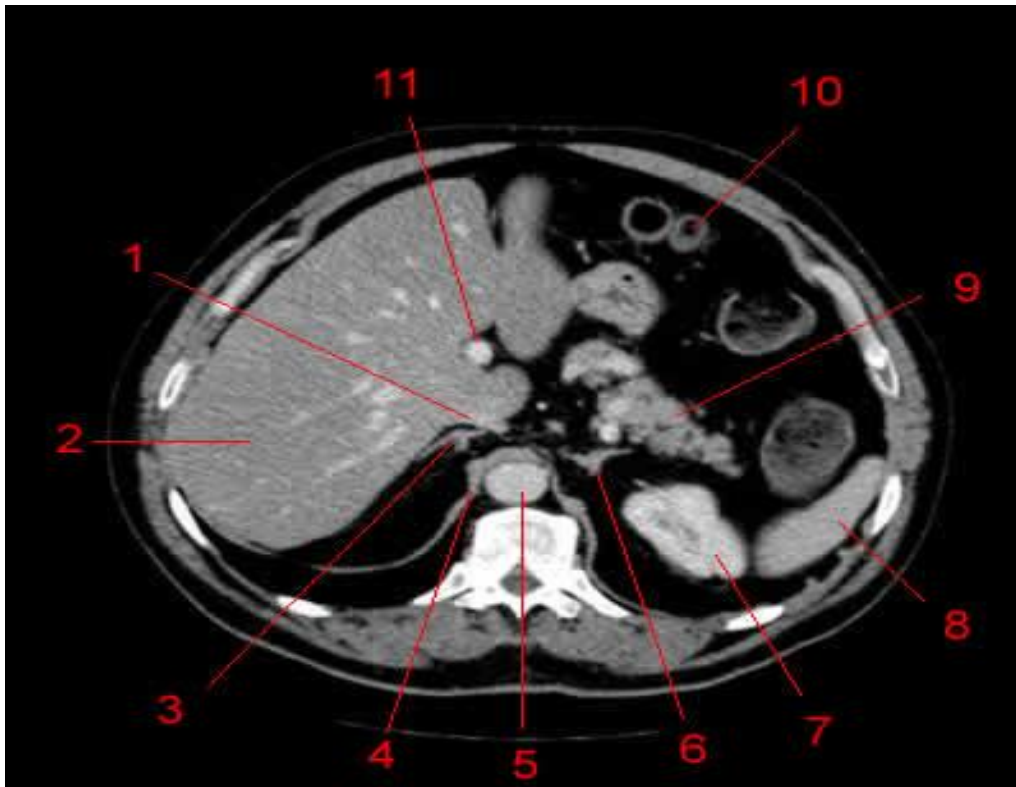


Vascularisation artérielle des surrénales



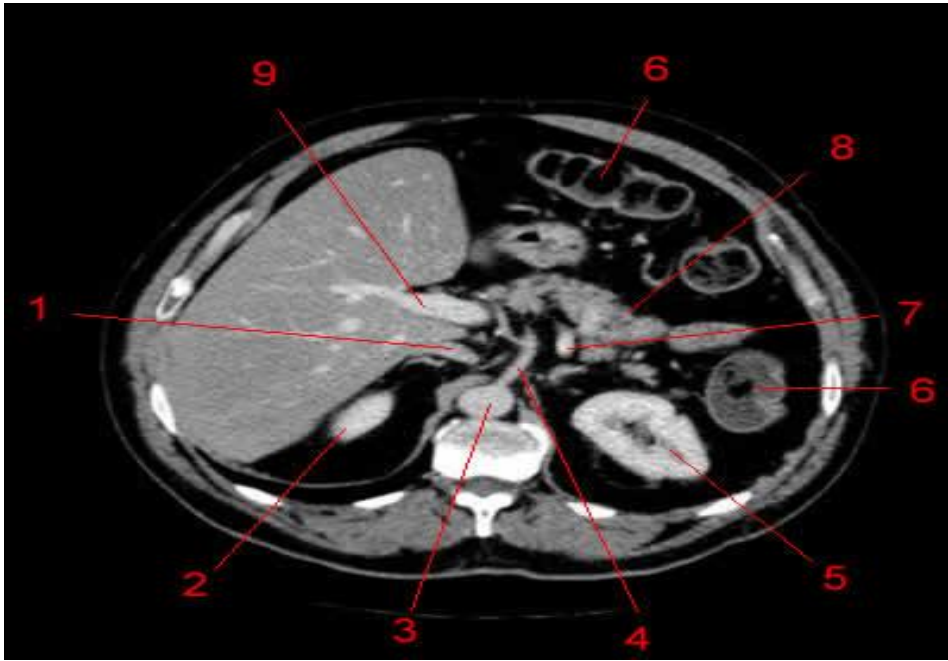
La glande surrénale (dissection)

## ASPECT TOMODENSITOMETRIQUE NORMAL



COUPE AXIALE

- 1 : Veine cave inférieure.
- 2 : Foie.
- 3 : Surrénale droite.**
- 4 : Pilier du diaphragme.
- 5 : Aorte abdominale.
- 6 : Surrénale gauche.**
- 7 : Rein gauche.
- 8 : Rate.
- 9 : Pancréas.
- 10 : Côlon.



COUPE AXIALE

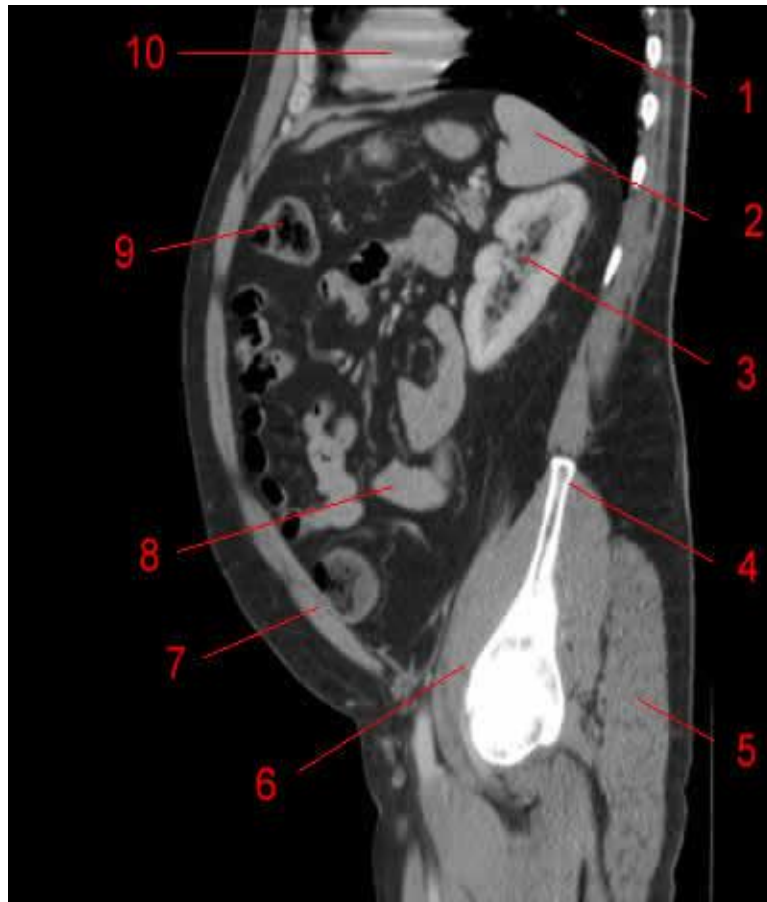
- 1 : veine cave inférieure.
- 2 : Pôle supérieur du rein droit.**
- 3 : Aorte abdominale.
- 4 : Tronc coeliaque.
- 5 : Rein gauche.**
- 6 : Côlon.
- 7 : Veine splénique.
- 8 : Pancréas.
- 9 : Veine porte



RECONSTRUCTION CORONALE

- 1 : Poumon gauche.
- 2 : Côlon gauche.
- 3 : Rein gauche.**
- 4 : Muscle psoas.
- 5 : Acétabulum.
- 6 : Muscle obturateur interne.
- 7 : Muscle obturateur externe.
- 8 : Muscle gluteus medius.
- 9 : Muscle gluteus minimus.
- 10 : Rein droit.**
- 11 : Foie.
- 12 : Aorte.
- 13 : Poumon droit.





RECONSTRUCTION SAGITTALE

- 1 : Poumon gauche.
- 2 : Rate.
- 3 : Rein gauche.**
- 4 : Aile iliaque.
- 5 : Muscle gluteus maximus.
- 6 : Muscle iliaque.
- 7 : Muscle droit de l'abdomen.
- 8 : Anse grêle.
- 9 : Colon.
- 10 : Coeur.



*Rappel sur les*  
**LMNH**

**Les lymphomes malins sont des tumeurs primitives des tissus lymphoïdes.**

On distingue les Lymphomes Malins Non Hodgkiniens et la Maladie de Hodgkin. Cette dernière, bien que récemment rattachée aux hémopathies de la lignée B, présente des particularités clinique, pronostic et thérapeutique, et sera exclue de notre recherche.

Les LMNH sont des proliférations cellulaires clonales issues des lignées lymphoïdes B ou T et plus rarement NK. On y inclut quelques tumeurs provenant de cellulaires immunitaires non lymphoïdes (histiocytes, cellules réticulaires dendritiques...).

Les LMNH sont des tumeurs d'expression clinique, histologique, immunologique et cytogénétique variable. On dénombre plusieurs classifications.

## **I – Epidémiologie**

Les LMNH sont les **plus fréquentes** des hémopathies malignes.

L'incidence des lymphomes est en constante **augmentation** (+75% en 20 ans).

- Le nombre de cas diagnostiqués chaque année en Europe est d'environ 15 cas/100.000 hab/an (En France, C'est le 7ème cancer par ordre de fréquence). On ne possède pas de chiffres précis au Maroc, mais il semble évident que l'incidence augmente.
- Les raisons de cette augmentation ne sont pas claires et probablement multiples :

- ♦ La survenue de l'épidémie de VIH.
- ♦ Le vieillissement de la population, l'incidence augmentant progressivement avec l'âge.
- ♦ L'exposition à des toxiques, pesticides.
- Ils sont un peu plus fréquent chez l'homme (60%) que chez la femme (40%).
- On les trouve à tous les âges de la vie, cependant à chaque tranche d'âge correspond un type particulier mais non exclusif. Dans l'ensemble, les LMNH sont plus fréquent chez les sujets d'âge mûr, avec une médiane d'âge de 55 ans.

## **II – Facteurs de risques**

- Les facteurs de risques restent dans la plupart des cas inconnus.
- Certaines infections, notamment virales jouent un rôle important dans la survenue des lymphomes:
  - ♦ **Le virus d'Epstein-Barr (EBV)** est le virus le plus impliqué (certaines maladies de Hodgkin, lymphome de Burkitt endémique, lymphomes liés au VIH, lymphoprolifération du transplanté...)
  - ♦ **Le virus HTLV-I** a été retrouvé dans les leucémies/lymphomes T de l'adulte que l'on observe principalement en zone endémique (Caraïbes, Japon, Afrique de l'ouest).

- ♦ **Le virus herpétique HHV-8**, responsable de la maladie de Kaposi, est associé à des formes rares de lymphomes des séreuses de l'immunodéprimé.
- ♦ **Le virus VIH** n'est pas directement responsable de la transformation maligne mais favorise la survenue de lymphomes par l'immunodépression induite.
- ♦ **Le virus de l'hépatite C** est impliqué dans la physiopathologie de certaines hémopathies chroniques mais, là encore, probablement de façon indirecte (stimulation antigénique).
- ♦ **L'infection à Helicobacter pylori** est associée au développement de lymphomes intestinaux, probablement également par le biais d'une stimulation antigénique prolongée.
- **Certains terrains dysimmunitaires** autres que l'infection VIH prédisposent à la survenue de lymphomes:
  - ♦ Les déficits immunitaires congénitaux : ataxie télangiectasie, syndrome de Wiskott-Aldrich, déficit immunitaire combiné sévère (SCID)...
  - ♦ Les transplantations de moelle ou d'organe.
  - ♦ Certaines pathologies auto-immunes : syndrome de Goujerot-Sjögren, thyroïdite de Hashimoto, maladie coeliaque.
- **L'exposition à des toxiques, des pesticides** a également été incriminée.

### **III – Classification :**

Etape essentielle de la prise en charge.

La classification conditionne le Pronostic et les indications.

#### **A- Bases de la classification :**

- **On distingue deux types « historiques » d'hémopathies lymphoïdes :**
  - ♦ *Les leucémies* désignent des hémopathies lymphoïdes dont la présentation clinico-biologique est celle d'un excès de leucocytes dans le sang (leuco : blanc, hème : le sang).
  - ♦ *Les lymphomes* désignent historiquement des pathologies à présentation tumorale avec envahissement des organes lymphoïdes (ganglions, rate, parfois moelle osseuse...).
- **La frontière entre ces deux entités est mince :**
  - ♦ Les leucémies peuvent avoir une présentation tumorales (LAL, LLC).
  - ♦ Les lymphomes, notamment de bas grade, peuvent se présenter sous forme leucémique (hyperlymphocytose atypique): lymphome folliculaire, du manteau ou de la zone marginale en phase leucémique.
- La classification des lymphomes s'est progressivement étoffée au fur et à mesure des nouvelles classifications.

- **La récente classification de l’OMS** des hémopathies lymphoïdes prend en compte des données cliniques, morphologiques, immunophénotypiques et parfois cytogénétiques. Elle distingue :
  - ♦ Les *hémopathies B* des *hémopathies T/NK*.
  - ♦ Les *proliférations immatures* des *proliférations matures*.
- Les proliférations lymphoïdes immatures sont les leucémies aiguës lymphoblastiques et les lymphomes lymphoblastiques.
- Les proliférations matures peuvent se répartir en deux groupes selon l’évolutivité de la maladie :
  - ♦ *Les hémopathies indolentes*, autrefois appelées de " bas grade de malignité", sont caractérisées par une faible agressivité clinique, une évolution lente, mais également une sensibilité moindre à la chimiothérapie.
  - ♦ *Les hémopathies agressives*, autrefois appelées de " haut grade de malignité ", ont une évolution plus rapide, s’accompagnent volontiers de signes généraux et sont plus sensibles à la chimiothérapie

## **B- CLASSIFICATION OMS**

### ***Hémopathies Lymphoïdes B***

#### **Cellules B immatures**

LAL B/lymphome lymphoblastique B

#### **Cellules B matures**

LLC B / **\_Lymphome lymphocytiq**

**7%**

Leucémie prolymphocytaire B

**Lymphome lymphoplasmocytaire**

**Lymphome à cellules du manteau** **6%**

Lymphome de la zone marginale

- Lymphomes ganglionnaire des zones marginales

- Lymphome de la zone marginale splénique

- **Lymphome du MALT** **8%**

Leucémie à tricholeucocytes

**Lymphome folliculaire** **22%**

**Lymphome diffus à grandes cellules B** **30%**

**Lymphome de Burkitt**

Pathologies plasmocytaires :

- Plasmocytome solitaire ou extra-osseux

- Myélome

- Amylose AL

- Maladie des chaînes lourdes

**Hémopathies Lymphoïdes T**

**Cellules T immatures**

LAL T/lymphome lymphoblastique T



## **Cellules T matures**

Formes leucémiques

- Leucémie pro-lymphocytaire T
- Leucémie à cellules NK
- Leucémie à grands lymphocytes granuleux (LGL)
- **Leucémie/Lymphome T de l'adulte\_HTLV1+**

**Lymphomes T à prédominance ganglionnaire (7%)**

- **Lymphome T périphérique non spécifié**
- **Lymphome T angioimmunoblastique (LAI)**
- **Lymphome anaplasique à grandes cellules**

Lymphomes T extraganglionnaires

- Lymphomes cutanés

**\_ Mycosis fongoïde / Syndrome de Sézary**

**\_ Lymphomes cutanés primitifs à grandes cellules anaplasiques**

**\_ Lymphome T sous-cutané de type panniculite**

- Lymphome T/NK extraganglionnaire, type nasal
- Lymphome T intestinal type entéropathique
- Lymphome T gamma/delta hépatosplénique

## **C– AUTRES CLASSIFICATIONS**

### *- Classification Anatomo-Clinique :*

CLASSIFICATION DE ANN ARBOR : appliqué à la maladie de HODGKIN, reste utilisée bien que parfois inadéquate au cours des LMNH.

### CLASSIFICATION DE MURPHY

### *- Classification Histologique :*

CLASSIFICATION DE KIEL-LENNERT actualisée (1988)

WORKING FORMULATION

## **IV– Clinique et diagnostic positif**

La présentation clinique des lymphomes est très variable.

### **Syndrome tumoral**

- C'est le mode de découverte le plus fréquent.
- Il peut s'agir :
  - ✓ D'adénopathies superficielles
  - ✓ D'adénopathies profondes révélées par un syndrome compressif.
  - ✓ De localisations extraganglionnaires :
    - Hépatomégalie, splénomégalie.
    - Localisation cutanée.
    - Autre localisation : ORL, digestive, orbitaire, **surrénalienne...**

## Signes généraux

- Altération de l'état général avec asthénie, anorexie, amaigrissement.
- Prurit, fièvre prolongée, sueurs nocturnes.
- Ils sont parfois absents.

→ *Diagnostic positif = EXAMEN HISTOLOGIQUE +++*

### a) Cytoponction ganglionnaire (ou autre masse tumorale)

Evoque le diagnostic de lymphome et éventuellement son type (elle n'a de valeur que si positive).

Ne permet pas de confirmer le diagnostic.

### b) Biopsie ganglionnaire (ou autre masse tumorale)

Indispensable au diagnostic +++

→ Permet l'examen histologique et immunohistologique standard.

Au minimum seront réalisés les marquages pan-B (CD20), pan-T (CD3) et anti-CD45 (Pour affirmer l'origine hématopoïétique en cas de prolifération indifférenciée).

→ Permet aussi d'effectuer des :

- ✓ Analyses immunohistologiques complémentaires.
- ✓ Analyses en biologie moléculaires :
- ✓ Recherche d'anomalies cytogénétiques (Bcl2, c-myc).
- ✓ Recherche de réarrangement clonal d'immunoglobulines ou de récepteur T.

Etablissements du Caryotype.

## **V – Bilan clinique :**

**INTERROGATOIRE** précisant Les antécédents personnels et familiaux

L'état général du patient

**EXAMEN CLINIQUE COMPLET** précisant l'extension tumorale :

- Palpation de toutes les aires ganglionnaires.
- Recherche d'une hépato-splénomégalie.
- Bilan ORL (atteinte de l'anneau de Waldeyer).
- Examen cutané, palpation des testicules.
- Recherche d'une localisation neuro-méningée (dans les lymphomes agressifs).

## **VI– Bilan paraclinique :**

### **a) Bilan d'extension**

- **Radiographie de thorax (F+P) :**
  - ♦ Recherche de masse médiastinale, de signes de compression.
  - ♦ Recherche de localisation parenchymateuse, d'épanchement pleural.
- **TDM thoracique et abdominopelvienne avec injection de produit de contraste:**
  - ♦ Recherche d'adénopathies profondes sus- et sous-diaphragmatiques, d'une atteinte splénique ou d'organe (pulmonaire, hépatique...).

- **Hémogramme :**

- ♦ Parfois, présence de cellules lymphoïdes atypiques
- ♦ Cytopénies associées à une insuffisance médullaire

- – **Biopsie ostéoméduleuse** +++ :

- ♦ Recherche d'un envahissement médullaire.
- ♦ Un myélogramme peut être utile .

- **Ponction lombaire** (++) :

- ♦ Recherche un envahissement méningé.
- ♦ Systématique dans les lymphomes agressifs B et les lymphomes T systémiques.

- **Bilan hépatique.**

- **Syndrome inflammatoire :**

- ♦ VS, CRP, Fibrinogène augmentés.
- ♦ EPP: hyper  $\alpha$ 1- et  $\alpha$ 2-globulinémie, hypo-albuminémie, composant monoclonal dans les lymphomes B (++).

- **Bilan phospho-calcique** (atteinte osseuse).

- **LDH,  $\beta$ 2-microglobuline** : facteurs pronostiques (++).

- **Uricémie** : retentissement métabolique des lymphomes très tumoraux ou à forte croissance tumorale.

• **Autres investigations :**

- ♦ **Une endoscopie digestive** est réalisée en cas de :
  - ✓ Point d'appel clinique (douleurs, hémorragie ...).
  - ✓ Diagnostic de lymphome du manteau ou du MALT.
- ♦ **La scintigraphie osseuse** peut évaluer une suspicion d'atteinte osseuse.
- ♦ **La PBH** recherche une atteinte hépatique en cas de cholestase sans infiltration ni adénopathie compressive au scanner.
- ♦ **L'IRM** recherche les localisations du parenchyme cérébral et les épидуритес sur point d'appel clinique.
- ♦ **La tomographie par émission de positons (TEP)** est une technique prometteuse en cours d'évaluation dans les bilans d'extension et dans l'évaluation de la réponse au traitement. ++++

**b) Bilan préthérapeutique**

- Sérologie VIH (+++), VHC, VHB.
- Sérologie HTLV-I, en fonction du contexte clinique.
- Ionogramme sanguin, fonction rénale (créatinine, urée plasmatiques).
- ECG, échographie cardiaque
- Bilan prétransfusionnel.
- Dosage de  $\beta$ -HCG.
- Cryoconservation du sperme / des ovaires

## **VII - Classification d'Ann-Arbor**

→ Le bilan d'extension permet la classification de la maladie en 4 stades selon la classification d'Ann Arbor :

### **Classification d'Ann-Arbor**

**Stade I:** Atteinte d'un seul ganglion ou d'un seul site ganglionnaire

**Stade II:** Atteinte de plus de 2 sites ganglionnaires d'un même côté du diaphragme

**Stade III:** Atteinte ganglionnaire de part et d'autre du diaphragmatique

**Stade IV:** Atteinte extra-ganglionnaire non contiguë d'une atteinte ganglionnaire

→ On ajoute :

- E : envahissement d'un viscère à partir d'un site ganglionnaire contigu (ex : IE, IIE)
- S : atteinte splénique (ex : IIS, IIIS)
- A : absence de signe d'évolutivité clinique
- B : présence d'un signe d'évolutivité clinique :
  - Fièvre > 38°C pendant 8 jours consécutifs.
  - Sueurs nocturnes abondantes.
  - Perte de poids > 10% en moins de 6 mois.

## **VIII – Facteurs de mauvais pronostic**

- ❖ **une masse tumorale importante** évaluée par :
  - Le stade Ann Arbor.
  - Le nombre de localisation extraganglionnaires.
  - Le diamètre de la plus grosse tumeur.
  - Le dosage des LDH et de la  $\alpha$  2-microglobulinémie
- ❖ **Certaines localisations extraganglionnaires:**
  - Localisation médullaire.
  - Localisation neurologique des lymphomes agressifs.
- ❖ **Une altération de l'état général, des signes d'évolutivité clinique.**
- ❖ **Un syndrome inflammatoire** (hypoalbuminémie).
- ❖ **La mauvaise réponse au traitement.**

## **IX – Principe de traitement**

### **1. Moyens thérapeutiques**

- ❖ ***Monochimiothérapie :***
  - Le chlorambucil (Chloraminophène®, agent alkylant), peut être utilisé dans certaines formes de lymphomes indolents.



❖ **Polychimiothérapies :**

- La chimiothérapie de référence depuis 20 ans est le CHOP (cyclophosphamide, doxorubicine, Oncovin® (vincristine) et prednisone).
- L'administration se fait sur 4 jours toutes les 3 à 4 semaines.
- Une chimiothérapie intrathécale prophylactique est systématiquement réalisée dans les lymphomes agressifs.

❖ **Radiothérapie :**

- La radiothérapie est principalement utilisée en complément de la chimiothérapie.
- Elle vise les zones atteintes ("involved field").
- Une radiothérapie de l'encéphale jusqu'à C2 est réalisée en cas d'envahissement neuroméningé en complément de la chimiothérapie intrathécale.

❖ **Immunothérapie :**

- L'interféron alfa est utilisé en complément de la polychimiothérapie dans les lymphomes folliculaires.
- L'anticorps monoclonal anti-CD20 (rituximab, Mabthera®) est évalué en complément de la chimiothérapie dans les lymphomes B. Il a montré un intérêt chez les sujets âgés (>60 ans) présentant un lymphome diffus à grandes cellules B.

❖ ***Autogreffe de cellules souches hématopoïétiques :***

- Il s'agit d'une chimiothérapie (+/- radiothérapie corporelle totale) intensive avec réinjection de cellules souches pour restaurer l'hématopoïèse.
- Elle est évaluée en complément de la chimiothérapie principalement au moment de la rechute.

❖ ***Allogreffe de cellules souches hématopoïétique***

- Rares indications chez le sujet jeune en rechute.

## **2. Indications**

### **a) Lymphomes agressifs**

- Il repose sur une chimiothérapie, plus ou moins associée à une radiothérapie dans les formes peu étendues.
- L'administration de rituximab est fréquente dans les lymphomes B
- Les lymphomes de Burkitt et lymphoblastiques (B/T) sont traités selon des protocoles différents.
- Une prophylaxie méningée est systématiquement administrée.

### **b) Lymphomes indolents**

- Les lymphomes folliculaires sont traités par :
  - ✓ Radiothérapie seule dans les formes isolées.
  - ✓ Polychimiothérapie + IFNa dans les formes plus étendues.

- ♦ Les lymphomes du manteau, considérés comme à la frontière entre lymphomes indolents et agressifs, sont traités par polychimiothérapie et radiothérapie.
- ♦ La place du rituximab est en cours d'évaluation.
- Certaines formes de lymphomes nécessitent une prise en charge particulière :
  - ♦ Lymphomes cérébraux, oculaires (nécessité d'utiliser des chimiothérapies passant la barrière hémato-encéphalique : méthotrexate, aracytine...).
  - ♦ Lymphomes du sujet VIH+ (tolérance moindre de la chimiothérapie).
  - ♦ Lymphomes du MALT (rémission possible après éradication d'*H. pylori*).
  - ♦ Lymphomes épidermotropes (place de la chimiothérapie topique, de la PUVAthérapie...).



*Tableau  
comparatif des  
différents cas*

n°	âge	sexe	année	motif d'hospitalisation	Insuf. Surren.	LOCALISATION	HISTOLOGIE	TRAITEMENT
	52	F	1948	amaigriss, douleur abd, fièvre	OUI	BILATERAL		Chimio; décès précoce
	56	F	1961	nausée, somnol., hypoTA	OUI	BILATERAL	Lymphome mixte	Corticotherapie, décès
	70	M	1970	vomiss, Dr abd, mélanod.	OUI	BILATERAL	Lymphosarcome	Cortico. Décès/ISA
	71	M	1971	amaigriss, douleur abd.	OUI	BILATERAL	Lymphome B diffus	Chimio, décès précoce
	39	F	1983	fièvre	NON	GAUCHE		Chirurgie(Diagnostic)
	45	M	1983	Cephalées, Vertige	NON	GAUCHE	LNH B histioc. Grandes cell.	Chir.
	53	M	1983	NR	NR	GAUCHE	Lymphome indifferencié	
	81	M	1983	Douleur dorso-lombaires	OUI	BILATERAL	LNH B grandes cell centrobl.	Opoth., décès
	55	M	1983	douleur abd, amaigriss	OUI	BILATERAL		Chimio, décès précoce
	74	M	1985	fièvre sueur hypoTA ortho	OUI	BILATERAL	LNH T à grandes cellules	Opoth, Chimio intrathécale, décès/choc septique
	47	F	1985	lombalgies	NON	BILATERAL	LNH diffus grande cell.	Chir, Chimio, décès précoce
	81	M	1985	douleur abdominale, fièvre	OUI	BILATERAL	LNH B diffus grande cell.	Chimio, survie 2mois
	75	M	1986	AEG, fièvre, vomiss, hypoTA	OUI	BILATERAL	LNH petites cell centrocytique	opoth. Décès
	43	M	1986	Dr abd., fièvre, sueurs	NON	BILATERAL	LNH B diffus grandes cell	Chimio, regresion partielle
	67	M	1987	masse abdominale	NON	GAUCHE	LNH T diffus mixte	Chirurgie
	68	M	1987	fièvre, Dr abd., obnubilation	NON	BILATERAL	LNH B diffus mixte	Pas de traitement, décès
	72	F	1987	fièvre asth. Somnolence	OUI	BILATERAL	LNH B diffus grandes cell	Chir, Chimio, recidive 6mois, décès
	47	F	1988	myelite necrosante	NON	BILATERAL	LNH diffus grande cell.	chirurgie+chimio, décès 5mois/ pneumonie
	73	M	1988	fièvre, prurit	NON	BILATERAL	LNH haut grade	Chir+Chimio, décès 6 mois

n°	âge	sexe	année	motif d'hospitalisation	Insuf. Surren.	LOCALISATION	HISTOLOGIE	TRAITEMENT
	47	M	1988	asth. Dorsalgies, masses abd.	OUI	BILATERAL	LNH B diffus petites cell	chimio, remission complete
	68	M	1988	douleur abdominale, fièvre	NON	BILATERAL	LNH B diffus cell.interm.	Chimio, survie 1mois
	64	M	1989	mélanoderm. Trbles mnesiques	OUI	BILATERAL	LNH B haut grade	Opoth, Chimio, Chir, Radio recidive à 6 mois, décès
	66	F	1989	fièvre asthenie	NON	GAUCHE	LNH B grandes cell centrobl.	Chir, Chimio, remission complète
	59	M	1989	vomiss, amaigr, sueurs, melano	OUI	BILATERAL	LNH B grandes cell centrobl.	Opoth, Chimio, deces/asperg.
	68	M	1989	ictère	NON	DROITE	LNH B diffus grande cell.	Chir, Chimio
	73	M	1990	fièvre	NON	BILATERAL		Chir, Chimio, survie 7mois
	59	M	1990	amaigr., melanod., fièvre	OUI	BILATERAL	LNH centroblastique	chimiotherapie, décès par aspergillose
	64	M	1990	douleur abdominale, fièvre	NON	DROITE	LNH B	Chir, Chimio, décès précoce
	64	F	1990	douleur abd, vomissements	NON	DROITE	LNH B à grandes cell.	Chir., décès
	52	M	1991	fièvre AEG masses lombaires	NON	BILATERAL	LNH B diffus grande cell.	Chimio, remission complète
	51	M	1991	AEG, fièvre, Dr abd, hypoTA	OUI	BILATERAL	LNH grands cellules	Chir+Chimio+Cortico+trasfusion, recidive 4mois, décès
	66	F	1991	fièvre amaigrissement	NON	GAUCHE	LNH B à grande cellules	Chir, Chimio, rémission 1 an puis NP
	69	F	1991	douleur abd, amaigrissement	OUI	BILATERAL		Chimio, survie: 5 mois
	78	M	1991	AEG, fièvre, Dr abd. Lomb.	NON	GAUCHE	LNH B grandes cell centrobl.	Chir, Chimio, remission complete
	87	F	1991	Anémie paleur	NON	BILATERAL	LNH B diffus mixte	Chimio, récurrence 2mois, décès/Choc septique
	78	F	1991	douleur abdominale	NON	DROITE	Lymph. Diffus histioc.	Chir+Chimio, survie NP

n°	âge	sexe	année	motif d'hospitalisation	Insuf. Surren.	LOCALISATION	HISTOLOGIE	TRAITEMENT
	68	M	1992	amaigriss. Asth., melanod.	OUI	BILATERAL	LNH centroblastique	cortico.+chimio+radio, remission 9 mois
	72	F	1992	fièvre	OUI	BILATERAL	LNH B diffus grande cell.	Chir+Chimio, rémission 4ans
	59	F	1993	douleur abd, AEG	NON	BILATERAL	LNH à grandes cellules	Chimio, rémission complete
	71	M	1993	fièvre vomissmt asth. hypoTA	OUI	BILATERAL	LNH à petites cell clvées	Opoth. Chimio., rémission
	69	M	1993	douleur abdominale, AEG	NON	BILATERAL	LNH à grandes cellules	Chimio, remission complete
	84	F	1993	AEG		DROITE	LNH B diffus grande cell.	Chir+Chimio, récidence2mois, décès
	84	F	1994	amaigrissement	OUI	DROITE	LNH B diffus grande cell.	Chir+Chimio, décès précoce/Choc septique
	81	M	1994	Dr abd, melanod, DSH	OUI	BILATERAL	LNH B grandes cell centrobl.	Opoth, Chimio, décès/hématemese
	81	F	1994	douleur abd, amaigrissement	OUI	BILATERAL	LNH B diffus grande cell.	Chir+Chimio, décès précoce/ hgie digestive
	39	M	1994	AEG, OMI, fièvre, melanod.	OUI	BILATERAL	LNH B diffus grande cell.	corticoth., décès
	68	F	1995	douleur abd., nausées	NON	BILATERAL	LNH B cell	ND
	87	F	1995	douleur lombaire, fièvre	ND	BILATERAL	LNH diffus petites cell.	chimio;amélioration au scanner, décès/sepsis
	77	M	1995	Malaise, anorexie,	ND	BILATERAL	LNH diffus cell.Moyenne	chimio; décès/asperg.
	75	M	1995	anorexie	ND	BILATERAL	LNH diffus cell.Moyenne	chimio;remission 4ans
	60	M	1996	asthénie, fièvre	OUI	BILATERAL	LNH centroblastique	Cortico. Décès/pneumopathie
	69	M	1996	douleur abd., amaigrissement	NON	BILATERAL	LNH B diffus grande cell.	
	42	M	1997	vomissmt, amaigr., fièvre	OUI	BILATERAL	LNH T diffus grande cell	Cortico+Chimio, décès à 4mois
	77	M	1997	amaigrissement, asthénie	OUI	BILATERAL	LNH diffus grande cell.	décès 5j apres Dg

n°	âge	sexe	année	motif d'hospitalisation	Insuf. Surren.	LOCALISATION	HISTOLOGIE	TRAITEMENT
	89	F	1997	amaigrissement, asthénie	OUI	BILATERAL	LNH diffus grande cell.	décès 12j apres Dg
	60	M	1997	amaig, asth., hypot.Orthost.	OUI	BILATERAL	LNH diffus grande cell.	Chimio, rémission, décès à 7 mois
	77	M	1997	amaig, asth., hypot.Orthost.	OUI	BILATERAL	LNH à petites cellules	Chimio, décès à 7 sem
	70	M	1997	amaig, asth., hypot.Orthost.	OUI	BILATERAL	LNH cutaneous T cell	Cortico, décès à J22/AVC
				hyperpigmentation				
	61	F	1997	amaig, nausée, hypercalcémie	NON	BILATERAL	LNH B diffus grande cell.	Chimio, décès à 11mois
	64	F	1999	nausées vomissements	OUI	BILATERAL	LNH B diffus grande cell.	Chimio, décès à 15 jours
	27	M	1999	nausée, vomissmt, fièvre	NON	BILATERAL	LNH B diffus grande cell.	Chimiothérapie
	64	F	1999	sueurs nocturne, fièvre	NON	BILATERAL	LNH à grandes cellules	Chir+Chimio, survie:52mois
	74	F	2000	amaigrissement, asthénie	OUI		LNH	Chimio, décès à 3semaines(1er cycle)
	60	M	2001	amaigr, asthenie, Dr abd	NON	BILATERAL	LNH B à grandes cellules	Chimio, décès à 14mois
	56	F	2001	fièvre au long court	ND	BILATERAL	LNH B diffus grande cell.	ND
	61	M	2002	Douleur abdominale	ND	BILATERAL	LNH B diffus grande cell.	Chimio+Radiothérapie
	71	M	2002	Baisse acuité visuelle	ND	BILATERAL	LNH B diffus grande cell.	Chimio, remission
							avec meta. Choroidales	complete 7 ans
	80	M	2002	Nausées, Amaig, hyperpigm	OUI	BILATERAL	LNH B diffus grande cell.	Chir+Chimio, décès à 4mois
	50	M	2002	Fièvre, Douleur Abdominale	NON	BILATERAL	LNH centroblastique	Chimio, remission complete 12mois
	66	F	2003	Douleur abdo., asthénie	ND	BILATERAL	LNH B grandes cellules	Chimio, décès apres 3 cycles
	x	x	2003	douleur, amaigr, fièvre	NON	BILATERAL	LNH T cell	Chir, décès 3 mois
	x	x	2003	douleur, amaigr, fièvre	NON	BILATERAL	LNH T cell	Chir, décès 3 mois



n°	âge	sexe	année	motif d'hospitalisation	Insuf. Surren.	LOCALISATION	HISTOLOGIE	TRAITEMENT
	x	x	2003	douleur, amaigr, fièvre	NON	BILATERAL	LNH B diffus grande cell.	Chir, décès 3 mois
	x	x	2003	douleur, amaigr, fièvre	NON	BILATERAL	LNH B diffus grande cell.	Chimio, décès après 2 cycles
	59	F	2003	NR	NON	BILATERAL	LNH B diffus grande cell.	Chir, Chimio adjuvante, décès à 6 mois
	86	M	2003	Asthénie, sueur, amaigr.	OUI	BILATERAL	LNH B diffus grande cell.	Chimio, rémission complète 10 mois
	31	M	2003	Douleur lombaire, asthénie	OUI	BILATERAL	LNH B diffus grande cell.	Chimio, Radiot., amélioration au scan, décès 16 mois
	70	M	2004	Douleur abdom., amaigr.	OUI	BILATERAL	LNH B diffus grande cell.	Chimio, décès après 1 cycle
	80	M	2004	Nausées, fièvre	OUI	BILATERAL	LNH B	Chimio, décès après 3 cycles
	50	F	2004	asthénie hyperpigmentation	OUI	BILATERAL	LNH B	Chimio, arrêt après 2 cycles
	67	M	2005	asthénie, amaigr., fièvre	ND	BILATERAL	LNH B diffus grande cell.	Chimio, amélioration au scann
	71	M	2007	Douleur lombaire	OUI	BILATERAL	LNH B grandes cell. Anaplasique	



***Discussion***

**Le Lymphome primitif des surrénales (LPS) est défini par** l'existence d'un lymphome surrénalien sans atteinte ganglionnaire ou d'autres organes, et sans leucémie. Cette atteinte primitive est exceptionnelle. Elle est bilatérale dans 75 à 80% des cas.

**Le mécanisme étiologique reste à ce jour obscur.** Mais à travers les rares cas étudiés, la communauté scientifique a pu mettre en évidence quelques pistes.

On pense que les **dysfonctions immunitaires** seraient des facteurs prédisposant. En effet selon Wang et Al., sur 55 cas publiés ; 15% avaient dans leurs antécédents ou présentaient lors du diagnostique une néoplasie, 13% une maladie auto-immune concomitante, et 4% une infection par le VIH.

Selon certains auteurs, le Lymphome surrénalien serait précédé par une inflammation des surrénales par mécanismes auto-immun.

Le rôle de l'**Epstein Barr Virus (EBV)** dans la pathogénie de ce lymphome peut être mis en avant. Hypothèse appuyée par l'expression de la protéine oncogénique LMP1+.

Il faut aussi parler des **anomalies chromosomiques** rencontrées chez certains patients. Anomalies sur le 8q24(myc), le 14q32(IgH), et le gène p53.

### **1/ Age sexe**

L'**âge médian** des patients est de **63 ans**, avec des **extrêmes allant de 39 à 89 ans**. Cette moyenne est légèrement supérieure à celle des LMNH ganglionnaires dont l'âge médian se situe aux alentours de 50-60 ans.

**Les Hommes** sont plus fréquemment atteints que les femmes avec un **sex-ratio de 2 à 3**.

## **2/ Circonstances de découverte-symptômes cliniques.**

Les signes cliniques **ne sont pas spécifiques**. Le lymphome primitif des surrénales est très souvent **diagnostiqué tardivement**. Certainement à cause de la pauvreté des symptômes présentés par les patients. Ces symptômes sont à rapporter au Lymphome ou à l'insuffisance surrénalienne quand elle existe. Certains d'entre eux sont communs aux deux.

Ainsi le lymphome primitif des surrénales peut se manifester par :

- une fièvre au long court** (46%),
- une douleur abdominale** (26%),
- une altération de l'état général** avec amaigrissement et asthénie (24%),
- des signes digestifs** : nausées, vomissements, constipation.

D'autres manifestations peuvent se voir :

- troubles de la conscience
- sueurs
- masse abdominale
- anémie
- douleur dorsale
- hypotension orthostatique

**Une insuffisance surrénalienne** peut révéler la maladie.

Elle se manifeste par une **asthénie** physique dès le réveil, qui s'accroît au cours de la journée et au cours de l'effort (100%). Elle s'accompagne d'une asthénie psychique et sexuelle. L'**amaigrissement** est constant, précoce et très progressif. Une **anorexie** (50%), des **nausées**, **vomissements** et un **dégoût de l'eau** sont fréquemment retrouvés. L'**amyotrophie** est aussi retrouvée. Une **hypotension orthostatique** puis clinostatique est très évocatrice mais peut manquer au début de l'ISL. On peut aussi voir une **mélanodermie** (15% des LPS). La mélanodermie est secondaire à l'augmentation de l'ACTH et de la MSH (melanocyte stimulating hormone) secondaire à la diminution des hormones surrénaliennes (levée du rétrocontrôle négatif). C'est une teinte foncée, brune, diffuse sur laquelle se surajoutent des tâches lenticulaires plus sombres. Ce brunissement de la peau est comparable à un bronzage et s'accroît avec l'exposition solaire. Il présente la particularité de s'accroître avec le temps même en l'absence d'exposition. Quelques caractères sont à signaler:

- La mélanodermie n'est pas homogène et il existe des zones « bruns sales »
- Elle prédomine sur les régions exposées mais aussi dans les zones de pression (genoux, coudes et zones de frottement) et les régions normalement pigmentées (organes génitaux externes, mamelons)
- Les muqueuses buccales et génitales sont maculées de taches ardoisées
- La paume et la plante des pieds sont respectées mais les plis palmaires sont atteints. De même, les ongles sont striés.

**D'autres signes cliniques sont plus atypiques:**

- malaises hypoglycémiques à jeun
- irritabilité ou au contraire tendance dépressive
- crampes des membres inférieurs surtout en extension
- troubles génitaux divers, plus facilement appréciés chez la femme
- arthralgies, calcifications tendineuses et des pavillons auriculaires

**Les signes digestifs à type de vomissements, douleurs abdominales, diarrhée annoncent une décompensation** (mise en jeu du pronostic vital, urgence thérapeutique).

Cette insuffisance surrénalienne témoigne d'un **envahissement de plus de 90% du parenchyme surrénalien** (donc atteinte bilatérale). Cette insuffisance surrénalienne est plus fréquente dans les LPS de type T (86% : 6 cas sur 7) que de type B (56%).

Ce Lymphome peut aussi se révéler par une **Insuffisance Surrénalienne Aiguë**. Accident aigu et grave, c'est une urgence thérapeutique. Elle survient soit au stade final d'une ISL méconnue, ou lors d'une situation de stress, où il existe une augmentation des besoins en cortisol: infection, traumatisme, intervention chirurgicale...

**Le tableau complet associe :**

❖ **Troubles digestifs :**

- Nausées, vomissements, diarrhée.
- Douleurs abdominales diffuses.
- Mimant parfois un tableau pseudo-chirurgical.

❖ **Troubles de conscience :**

- Asthénie, adynamie ou au contraire agitation majeure.
- Syndrome confusionnel, au maximum : coma addisonien.

❖ **Collapsus hypovolémique.**

❖ **Signes de déshydratation extracellulaire**, puis globale.

❖ **Autre signes :**

- Hyperthermie d'origine centrale ou due à une infection surajoutée.
- Myalgies et crampes, arthralgies.
- Manifestations d'hypoglycémie (sueurs).

Dans les formes d'apparition rapide, la mélanodermie n'a pas le temps d'apparaître. Elle est en revanche de grande valeur diagnostique lorsqu'il s'agit de la décompensation aiguë d'une ISL.

**Les formes monosymptomatiques** sont fréquentes et trompeuses, pouvant faire méconnaître le diagnostic et retarder le traitement de cette urgence médicale :

- ✓ Collapsus isolé et inexpliqué.
- ✓ Symptôme neurologique, psychiatrique ou méningé en rapport avec l'hypoglycémie, l'hyponatrémie ou la déshydratation.
- ✓ Tableau de gastro-entérite aiguë ou d'urgence chirurgicale abdominale (une laparotomie exploratrice serait catastrophique achevant de décompenser l'insuffisance surrénale).

- ✓ Lorsque l'on retrouve la notion ou des signes d'ISL antérieure, le diagnostic est aisé. Sinon il faudra savoir penser systématiquement à l'ISA, voire à la traiter sur une présomption.

**Dans d'autres cas**, cette IS sera découverte lors du **bilan endocrinien**. Ce bilan mettra en évidence un déficit glucocorticoïdique et mineralocorticoïdique.

Ainsi devant toute atteinte bilatérale des surrénales, il est impératif de pratiquer un bilan endocrinien complet à la recherche d'une IS, afin de prévenir toute décompensation aiguë et de la traiter. Son diagnostic peut être masqué. En effet les signes clinico-biologique peuvent être attribués à tort à des effets non spécifiques de la néoplasie.

Un cas de LPS révélé par un **Purpura Thrombopénique idiopathique** à été publié (Baudart 1997).

Il y'a apparition d'immunoglobulines dirigées contre les plaquettes, le plus souvent de classe IgG. Le test de Dixon est fréquemment positif mais son intérêt pratique est limité. Les signes cutané-muqueux associent; Purpura pétéchial cutané, hémorragies muqueuses, parfois hématurie. La splénomégalie est absente au cas de PTI Aiguë. Le reste de l'examen est normal. L'hémogramme montre une thrombopénie.

Enfin un patient a vu sa maladie se déclarer par un **Syndrome d'activation macrophagique**. C'est une manifestation fréquente des lymphomes extranodaux de type NK, nommé aussi « Hémophagocytose ». Il y'a activation anormale des macrophages non-néoplasiques dans la moelle, en réponse à un orage cytokinique avec :



- Altération de l'état général
- Fièvre
- Hépatosplénomégalie, adénopathies

On retrouve parfois aussi:

- Des signes cutanées : Rash, ulcères, nodules hypodermiques.
- Une anémie.
- Des infiltrats pulmonaires spécifiques
- des oedèmes et une ascite
- Une insuffisance hépato-cellulaire

A la Biologie, on note:

- Cytopénie (Bi ou Pancytopénie) : 89,4%
- Cholestase et ou cytolyse : 81,4%
- LDH augmentés : 80%
- Triglycérides augmentée : 60,5%
- Fibrinogène effondré : 42,7%
- Ferritine augmentée : 91,5%

A l'Histologie:

- Images d'hémophagocytose dans tous les tissus
- Myélogramme : macrophages CD68+ avec phagocytose des éléments sanguins représentant au moins 2% des cellules nucléés médullaires,
- Diagnostic étiologique (lymphomes, etc.)

**Critères de l' "histiocytosis Society"**

• **Critères Cliniques**

Fièvre > 7 j

Splénomégalie >3cm

• **Critères biologiques**

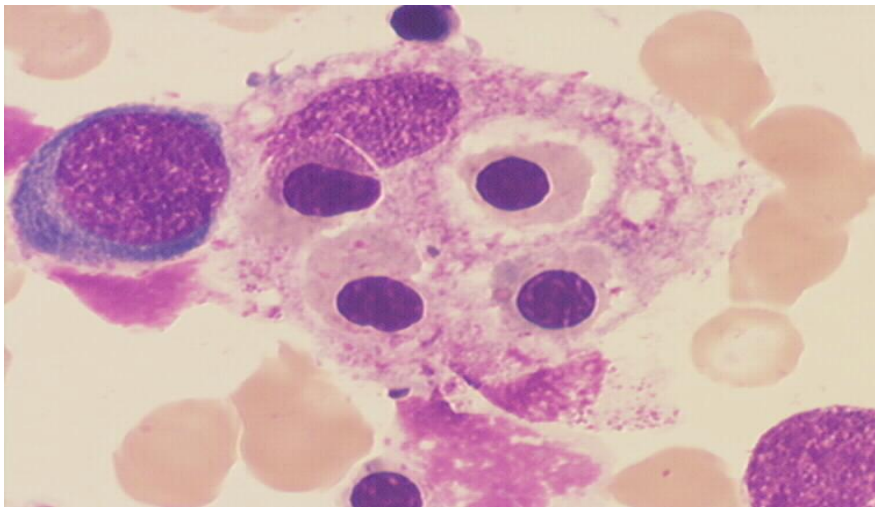
Cytopénie 2 ou 3 lignées

Hypertriglyceridémie et/ou hypofibrinémie

• **Critères histologiques**

Images d' hémophagocytose

Histoire familiale d'hémophagocytose



Syndrome d'activation macrophagique (cytologie)

Il faut aussi noter que le **Lymphome Primitif des surrénales peut être découvert de façon fortuite**. Essentiellement par l'imagerie. En effet, grâce à l'amélioration de l'imagerie médicale et à son utilisation répandue, les cliniciens sont de plus en plus confrontés à la découverte fortuite d'une masse surrénalienne. C'est ***l'incidentalome surrénalien***. Ainsi une masse surrénalienne est retrouvée dans 1 à 4 % des examens d'imagerie abdominale en fonction de leur sensibilité et de leur résolution (échographie, TDM, IRM). Plus de deux-tiers des incidentalomes sont des adénomes corticaux non fonctionnels ayant peu ou pas de conséquences cliniques. Cependant, d'autres lésions sont possibles.

L'activité hormonale de ces incidentalomes et leur risque cancéreux doivent être évalués. La surrénalectomie doit être proposée pour les tumeurs sécrétantes et pour toute lésion surrénalienne potentiellement cancéreuse. Les tumeurs non sécrétantes doivent bénéficier d'un suivi biologique et radiologique précis. La surrénalectomie par voie laparoscopique est actuellement utilisée de manière préférentielle en cas d'indication chirurgicale. Pour les volumineuses tumeurs et les cancers, une résection par voie ouverte est indiquée. Les indications de surrénalectomie pour tumeurs non sécrétantes ne doivent pas être vulgarisées sous prétexte d'un abord laparoscopique moins traumatique.

Ainsi on pourrait découvrir de véritables Lymphomes primitifs surrénaux débutants. Leur découverte fortuite permettrait un diagnostic et un traitement précoce.

### **3/ Aspects radiologiques non spécifique**

#### **ASPECT ECHOGRAPHIQUE**

Selon Cunningham, un aspect particulier sous la forme de nodules solides hypoéchogènes rappelant celui des adénopathies lymphomateuses ; permettrait d'évoquer d'emblée le diagnostic.

La plupart des auteurs s'accordent à dire qu'aucun aspect n'est spécifique. On cite le cas d'Antoniu, où chez le même patient, à gauche l'échographie mettait en évidence une lésion anéchogène kystique, et à droite une lésion échogène hétérogène.

Habituellement, l'échographie retrouve une masse de grande taille (supérieure à 5 cm de grand axe) ovalaire, rarement circulaire, bien délimitée, hypoéchogène hétérogène occupant la loge surrénalienne. Parfois on retrouve une échostructure solide, hétérogène, avec des zones liquidiennes hétérogènes en rapport avec des territoires hémorragiques ou nécrotique.

En cas d'atteinte bilatérale les masses sont relativement symétriques.

#### **ASPECT TDM**

La TDM est considérée comme l'outil de référence pour explorer les masses surrénalienne.

Les densités basses au scanner semblent être liée à la présence de tissu adipeux, aspect typiquement associé aux adénomes de la surrénale. Un seuil d'atténuation de 10 UH a un ratio sensibilité-spécificité de 79/96% pour distinguer les lésions bénignes des lésions malignes. Récemment, BLAKE et Al. ont rapporté que la précision de l'atténuation en pré-contraste, le RPW (relative

pourcentage washout) et le APW( absolute percentage washout) ont une sensibilité de 100% et une spécificité de 98% dans la distinction entre masse surrénalienne bénigne et maligne.

La taille de la lésion est aussi un critère important. En effet une lésion de diamètre supérieur à 4cm tend plus à être une lésion maligne (métastase ou carcinome surrénalien primitif).

La tomodensitométrie montre souvent une masse des surrénales (uni ou bilatérale), de taille supérieure à 5 cm de grand axe. De forme ovalaire le plus souvent, bien délimitée, hétérogène, sans zones graisseuse ni calcifications.

L'aspect de la tumeur est le plus souvent solide mais peut être pseudokystique.

Si les lésions sont bilatérales, elles sont relativement symétriques. La densité moyenne des lymphomes surrénaliens est de 40 à 41 UH (unités Hounsfield) avec un faible rehaussement hétérogène après injection de produit de contraste.

Un petit nombre de LPS présente une densité homogène à la TDM. La lésion peut aussi apparaître sous la forme d'une tumeur rétropéritonéale infiltrant les organes de voisinages tels que la veine cave inférieure et les reins.

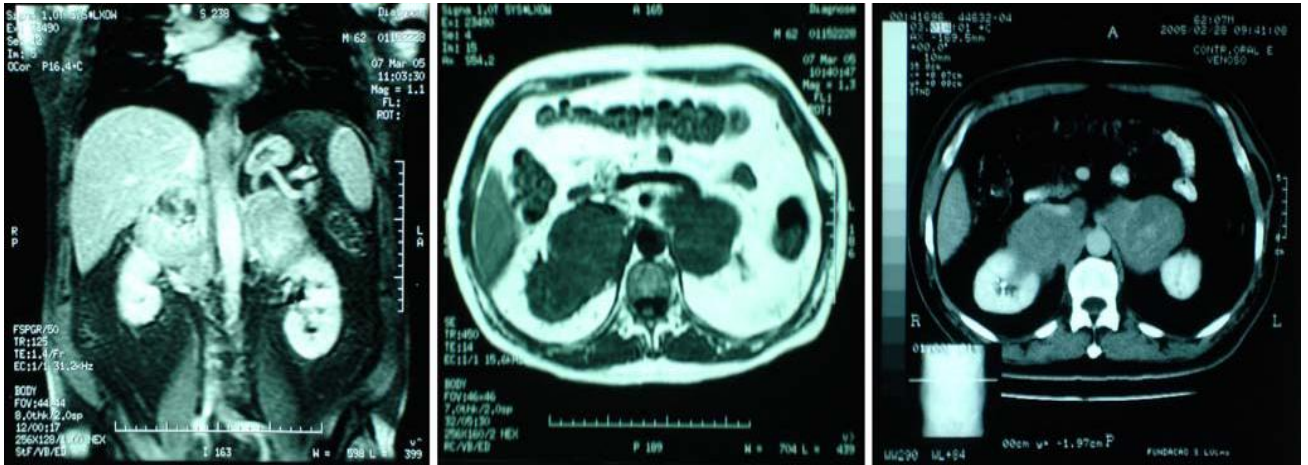
Il n'y a donc pas d'aspect spécifique à la TDM. De plus l'aspect peut-être semblable à celui de nombreuses autres tumeurs. En effet les phéochromocytomes et les métastases de carcinomes (poumons, seins, thyroïde, colon et mélanome) ont généralement un aspect solide mais peuvent contenir des éléments kystiques. De plus, les adénomes et les phéochromocytomes sont bilatéraux dans 10% des cas.

Habituellement il n'y a pas de calcifications (par opposition à la tuberculose), pourtant deux cas de LNH de la surrénale avec calcifications des bords ont été décrits.

Pour conclure l'aspect TDM des LPS est variable et non spécifique.

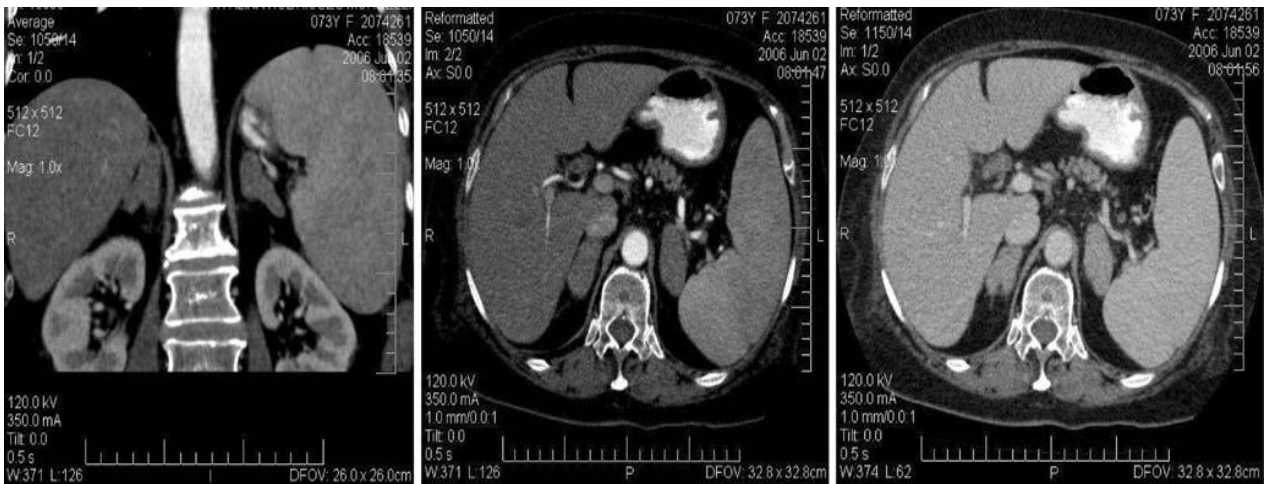


TDM ABDOMINALE montrant une masse surrénalienne bilatérale (LPS à l'examen anatomopathologique). On note une légère prise de contraste hétérogène. L'hépatosplénomégalie sont en relation avec une cirrhose hépatique.



Cas : Homme 62 ans avec un LPS bilatéral type B (cellules larges)

Masse surrénalienne bilatérale hétérogène avec envahissement de la capsule rénale à droite.



Cas : Femme de 73 ans avec un LPS bilatéral type B (cellule larges) masse surrénalienne bilatérale

## L'IRM

L'IRM apporte les mêmes informations que le scanner.

La tumeur apparaît Hypointense en T1 et Hyperintense en T2. Les signaux sont hétérogènes.

L'IRM peut apporter des éléments de différenciation entre lésions bénignes et malignes en calculant le « chemical-shift ratio », c'est la mesure de la perte de signal entre deux phases différentes.

Mais ni l'IRM, ni le Scanner ne permettent de différencier de façon catégorique entre tumeurs bénignes et tumeurs malignes.



CAS : Homme de 80 ans avec LPS bilatéral type B (cellule large)

Aspect hétérogène



### **LE FDG-PET/CT (fluorodeoxyglucose-position emission tomography/Computer tomography) ou FDG PET Scan : test ideal +++**

Le FDG-PET a pris une place majeure dans la stadification, l'évaluation thérapeutique et le suivi des lymphomes.

L'efficacité du TEP (PET) varie selon les types histologiques. En ce qui concerne les LNH, la fixation FDG est corrélée au grade de malignité ; la fixation est forte lors de malignité élevée et intermédiaire.

Le TEP-FDG est **plus fiable pour les LNH B** que les T. En effet l'avidité du FDG est retrouvée dans 100% des LNH diffus à grandes cellules B et Lymphomes de Burkitt. En revanche, elle n'est retrouvée que dans 40% des LNH T.

C'est un excellent moyen non invasif pour différencier une lésion surrénalienne bénigne d'une lésion maligne (sensibilité de 92 à 100% et une spécificité de 80 à 100%). En effet l'augmentation du métabolisme glucidique des cellules malignes est supérieure au métabolisme des cellules hépatiques. La valeur standard d'absorption étant de 21.5.

Le FDG-TEP est très utile lors de l'évaluation précoce de la réponse thérapeutique et du diagnostic de maladie résiduelle.

Il permet d'évaluer la réponse thérapeutique, car le FDG est capté par les cellules tumorales résiduelles, **et non par la nécrose tumorale ou la fibrose**. Il est idéalement fait (dans le traitement des Lymphomes en général) entre la 1<sup>ère</sup> et la 4<sup>ème</sup> cure.

Cet examen est plus performant que la TDM dans l'évaluation de cette réponse. En effet, la TDM évalue le volume résiduel (RECIST ; response evaluation criteria in solid tumors), alors que le FDG-TEP analyse l'activité métabolique. Ceci permet donc de moduler ou de modifier le traitement s'il persiste une fixation anormale ou non.

La TEP en fin de traitement se fait après un délai de 3 semaines post-chimiothérapie, et de 3 mois post-radiothérapie. Ceci pour éviter les faux positifs due à l'inflammation post thérapeutique, surtout radiothérapeutique. Cet examen détecte la maladie résiduelle avec une sensibilité de 85 à 100%, une spécificité de 83 à 92%, une VPN de 90 à 100% et une VPP de 45 à 100%. Vu les possibles faux positifs, une TEP positive doit être confirmée histologiquement.

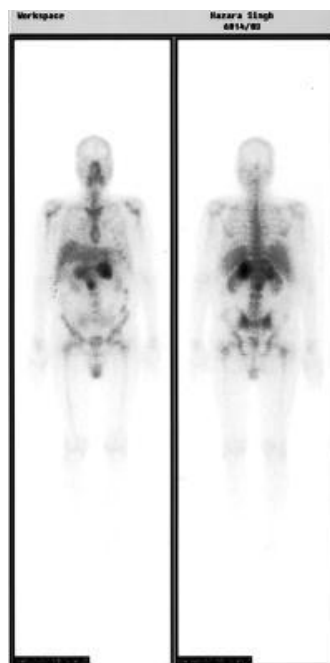
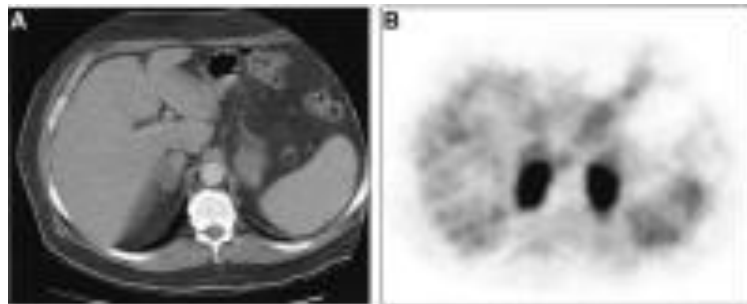
Il faut aussi préciser l'intérêt du TEP-FDG après chimiothérapie d'induction avant une autogreffe de cellules autologues : une persistance de fixation dans les LNH de haut grade est prédictive de rechute et donc d'un plus mauvais pronostic.

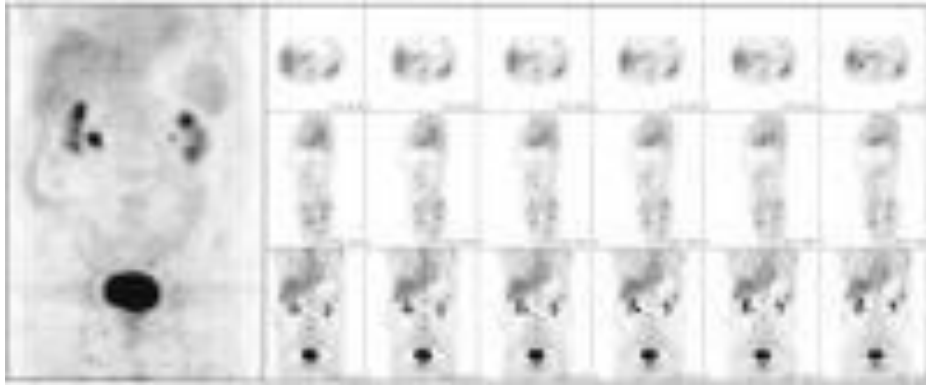
Le FDG PET CORPS ENTIER détecte aussi les foyers tumoraux extra-surrénaux. Ce qui permet une cartographie des lésions ainsi qu'un « staging » de la maladie. Cela permet aussi de faire le diagnostic différentiel avec des métastases surrénales en mettant en évidence le foyer tumoral primitif. En effet selon BLAKE et Al., le FDG PET Scan possède respectivement une sensibilité, une spécificité, une valeur prédictive positive, une valeur prédictive négative et une précision de différenciation entre lésion bénigne et lésion maligne de 100%, 93.8%, 81.8% 100% et 95.1.

Donc cette méthode a un rôle important dans le diagnostic, la stadification, et l'évaluation de la réponse thérapeutique ainsi que dans la surveillance des rechutes.

Toutes les lésions malignes ont été détectées par le PET Scan **sans faux négatifs**.

### IMAGES PET-SCAN DE LPS





**A**



**B**

FDG-PET/SCAN un mois après adrenalectomie gauche chez un patient de 35 ans atteint de LPS type T.

## **AUTRES EXAMENS**

**L'ARTERIOGRAPHIE** a été réalisée dans 8 cas. Elle met en évidence une tumeur avasculaire dans tous les cas, mais cet aspect n'est pas spécifique. En effet on le retrouve dans de nombreuses tumeurs, en particuliers nécrosées. L'arteriographie n'a pas de place dans le diagnostic de lymphome. En revanche, l'arteriographie est utile pour différencier les tumeurs d'origine rénale des tumeurs d'origines surrénales dans des cas difficiles où l'échographie et le scanner ne tranchent pas.

## **LA SCINTIGRAPHIE AU GALLIUM 67**

Cette méthode a été proposée pour rechercher des localisations ganglionnaires ou viscérales des lymphomes hodgkiniens ou non, cependant sa spécificité n'est pas excellente et l'image est parfois d'interprétation difficile (fixation hétérogène et excrétion intestinales).

**LA SCINTIGRAPHIE AU MIBG** peut être utilisée en cas de suspicion de phéochromocytome.

En définitive, une atteinte bilatérale des surrénales, une taille supérieure à 4-5 cm, plus ou moins associé à un tableau d'insuffisance surrénalienne est fortement évocatrice du Diagnostic de lymphome surrénalien. D'autant plus qu'il y'a une fixation au PET Scan.

Mais le diagnostic de certitude nécessite une biopsie transpariétale sous contrôle échographique ou TDM (GOLD STANDART), ou une biopsie chirurgicale après avoir éliminé un phéochromocytome.

#### **4/ Le moyen diagnostic**

L'imagerie n'étant pas spécifique, **le diagnostic de LPS est HISTOLOGIQUE.**

Ainsi le diagnostic peut être fait sur autopsie, ou plus fréquemment par biopsie écho ou scannoguidée, ou biopsie chirurgicale. Cependant ces techniques exposent à certaines complications : Hémorragie, Pneumothorax, Bactériémie, décès du sujet en cas de phéochromocytome et risque potentiel de dissémination néoplasique. Dans certains cas, la surrénalectomie est décidée d'emblée devant l'importance du syndrome tumoral.

**L'aspiration à l'aiguille fine** de la surrénale permet une ETUDE CYTOLOGIQUE. Si le résultat est positif, il ne fait qu'orienter le diagnostic (suspicion), si elle est négative, elle n'élimine rien. Elle n'a de valeur que si elle est positive et le diagnostic doit être confirmé par une **biopsie guidée ou chirurgicale**. Il faut rappeler en effet que dans l'observation de Choi, une aspiration a diagnostiqué à tort un adénocarcinome indifférencié. Le diagnostic de lymphome a été rectifié après analyse histologique de la pièce opératoire.

Sur les fragments prélevés, une **analyse histologique** et **immunohistochimique** s'impose. Certains cas ont aussi bénéficié de l'**hybridation in situ avec une sonde EBERs du Virus Epstein Barr** à la recherche du génome viral au niveau des cellules tumorales (argument diagnostic important). Ainsi il a aussi été fait dans certains cas une **recherche de l'ADV viral de l'HTLV1** (incriminé dans la genèse de lymphome type T).

Il est important de préciser que l'analyse des résultats de l'histologie des différents cas étudiés est difficile. Et ceci pour deux raisons.

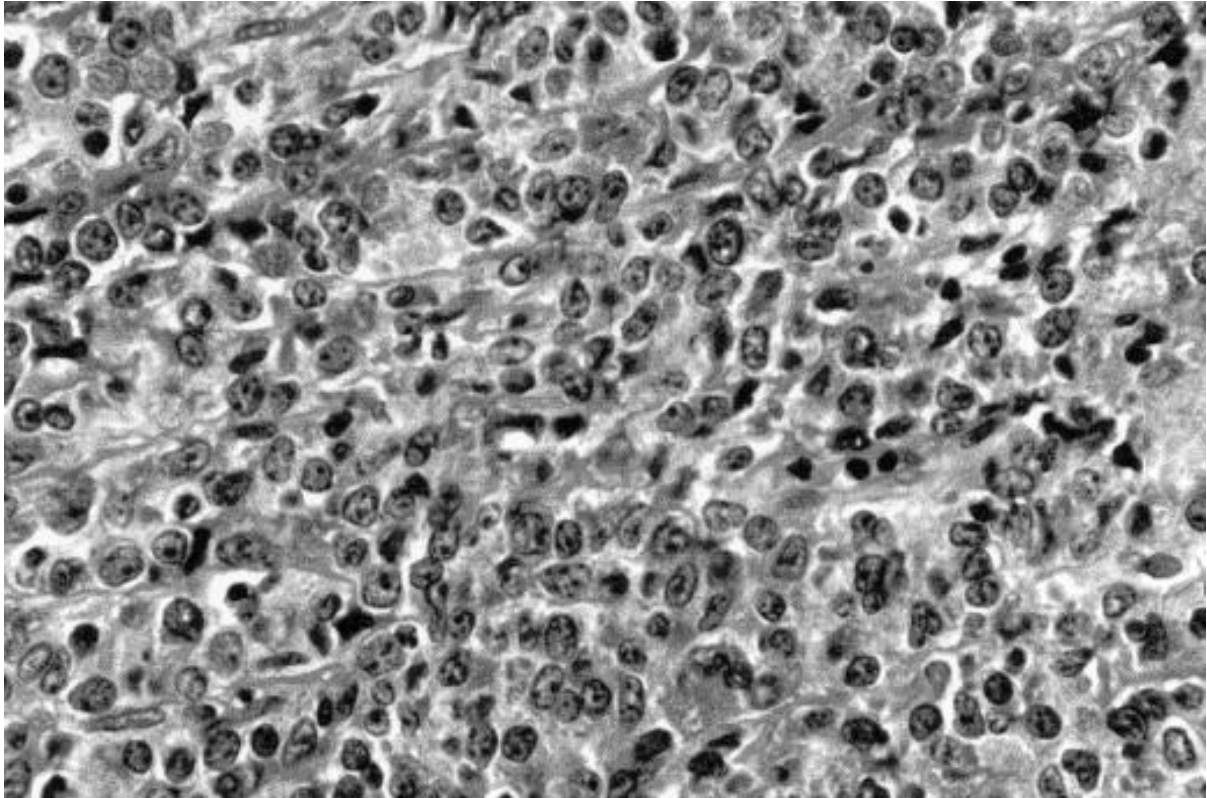
La première est l'évolution dans le temps des différentes classifications. En effet en 1956, les tumeurs primitives des ganglions lymphatiques étaient différenciées en lymphosarcome et réticulosarcome. Après de multiples modifications, en 1956 (Rappaport) en 1978(Kiel et Lennert), en 1981 (National Cancer institute), en 1988 (version actualisée de la classification de Kiel), et enfin en 1994 une dernière version est proposée ; la « revised european american lymphoma classification », elle tient compte des critères morphologiques, immunologiques et cytogénétiques. Ainsi, à cause de toutes ces modifications, il n'a pas toujours été possible d'établir des correspondances entre les différentes classifications.

La deuxième raison est le manque de précision des articles au sujet de l'histologie. Enfin on pourrait aussi se demander si la classification des LNH ganglionnaires peut s'appliquer aux LNH surrénaux.

Ainsi on note que la majorité des LPS sont diffus, aucun n'est nodulaire.

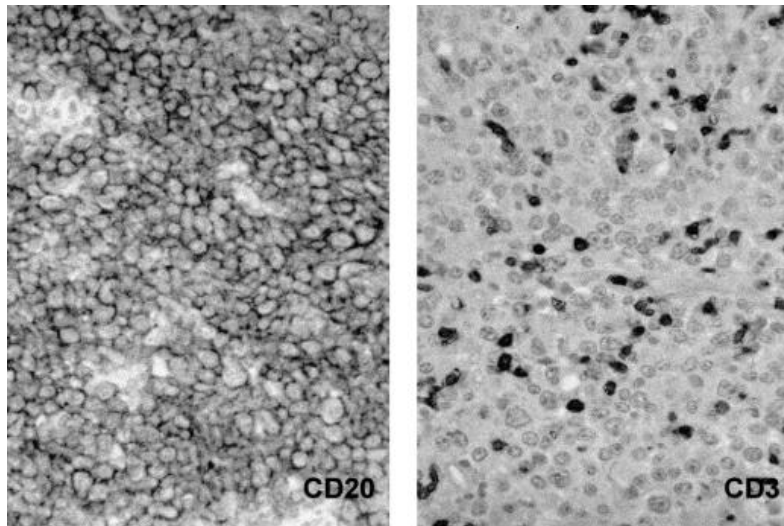
Les techniques immunohistochimiques permettent de préciser l'immunotype des lymphomes. **Le type habituel est le B** (une soixantaine de cas, dont 2 cas de burkitt-like à grandes cellules), on ne dénombre que **9 cas de lymphome type T**.

Les deux tiers sont des lymphomes à grandes cellules, c'est-à-dire de malignité intermédiaire à élevée. Les autres sont à petites cellules ou mixtes.

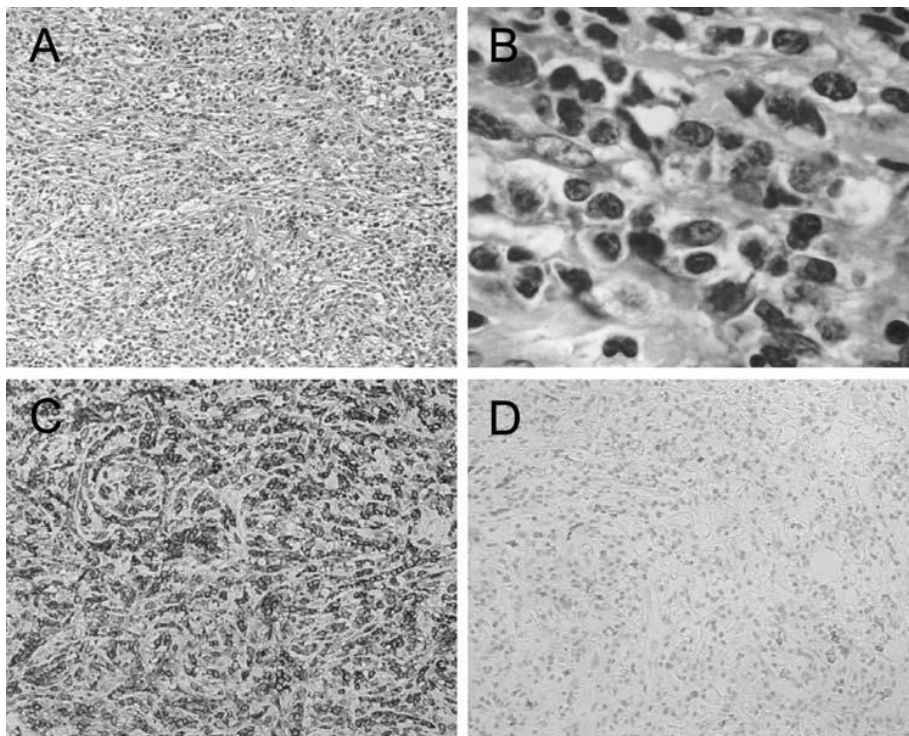


Examen anatomo-pathologique de tissu prélevé par ponction-biopsie d'un LPS chez une patiente de 62 ans. Prolifération de grandes cellules lymphoïdes à noyaux nucléolés, à chromatine fine et à cytoplasme peu abondant. Hématoxyline-éosine, 400 x.





A gauche, les grandes cellules lymphoïdes tumorales sont marquées par l'anticorps CD20/L26 (marqueur des cellules lymphoïdes B). A droite, ces mêmes cellules sont négatives pour l'anticorps CD3 (marqueur des cellules lymphoïdes T); de petits lymphocytes T réactifs sont en revanche positifs pour CD3, 330 x.



Aspect immuno-histologique d'un LPS à cellules T

Le **type T** est très **agressif**, et il est associé au **HTLV 1**(human T-Cell Lymphotropic virus 1). Des études épidémiologiques ont mis en évidence une endémicité de l'HTLV1 chez l'adulte au sud ouest du Japon, aux caraïbes, en Afrique de l'Ouest, en Colombie, ainsi qu'au Brésil. Les études estiment à 1,2 millions le nombre de sujets porteurs du virus. On retrouve 700 cas de Lymphome ou leucémie à cellule T par an.

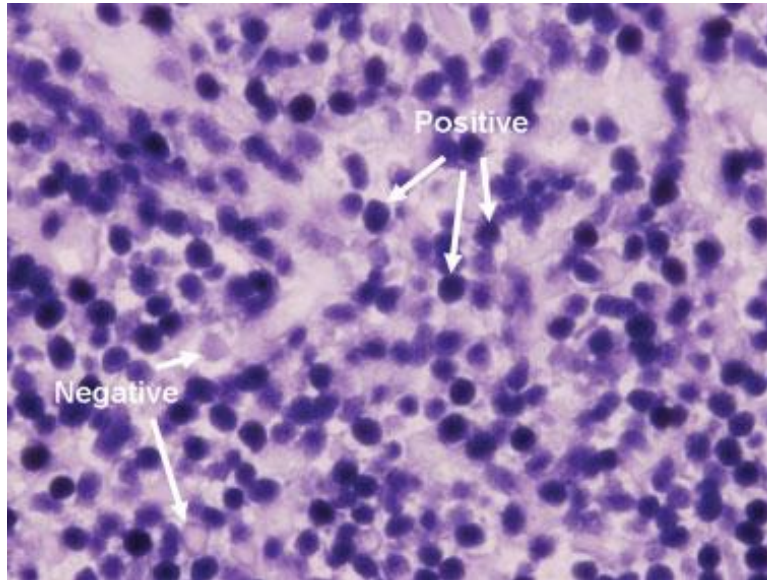
Les critères de diagnostic des Lymphomes ou leucémies à cellules T associés à l'HTLV1 chez l'adulte sont les suivants :

- Confirmation histologique de la présence d'antigènes de surface de cellules T
- Présence d'anticorps anti HTLV1
- Confirmation par le southern blot

Les glandes surrénales sont atteintes dans 36.2% des lymphomes à cellules T. Le mécanisme de leur atteinte est inconnu. Dans les conditions physiologiques les surrénales ne contiennent pas de lymphocytes résidents. Ainsi on pense que les **cellules lymphomateuses acquièrent des molécules d'adhésions spécifiques et des récepteurs de cytokines qui permettent l'infiltration lymphomateuse des glandes surrénales.**

Un cas de **LMNH type NK (natural killer)** a aussi été publié.

Les lymphomes type NK/T sont des formes rares et agressives de lymphome, fortement associées au **virus Epstein Barr**. Habituellement, il débute au niveau de la cavité nasale, du nasopharynx et envahit les tissus adjacents. Il peut se développer au dépend d'autres tissus tel que la peau, les testicules ou le tractus gastro-intestinal. Généralement on retrouve ce type de tumeur chez des patients immunodéprimés ou transplantés. Sensible à l'association chimiothérapie (CEOP-B), radiothérapie.



ARN Epstein Barr virus (EBER :Epstein Barr virus-encoded RNA ) par Hybridation In Situ positif sur une coupe de LPS type T chez un patient de 35 ans.

## **5/ Bilan d'extension**

**Le bilan d'extension permet d'éliminer un LMNH surrénalien secondaire** (25% dans les séries autopsiques de patients avec LMNH), et de classer la maladie au stade IV d'Ann Arbor (atteinte extra-ganglionnaire non contiguë d'une atteinte ganglionnaire).

Ce bilan d'extension comprend dans un premier temps la recherche d'Adénopathies, d'une Hépatomégalie, et d'une Splénomégalie par **l'examen clinique**. Il nécessite aussi un **examen ORL** (hypertrophie de l'anneau de Waldeyer). Il faut ensuite faire une **Radiographie thoracique**, une **TDM thoracique** ainsi qu'une **TDM abdomino-pelvienne** (pour rechercher une atteinte ganglionnaire, hépatique, splénique ou d'autres organes). Une **Fibroscopie oesogastroduodénale avec biopsies étagées** est nécessaire. Une

**Biopsie ostéomédullaire** ainsi qu'une **ponction lombaire** doivent être réalisées. L'incidence de l'atteinte du SNC dans les Lymphomes Primitifs Surrénaux n'est pas claire. Seul un cas a été reporté (Lymphome type T).

On effectue couramment le dosage de **marqueurs tumoraux ; ACE, SCC, CA 19-9.**

La normalité (hors surrénale) de ces examens confirme l'origine primitive surrénalienne de ce Lymphome.

## **6/ Biologie :**

Les principales caractéristiques biologiques retrouvées chez les cas rapportés sont détaillées ci-dessous :

- **ANEMIE** : d'origine inflammatoire ou hémolytique auto-immune (TEST DE COOMBS DIRECT POSITIF)

Un patient ictérique présentait une anémie normocytaire régénérative avec coombs direct positif de type complément. Cette anémie hémolytique se majorait et était résistante à la corticothérapie et aux transfusions multiples. Seule la surrénalectomie bilatérale a constitué un traitement « étiologique » de cette anémie hémolytique.

- **THROMBOPENIE** responsable d'un purpura thrombopénique idiopathique (1 cas rapporté)

- **SYNDROME INFLAMMATOIRE** avec élévation de la vitesse de sédimentation et de la CRP.

- Dans l'étude de Strauss, 29 patients sur 499 cas de LNH ont présenté une **TRANSFORMATION LEUCEMIQUE**. Comme dans le cas du LNH ganglionnaire, le LPS est susceptible de se transformer. Ainsi dans le cas présenté par Abe, le lymphome surrénalien présente une phase leucémique 2 jours avant le décès du patient. Celle-ci étant objectivée par la présence de 18% de cellules lymphoïdes atypiques à la numération formule sanguine.
- **HYPONATREMIE ET HYPERKALIEMIE** : s'ils sont présents, ils doivent être rapportés à l'insuffisance surrénale, confirmé par un bilan endocrinien complet avec dosage hormonaux statiques et dynamiques. On note une cortisolémie basse avec un taux d'ACTH élevé.

- **BILAN HORMONAL** :

La présence d'un dysfonctionnement hormonal affirme l'origine surrénale de la tumeur. De plus le profil sécrétoire, s'il est polymorphe, peut faire suspecter l'origine maligne d'une tumeur.

La suspicion clinique d'IS doit toujours être confirmée par les examens hormonaux.

En cas d'ISA, on prélève des échantillons sanguins pour dosage de cortisolémie, et de l'ACTH, dont on n'attend pas le résultat pour traiter.

Le test au synacthène peut être réalisé après résolution de l'épisode aigu (+++).

Ce bilan comporte une exploration des quatre fonctions surrénaliennes :

## **1. Déficit glucocorticoïde**

- Dosages statiques :
  - ✓ Cortisolémie à 8 heures basse ( $< 10 \mu\text{g/dl}$ ),
  - ✓ Cortisol libre urinaire (CLU)/24 heures bas.
  - ✓ Mais ces valeurs basales peuvent être normales en cas d'IS modérée.
- Test de stimulation indispensable :
  - ✓ Test au synacthène (analogue synthétique de l'ACTH) immédiat (ou ordinaire) : 0,25 mg en injection IM ou IV avec dosage de la cortisolémie à T0, T30, T60.
  - ✓ L'absence d'élévation de la cortisolémie à 30 minutes (au-delà de  $18 \mu\text{g/dl}$ ) affirme l'IS : test négatif.
- ACTH plasmatique de base : taux élevés.

## **2. Déficit minéralocorticoïde**

- Aldostéronémie basse et ne s'élevant pas à l'orthostatisme.
- Rénine plasmatique haute.
- Il faut pratiquer un ionogramme sanguin et urinaire. Au niveau plasmatique : hyponatrémie par perte sodée urinaire et hyperkaliémie.

### **3. L'étude de la fonction androgénique avec :**

dosage de la delta4androstènedione, de la 17hydroxyprogestérone, du composé S du sulfate de déhydroépiandrostérone ou SDHA et de la testostérone.

### **4. L'étude de la fonction médullosurrénale comporte :**

un **dosage urinaire** des 24h des dérivés méthoxylés (**métanéphrine et normétanéphrine**), des **catécholamines**, de l'**acide vanylmandélique** et de la dopamine urinaire. Cette dernière étape permet de révéler des phéochromocytomes méconnus.

### **-Signes biologique de l'insuffisance surrénalienne :**

#### ***1. Absents dans les formes modérées***

#### ***2. Peu marqués dans les formes chroniques***

- Tendance à l'hyponatrémie avec natriurèse élevée.
- Tendance à l'hyperkaliémie.
- HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> plasmatiques abaissés.
- Hypoglycémie à jeun.
- NFS : anémie normochrome, neutropénie, hyperéosinophilie.

#### ***3. Caractéristiques dans la forme aiguë***

- Hyponatrémie avec natriurèse élevée.
- Hémococoncentration (par DEC) : élévation de la protidémie et de l'hématocrite.

- Insuffisance rénale fonctionnelle (IRF). La coexistence d'une IRF et d'une natriurèse restant élevée est typique du diagnostic.
- Hyperkaliémie (penser à faire l'ECG ++ ) avec kaliurèse basse.
- Acidose métabolique hypochlorémique.
- Hypoglycémie.

#### **- HYPERCALCEMIE**

#### **-TAUX SERIQUE DE LA LDH AUGUMENTE :**

La LDH est un marqueur indirect du volume tumoral, une mesure de son taux sérique permet de suivre biologiquement l'évolution de la masse tumorale. Utsunomiya présente ainsi dans son article une courbe évolutive du taux sérique de LDH en fonction de l'évolutivité de la maladie.

**- TAUX DE BETA 2 MICROGLOBULINE ELEVE :** marqueur d'évolutivité

### **7/ Traitement et survie**

Etant donné la grande variabilité des âges des patients, des années de publication, des histologies, des protocoles de chimiothérapie et surtout de la rareté de la pathologie en cause, il n'est pas possible de mettre en évidence une conduite à tenir thérapeutique des LNH primitifs des surrénales. Cependant nous pouvons dégager quelques grandes lignes de prise en charge.

L'hormonothérapie substitutive est nécessaire à partir du moment qu'il y'a une insuffisance surrénale. Associé à cela; les moyens thérapeutiques à notre disposition sont la chimiothérapie, la chirurgie, la radiothérapie, et plus



récemment l'immunothérapie et l'autogreffe et allogreffe de cellules souches hématopoiétiques.

### **A- Traitement spécifique de l'insuffisance surrénalienne (traitement hormonal substitutif)**

Ce traitement permet de diminuer le risque de décompensation et améliore la survie des patients.

Le THS s'impose en cas d'insuffisance surrénalienne, les doses devront être particulièrement adaptées au cours de la chimiothérapie.

#### **1. Traitement spécifique de l'insuffisance surrénale lente**

##### ***a) Régime normosodé***

##### ***b) Traitement hormonal substitutif***

- Substitution glucocorticoïde : hydrocortisone (cp de 10 mg) 15 à 20 mg/jour per os ; 30 mg/j maximum si poids du patient élevé à prendre en 2 fois (2/3 le matin — 1/3 le midi).
- Substitution minéralocorticoïde : fludrocortisone (9  $\alpha$ -fluorocortisone) : Comprimés à 50  $\mu$ g. 1 comprimé par jour (le plus souvent).
- L'efficacité du traitement est appréciée sur :
  - Cliniquement :
    - ♦ Poids, bien-être.
    - ♦ Absence d'hypotension orthostatique.
    - ♦ Régression de la mélanodermie.
    - ♦ Absence de signe de surdosage (oedème, HTA).

- Biologiquement :
  - ♦ Ionogramme sanguin normal.
  - ♦ Rénine plasmatique normale.

**c) Prévention d'une décompensation : ÉDUCATION +++**

- L'ISA peut survenir de façon inopinée lors d'une destruction brutale des surrénales (hémorragie ou thrombose, par exemple) mais, le plus souvent, elle survient chez un insuffisant surrénalien connu, dans le contexte de sa neoplasie.
- L'éducation du patient est donc fondamentale :
  - Le patient doit porter en permanence une carte d'addisonien précisant le nom de l'hôpital, la personne à prévenir, le diagnostic, les doses de gluco- et minéralocorticoïdes.
  - Le régime doit être normosodé.
  - Le patient doit être informé des situations à risque nécessitant des modifications de traitement. A savoir : doubler ou tripler les doses d'hydrocortisone lors d'une fatigue anormale, avant une intervention chirurgicale, une extraction dentaire, en cas d'infection, de stress, de séjour en pays chaud. Le patient doit savoir augmenter la dose de fludrocortisone lors d'exercices physiques intenses (sueurs), forte chaleur et troubles digestifs.
- Le patient doit être prévenu du danger de certains médicaments : laxatifs, diurétiques (perte sodée).

- Le patient doit disposer d'une ampoule d'hydrocortisone injectable à utiliser en cas de troubles digestifs et de suspension de l'alimentation orale.

## **2. Insuffisance surrénale aiguë**

- Cette urgence thérapeutique nécessite un transport rapide en milieu hospitalier. Le traitement est à débiter dès que le diagnostic est suspecté.

**a) Perfusion de macromolécules** en cas de choc hypovolémique (ex. : Eloes = 500 ml en 20 minutes).

**b) Réhydratation IV** pour compenser un déficit hydrosodé pouvant atteindre 10 à 15 % du poids du corps.

– Soluté :

- \* Soit sérum salé isotonique 9 ‰.

- \* Soit sérum glucosé isotonique avec adjonction de NaCl (6 g/l), s'il existe une tendance hypoglycémique.

- \* Sans adjonction de KCl.

– Quantité :

- \* 2 litres dans les deux premières heures.

- \* Ex. : déficit 5 à 7 litres, dont la moitié sera compensée dans les 6 à 8 premières heures.

– Quand la gravité initiale a disparu, la réhydratation est poursuivie per os : boissons sucrées et salées, eau de Vichy.

### **c) Hormonothérapie**

#### – Hydrocortisone

- \* Par voie veineuse, en bolus ou en perfusion continue à la seringue électrique 100 mg toutes les 2 à 4 heures.
- \* Puis en injection intramusculaire : 100 mg toutes les 6 heures, lorsque la gravité initiale a été maîtrisée.
- \* Les jours suivants, les doses quotidiennes sont progressivement diminuées et le traitement per os repris ; la posologie d'entretien est reprise 4 à 5 jours plus tard.

#### – Minéralocorticoïde :

- \* Acétate de désoxycorticostérone = DOCA = syncortyl : 5 à 10 mg 2 fois/jour en IM.
- \* Pour certains, les fortes doses d'hydrocortisone sont suffisantes initialement, car elles ont un effet minéralocorticoïde ; le traitement par minéralocorticoïde est alors repris per os secondairement.

### **d) Recherche et traitement d'un facteur déclenchant : infection...**

**e) Surveillance** soigneuse de la tolérance du traitement ; Pouls, TA, température, diurèse, bases pulmonaires. ECG

Ionogramme sanguin/4 heures (évolution de la kaliémie +++)

### **f) À l'issue de la phase aiguë**

- Diminuer progressivement les apports hydriques.
- Passer par voie orale

– Diminuer progressivement la dose d’hydrocortisone jusqu’à une posologie substitutive (15 à 20 mg/j).

## **B- CHIMIOThERAPIE :**

**Le traitement des Lymphomes fait avant tout appel à la polychimiothérapie.** L’utilisation des Anthracyclines a constitué un progrès indiscutable dans le traitement de cette maladie, permettant d’augmenter le pourcentage de patients survivants.

**Pierre angulaire de la prise en charge du LMNH surrénalien,** la polychimiothérapie s’est imposée au fil des publications comme le moyen qui apporte le plus de bénéfice en termes de survie, notamment en association avec les autres moyens thérapeutiques.

Divers protocoles ont été testés. Malheureusement du fait de la rareté de la maladie, il n’ya pas d’études rétrospectives évaluant les résultats de la chimiothérapie.

**Le protocole le plus utilisé est le CHOP** ( cyclophosphamide, doxorubicine, vincristine, prednisone).

Ce protocole développé au cours des années 1970 est **le protocole de référence**, d’administration simple, pouvant être délivré en Ambulatoire (**Hôpital de jour**) lorsque l’état général du patient le permet.

## **PROTOCOLE CHOP :**

### **TOUS LES 21 JOURS (3-6 cures...)**

**C** : Cyclophosphamide (ENDOXAN<sup>r</sup>) 750 mg/m<sup>2</sup> IV **J1**

**H** : Hydroxyadriamycine (ADRIABLASTINE<sup>r</sup>) 50 mg/m<sup>2</sup> IV **J1**

Ou Doxorubicine

**O** : Oncovin<sup>r</sup> (Vincristine) 1-2 mg/m<sup>2</sup> IV **J1**

**P** : Prednisone (Cortancyl<sup>r</sup>) 40 mg/m<sup>2</sup> IV **J1 – J5**

Le protocole CHOP nécessite une **surveillance hématologique tous les 8jours** (Il y'a toujours une **granulopénie** entre J7 et J14).

**Le Cyclophosphamide** est un antinéoplasique alkylant et immunosuppresseur. Cette dernière action est due à l'augmentation des cellules NK et à la synergie avec les cellules LAK). Ses principaux effets indésirables sont :

L'alopécie réversible (30% au bout de trois mois de traitement), l'anorexie, les nausées et vomissements, la toxicité médullaire (leucopénie réversible, thrombopénie), cardiaque et rénale. La **cystite hémorragique**, l'aménorrhée, l'azoospermie, l'atrophie testiculaire et la stérilité masculine, la coloration de la peau. La surveillance repose sur la clinique, l'hémogramme, la créatininémie, le dosage des transaminases, l'ECG, la recherche d'une Hématurie. Il faut bien hydrater le patient.

**L'Adriamycine** est un antinéoplasique antibiotique, intercalant et immunosuppresseur. Ses principaux effets indésirables sont les vomissements, la stomatite, la toxicité cardiaque et médullaire, ainsi que l'alopécie. La

surveillance repose avant tout sur l'hémogramme, l'ECG, l'échocardiographie et la surveillance des doses cumulées.

**La Vincristine** est un vinca-alcaloïde qui bloque la division cellulaire en métaphase par fixation sur la tubuline intracellulaire du fuseau. S'administre par voie intraveineuse, elle est très toxique pour les veines. Outre la toxicité générale des chimiothérapies, l'effet toxique majeur de la vincristine (facteur dose limitant) est **la toxicité neurologique** : Neuropathies périphérique (d'abord sensibles puis motrices), les atteintes du système nerveux végétatif, et les effets neurologiques centraux. La vincristine expose aussi à une toxicité médullaire, une alopecie et une constipation voire une **occlusion intestinale**. Ainsi l'examen neurologique, la surveillance du transit et l'hémogramme sont importants pour le suivi.

**En cas de vomissement**, on peut utiliser des antiémétiques de première intention type : métoclopramide (centraux). S'ils sont sévères, on utilise des antiémétiques puissants, les anti-5HT3 : ZOPHREN<sup>r</sup> KYTRIL<sup>r</sup>.

Les autres protocoles utilisés sont les suivants : le **CHO et la predisolone**, le **CVP** ( cyclophosphamide, vincristine, prednisone), le **MACOP-B** (méthotrexate, acide folinique, cyclophosphamide, vincristine, prednisone, bleomycine), le **CNOP**.

Le traitement médical seul permet une survie de 4 à 6 mois, le décès survient le plus souvent par infection opportunistes et complications rénales.

**Pour le type T, on utilise plutôt les protocoles suivants :**

**EPOCH** (étoposide, cyclophosphamide, doxorubicine, vincristine, prednisone), le **CDE 11** (camptotesin, carboplatine, etoposide, dexaméthasone), le **CHOP**.

Récemment l'utilisation du **LSG-15** ainsi que de l'**allogreffe de cellules souches hématopoïétique** a montré une meilleure efficacité.

Enfin la **chimiothérapie intra-thécale prophylactique** peut être proposée.

**C- Radiothérapie**

Quelques cas ont bénéficié de cures de radiothérapie en plus de la chimiothérapie. Mais elle n'a pas montré de bénéfice.

**D- Immunothérapie**

L'utilisation d'**Anticorps monoclonaux anti CD20 (RITUXIMAB)** en complément de la chimiothérapie est en cours d'évaluation et semble apporter un bénéfice en terme de survie dans **les lymphomes CD 20 +**.

Un cas de LMNH primitif bilatéral des surrénales chez une femme de 73 ans a été reporté par Ken-Hong Lim. Une étude histologique et immunohistochimique a permis de porter le diagnostic de LMNH type B à grande cellule, diffus CD-20 positif, avec insuffisance surrénalienne. La patiente a bénéficié dans un premier temps d'une hormonothérapie et d'une réanimation efficace pour contrer l'insuffisance surrénalienne. Pour le LMNH, elle reçut du RITUXIMAB (375 mg/m<sup>2</sup>) combiné avec de la prednisolone (100mg/jour pendant 5 jours), de la vincristine (2mg). On ne nota pas d'effets indésirables



notables. La patiente récupéra progressivement et sortie de l'hôpital. Finalement elle décéda d'un choc septique 3 mois après le diagnostic de LPS.

Le RITUXIMAB est un **Anticorps monoclonal chimérique anti-CD20**. Récemment la **combinaison RITUXIMAB+CHOP (R-CHOP)** a montré un bénéfice par rapport au protocole CHOP dans le traitement des lymphomes diffus à grande cellules B. Ainsi ce protocole est devenu le traitement standard face au LMNH B diffus à grandes cellules diagnostiqué précocement.

En ce qui concerne les LPS, peu de cas ont intégré le RITUXIMAB dans le protocole thérapeutique. Mantzios et Al. rapportent un cas de LPS chez un homme de 80 ans avec insuffisance surrénalienne traité par une combinaison de chimiothérapie plus RITUXIMAB. Dans ce cas, le traitement a été inefficace et le patient décéda des suites de la maladie.

En revanche, Shirao et al. a mis en évidence chez un patient que l'association ; R-CHOP à fortes doses, radiothérapie et chirurgie associé à une « greffe autologue de cellules souches hématopoïétique » pourrait apporter un **gros bénéfice en première intention** face au LPS.

Ajouté à cela, Padate and Keidane a aussi reporté un cas de LPS bilatéral diffus à grandes cellules B traité par la combinaison R-CHOP. Ce protocole a permis dans un premier temps une rémission complète. Sept mois après la fin du protocole, le patient présenta une méningoencéphalite à enterovirus fatale. Probablement secondaire à l'**immunodépression** induite par le RITUXIMAB et la chimiothérapie.

Ainsi on peut avancer que l'on peut utiliser le RITUXIMAB dans le traitement des LPS après **correction adéquate de l'insuffisance surrénalienne** par hormonothérapie. Cette Anticorps monoclonal permettrait un meilleur résultat. Mais ce protocole combinant RITUXIMAB et chimiothérapie devrait être mieux étudié afin de bien définir les indications et les modalités d'utilisation.

On retrouve aussi dans la littérature l'utilisation de l'interferon.

### **E/ Chirurgie :**

La chirurgie est indiquée dans de rares cas, quand la biopsie ne peut pas poser le diagnostic, en cas de tumeur compliqué d'hémorragie ou quand la tumeur est volumineuse pour réduire sa taille avant la chimiothérapie.

La chirurgie ne peut avoir lieu qu'après correction de l'insuffisance surrénalienne. Le recours à la chirurgie dans le traitement des LPS est controversé, et en définitive ne semble pas apporter de bénéfice.

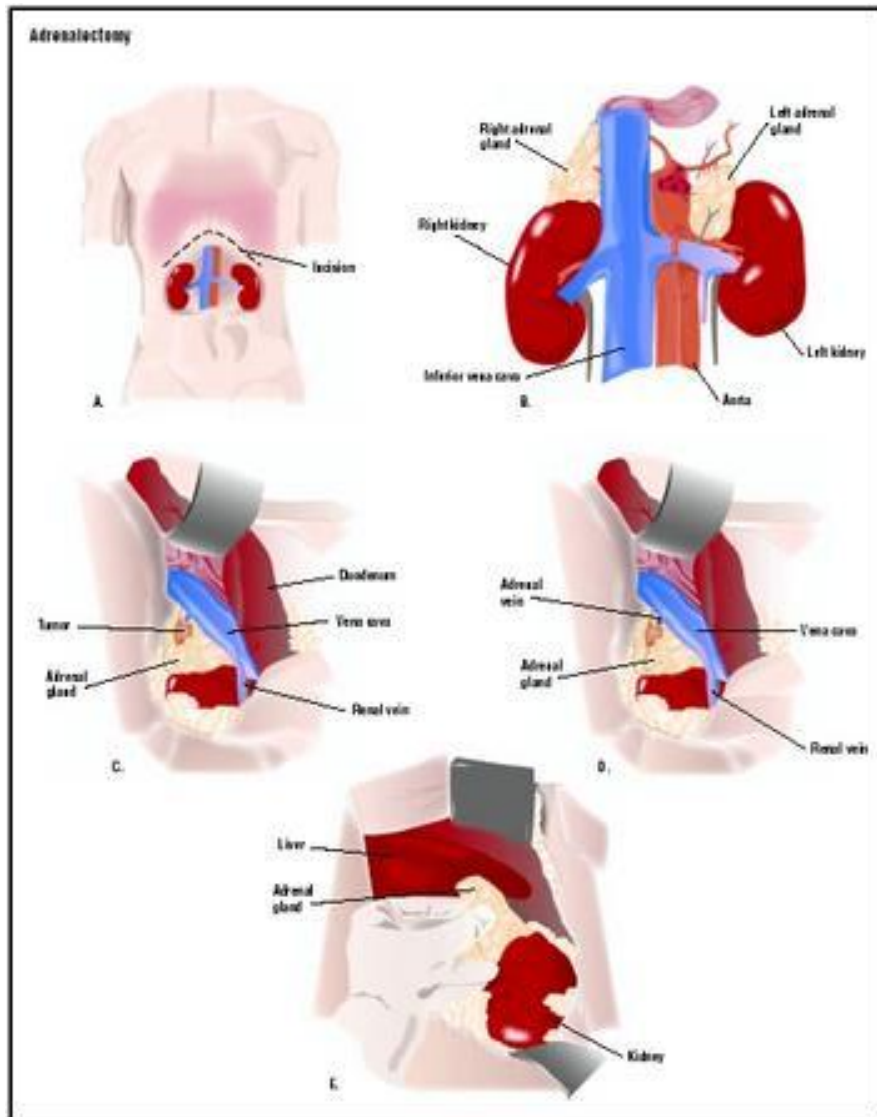
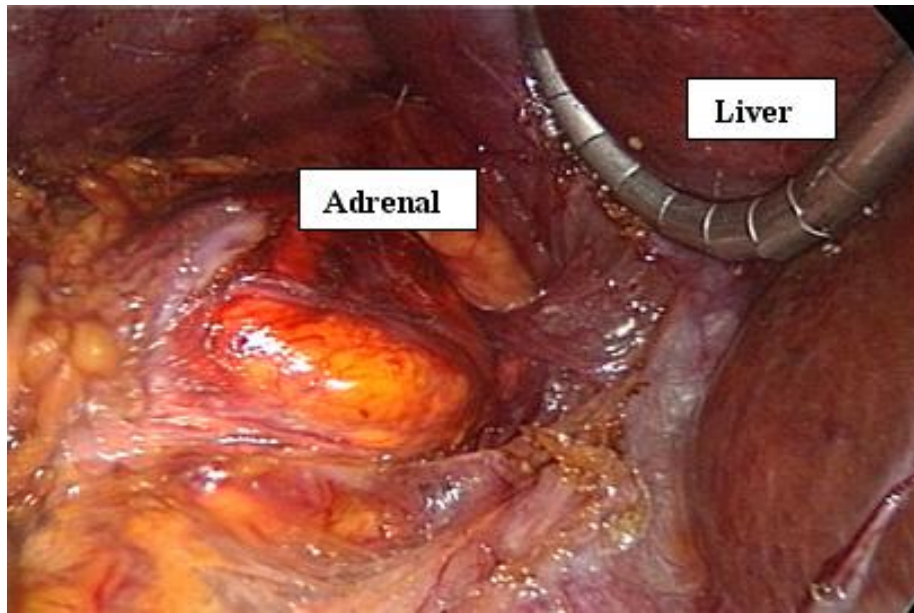
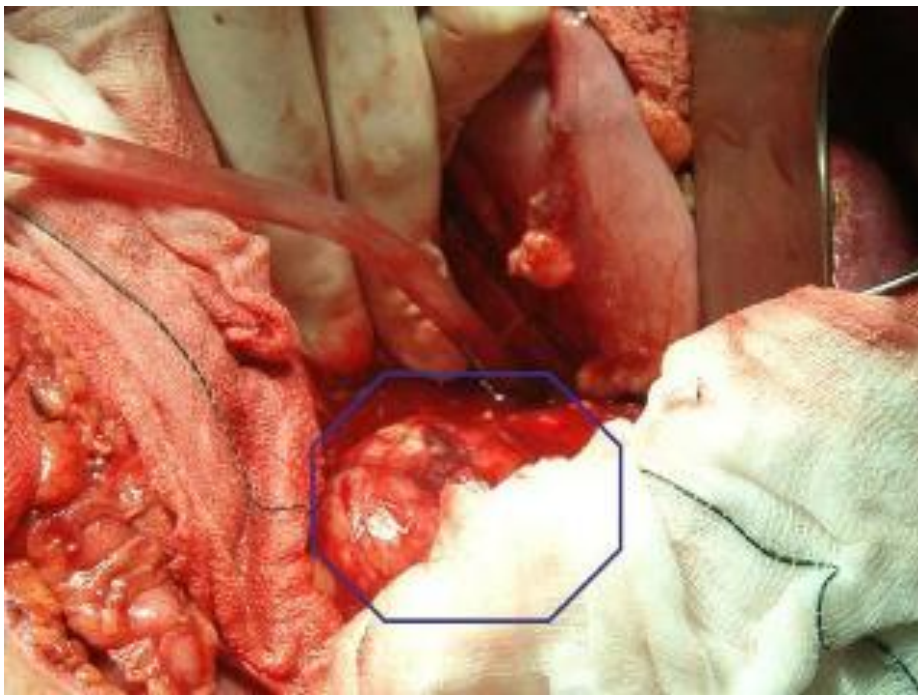


Schéma des étapes successives d'une surrénalectomie



Vue coelioscopique



Vue du site opératoire à ciel ouvert

**F/ Greffe autologue de cellules souches peripheriques (autologous peripheral blood stem cell transplantation)**

Le cas d'un patient de 57 ans atteint d'un LPS bilatéral type B diffus à large cellule, a été reporté par l'équipe du Professeur Taeko Uehara de l'Hôpital municipal de Chiba Aoba (JAPON 2008). Ce patient présentait un syndrome d'activation macrophagique. Il bénéficia d'une chimiothérapie: 1 cycle de CHOP suivi de 4 cycles de CHOP-RITUXIMAB. Après sa première rémission complète, il subit une greffe autologue de cellules souches périphériques. Il est, depuis, en **bon état général** et **ne présente plus les signes de la maladie depuis 39 mois**. Ce succès nous pousse à souligner l'importance de cette greffe dans la prise en charge des LPS.

Ainsi un traitement combiné améliorerait le pronostic des patients porteurs d'un LPS, mais le nombre restreint de cas ne permet pas d'émettre des conclusions définitives quant à la prise en charge des LPS.

Comparaison de l'épidémiologie, clinique, traitement et pronostic de LPS type B(59) et T(6)

	<i>LPS à cellules B</i>	<i>LPS à cellules T</i>
<b><i>Epidémiologie et Clinique</i></b>		
Nombre de patients	59	6
Sexe (H/F)	prédominance masculine(2-3/1)	prédominance masculine (3/1)
Age médian (extrêmes)	69.2 (39-87)	54.3 (42-74)
Insuffisance surrénalienne	27/48 (56.25%)	5/6 (83.33%)
<b><i>Traitement</i></b>		
Une méthode thérapeutique		
Chirurgie	9	1
Chimiothérapie	25	4
Radiothérapie	0	0
Combinaison thérapeutique		
Chirurgie+Chimiothérapie	8	0
Chirurgie+Radiothérapie	0	1
Pas de traitement	17	0
<b><i>Survie</i></b>		
Plus d'un an	6/42 (4 cas ont reçu une chimio seule, 2 cas traité par chir+chimio)	1/6 (ce cas reçu chir.+radiottt)
6mois-1an	6/42	0
<6mois	30/42	5 / 6
perdu de vue, abandon	17/59	0

Détail des 6 cas de LPS type T publiés.

<i>AUTEUR</i>	<i>SEXE/AGE</i>	<i>PRESENTATION</i>	<i>DIAGNOSTIC</i>	<i>INSUF.SURR.</i>	<i>TRAITEMENT</i>	<i>SURVIE</i>
BERTRAM	M/74	Amaigriss, fièvre intermittente	lymphome T diffus	OUI	Chimio seule	décès précoce/Choc septique
		sueurs nocturnes	grandes cellules			
MAY	NC/59	Masse lombaire indolore	lymphome T	NC	Surrenalectomie droite	Longue survie > 8 ans
			Centroblastique		+radiott adj.	
PIMENTEL	M/42	NC	lymphome T diffus	OUI	Chimio seule	décès à 4 mois
			grandes cellules			
AXIANG	M/NC	Amaigriss, fièvre intermittente	Lymphome T	OUI	Resection tumorale	décès à 3 mois
		sueurs nocturnes				
AXIANG	NC/NC	Amaigriss, fièvre intermittente	Lymphome T	OUI	Chimio seule	décès après 2 cycles de Chimio
		sueurs nocturnes				
WEN CHIUAN	F/42	fièvre intermittente, sueurs noct	Lymphome T	OUI	Chimio seule	décès à 2 mois

On note donc 17 cas de LPS type B qui ne reçurent aucun traitement. 9 ont bénéficié d'une chirurgie (résection tumorale ou surrénalectomie), 25 reçurent une chimiothérapie et 8 furent traités par une combinaison chirurgie et chimiothérapie adjuvante. Seul 6 patients traités par chirurgie et chimiothérapie adjuvante ou chimiothérapie seule étaient vivant un an après le diagnostic. La majorité des patients décédés, ont succombé à des infections sévères après administration de fortes doses de chimiothérapie. En 1998, Wu et al. ont reporté un cas de LPS traité par surrénalectomie bilatérale et chimiothérapie adjuvante et qui présenta la plus longue période de survie sans récurrence.

Ainsi l'analyse de ces cas de LPS type B met en évidence que le traitement par un seul moyen aboutissait à un décès rapide, tandis que l'adjonction d'une chimiothérapie adjuvante à faible dose améliorait le pronostic.

En ce qui concerne les LPS type T (primary adrenal T-cell lymphoma), les modalités thérapeutiques restent controversées. 4 cas ont reçu une chimiothérapie seule, leur survie n'a pas excédé quelques mois. Par ailleurs un cas publié par May et associés en 1998 a survécu plus de 8 ans après une combinaison surrénalectomie droite et radiothérapie adjuvante sans chimiothérapie. Il semble donc évident que l'association de la chirurgie à une radio ou chimiothérapie est plus bénéfique que l'utilisation d'une seule méthode thérapeutique. Malheureusement, le nombre de cas restreint de LPS type T ne nous permet pas de définir la meilleure combinaison thérapeutique.



Au final nous pouvons avancer que les thérapies combinées associant chirurgie, traitement hormonal substitutif, chimio ou radiothérapie adjuvante associée selon les cas à l'immunothérapie ont un meilleur pronostic que l'utilisation d'un seul moyen thérapeutique.

La majorité des patients décèdent de syndromes infectieux avant ou après chimiothérapie. Ces Situations sont aggravées par la présence d'une insuffisance surrénalienne.

Singh et al. Rapporte que seul 50% des patients répondent à la chimiothérapie avec une survie moyenne de 4 mois. La survie est prolongée par un diagnostic précoce avant l'installation de l'insuffisance surrénalienne clinique.

### **LES FACTEURS DE MAUVAIS PRONOSTIC :**

**Âge > 60 ans**

**Taille tumorale > 10 cm**

**Histologie : forme agressive**

**Immunophénotype : Le type T est de mauvais pronostic**

**Taux LDH élevé**

**Béta2microglobuline > 30 mg/l**

**Existence de plus d'une localisation ganglionnaire**

**Existence d'une insuffisance surrénalienne (envahissement de plus de 90% du parenchyme)**

Le pronostic des LPS est réservé, la survie au-delà d'un an est exceptionnelle, probablement en raison du caractère silencieux de ces tumeurs localisées dans les loges surrénaliennes.

## 8/ Diagnostic différentiel

Le LPS pose un problème de diagnostic différentiel avec les autres tumeurs surrénales; qui peuvent être Bénéignes ou Malignes.

### **Tumeurs Bénéignes :**

Phéochromocytomes

Adénomes surrénales

Hématome surrénalien

Infections (Tuberculose)

### **Tumeurs Malignes :**

Métastases surrénales +++

Cortico-surrénales malignes

Phéochromocytomes malins

**Selon Simone. M.** 3.4% des TDM et IRM abdominales ont mis en évidence une masse surrénales (**INCIDENTALOME SURRENALIEN**). Sur toutes ces masses mise en évidence par l'imagerie ;

- ✓ 41% sont des adénomes
- ✓ 19% des métastases
- ✓ 10% des corticosurrénales
- ✓ 9% des myélolipomes
- ✓ 8% des phéochromocytomes
- ✓ Le reste surtout des lésions bénignes.

Quand les lésions sont bilatérales, nous sommes plus orientées vers des métastases, des infections type tuberculose, une hémorragie, un Sd de cushing ACTH dépendant, un Lymphome, d'autant plus que le tableau clinique associe une insuffisance surrénalienne.

**L'imagerie est une aide précieuse pour différencier entre tumeur Bénigne et Maligne.** Ces dernières se caractérisent par une faible teneur en lipide, se traduisant par une forte densité à la TDM avec ralentissement du lavage du produit de contraste et un signal intermédiaire en T2 à l'IRM. Le FDG PET Scan permet de détecter les lésions malignes (augmentation du métabolisme glucidique au niveau des cellules malignes) mais ne permet pas de différencier entre corticosurréalome, métastases surrénalienne ou LMNH.

En règle générale, une masse surrénalienne >5cm, ou un changement de taille de la masse oriente vers la malignité.

**Le principal diagnostic différentiel du LPS sont les métastases surrénaliennes +++ :**

Métastases de cancers du poumon surtout, mais aussi de cancers du sein, de cancers gastro-intestinaux, de mélanomes, et de cancers thyroïdiens.

Les métastases ainsi que les LPS sont généralement bilatéraux avec une apparence similaire à l'échographie, à la TDM et à l'IRM. Il est difficile de les différencier.

Le FDG PET Scan permet de différencier entre lésion bénigne et maligne grâce à la mise en évidence au niveau des cellules malignes d'un métabolisme glucidique accru. Le « Whole body PET Scann » (Pet Scan corps entier) permet de différencier entre Métastase et LPS. En effet dans le cas de métastase il

mettra en évidence les métastases surrénales ainsi que la tumeur primitive. C'est un bon moyen pour différencier entre métastases et LPS.

### **Il y'a aussi les corticosurrénales et les phéochromocytomes malins**

Les corticosurrénales sont généralement de taille importante. Les hémorragies, la nécrose, les kystes ainsi que les calcifications sont fréquents. De plus les vaisseaux adjacents à la tumeur sont généralement envahis.

Les phéochromocytomes malins représente 10% des phéochromocytomes.

### **Les adénomes surrénales**

Les adénomes non fonctionnels sont riches en lipides, ils apparaissent à la TDM hypodenses avec un lavage rapide du produit de contraste.

### **Les phéochromocytomes bénins (90%)**

Ces tumeurs sécrètent de fortes doses de catécholamines causant des manifestations cliniques spécifiques (triade clinique) et des résultats biologiques spécifiques.

Le phéochromocytome est éliminé par le dosage des métanéphrines urinaires ainsi que grâce à l'IRM qui, en cas de phéochromocytome, montrera un hyper signal franc en T2 (signe évocateur mais non pathognomonique) avec rehaussement de la tumeur en T1-gadolinium.

**L'hématome surrénalien** s'accompagne d'une absence de prise de contraste

**Les infections**, notamment la Tuberculose, l'histoplasmosse et la cryptococose.

Les patients avec une tuberculose surrénalienne ont généralement une longue histoire de leur maladie (années voire dizaines d'années). A la TDM on peut retrouver des calcifications. L'IRM montrera un aspect en hyposignal hétérogène (aspect expliqué par la présence de caseum). On peut aussi effectuer une PCR sur la moelle osseuse à la recherche du génome du mycobacterium tuberculosis.



***Conclusion***

Cette revue de littérature souligne la nécessité de penser au diagnostic de LPS devant une masse surrénalienne bilatérale avec ou sans insuffisance surrénalienne.

Le Lymphome primitif des surrénales est une entité rare, avec moins de 100 cas reportés à ce jour. L'âge médian est aux alentours de 62 ans, il existe une prédilection pour les hommes. Les symptômes les plus fréquents sont ; la fièvre, un amaigrissement, des douleurs abdominales et lombaires. Approximativement 50% des patients présentent des symptômes d'insuffisance surrénalienne. 2/3 des patients présentent une atteinte bilatérale.

Il s'y associe une insuffisance surrénalienne quand 90% du tissu surrénalien est détruit. Ainsi le LPS peut se révéler par une insuffisance surrénalienne aiguë.

L'échographie, la TDM et l'IRM bien que non spécifiques sont complémentaires et permettent de caractériser la tumeur. Récemment l'utilisation du FDG PET Scan a permis de différencier les tumeurs bénignes des tumeurs malignes, et le PET Scan Corps entier permet de différencier métastases surrénaliennes et lymphome primitif des surrénales. Cependant seule une étude histologique d'un fragment, obtenu généralement par biopsie scannoguidée, permet un diagnostic de certitude. Il s'agit en général d'un lymphome de haut grade de malignité de phénotype B de mauvais pronostic. A l'histologie, le type le plus fréquent est le lymphome B diffus à grandes cellules.

Le traitement optimal n'est pas encore bien défini, en effet il n'y a pas assez de cas ni d'études pour pouvoir comparer les différents protocoles et en dégager des recommandations. Malgré cela, il semble que l'association

Rituximab-CHOP (dans les Lymphome CD20+) et le protocole CHOP (dans les non CD-20) associé selon les cas à la chirurgie ou à la radiothérapie prolongera la survie. Récemment une greffe autologue de cellules souches hématopoïétique périphérique a permis une survie longue d'un patient atteint d'un LPS bilatéral type B. Mais le LPS reste de très mauvais pronostic.

Désormais le LPS est à inclure dans le diagnostic différentiel des masses surrénales. L'utilisation plus fréquente de l'imagerie tomodensitométrique et par résonance magnétique, augmente sensiblement le nombre d'incidentalome surréalien. Une bonne approche diagnostic permettrait un diagnostic et une prise en charge précoce des LPS, ce qui améliorerait sensiblement le pronostic.





***Résumés***

## **Résumé**

L'atteinte des glandes surrénales au cours des LMNH n'est pas rare. Leur envahissement secondaire a été rapporté dans près de 25% des cas autopsiques de LNH. Mais Le Lymphome primitif des surrénales est une entité rare, avec moins de 100 cas reportés à ce jour. L'âge médian se situe aux environs de 62 ans. Il est plus fréquent chez l'homme. 2/3 des patients présentent une atteinte bilatérale. Il se manifeste le plus souvent par de la fièvre, un amaigrissement, des douleurs abdominales et lombaires. La moitié des patients présentent des symptômes d'insuffisance surrénalienne. Le tableau d'insuffisance surrénalienne aiguë peut être inaugural.

L'imagerie (échographie, TDM, IRM) n'est pas spécifique. Elle permet de caractériser la tumeur et d'orienter le diagnostic. Récemment l'utilisation du FDG-PET/TDM a permis de différencier les tumeurs bénignes des tumeurs malignes. Le PET-TDM Corps entier permet de différencier métastases surrénaliennes et lymphome primitif des surrénales. Cet examen est aussi performant pour le suivi post-thérapeutique afin de déceler une maladie résiduelle. Cependant on note un nombre considérable de faux positif.

Seule l'étude histologique d'un fragment, obtenu généralement par biopsie scanno-guidée, permet un diagnostic de certitude. Il s'agit le plus souvent d'un lymphome de haut grade de malignité de phénotype B diffus à grandes cellules. Quelques cas de Lymphomes T ont été décrits.

Concernant le traitement, il semble que l'association Rituximab-CHOP (dans les Lymphome CD20+) et le protocole CHOP (dans les non CD-20), associé selon les cas à la chirurgie ou à la radiothérapie prolongerai la survie.

De plus une greffe autologue de cellules souches hématopoïétique périphérique a permis une survie longue d'un patient atteint d'un LPS bilatéral type B.

Le LPS reste de très mauvais pronostic et est à inclure dans le diagnostic différentiel des masses surrénales. L'utilisation plus fréquente d'une imagerie plus sensible et plus performante, augmente sensiblement le nombre d'incidentalome surrénalien. Une bonne approche diagnostic permettrait un diagnostic et une prise en charge précoce des LPS, ce qui améliorerait sensiblement le pronostic.

### **Abstract**

The involvement of the adrenal glands during the LMNH is not uncommon. Their secondary flooding was reported in nearly 25% of cases of NHL autopsies. But **the primary adrenal lymphoma is rare**, with fewer than 100 cases reported so far. The median age is about 62 years. Men most affected. 2 / 3 of patients have a bilateral involvement. It is manifested by fever, weight loss and abdominal pain. Half of the patients have symptoms of adrenal insufficiency. Table of acute adrenal insufficiency can be inaugural.

The imaging (ultrasound, CT, MRI) is not specific. It can characterize the tumor and guide the diagnosis. Recently the use of FDG-PET/CT allowed to differentiate benign tumors of malignant tumors. PET-CT whole body can differentiate adrenal metastasis and primary adrenal lymphoma. This tool is also effective for post-therapeutic to detect residual disease. However there is a considerable number of false positive

Only the histological study of a fragment, obtained mainly by Scanno-guided biopsy, allows a certain diagnosis. It is usually a high-grade lymphoma with diffuse large B cell. Few cases of lymphoma T were described.

The LPS remains very poor prognosis and is to include in the differential diagnosis of adrenal masses. The more frequent use of imagery, more sensitive and more effective, increases substantially the number of adrenal incidentaloma. A good diagnosis approach would allow an early diagnosis and management of LPS, which significantly improve the prognosis.

## ملخص

إن إصابة الغدة المحاذية للكلى خلال "LMNH" ليس من غير المؤلف إصابتهم الثنائية تم الإعلان عنها في ما يقارب 25% من تشريح "LMNH".  
لكن اللافوم الأولي للغدة المحاذية للكلى يبقى نادرا حيث لا يتعدى عدد الحالات 100 حالة إلى يومنا هذا. معدل السن يقدر بـ 62 سنة وهو كثير الظهور عند الرجل، ثلثي المرضى مصابون من الجهتين، ويترجم هذا المرض في غالب الأحيان بالحمى وفقدان الوزن وكذلك ألم في البطن.  
نصف المرضى يظهرون أعراض عدم كفاية هذه الغدة.  
التصوير بالموجات فوق الصوتية والأشعة المقطعية، الرنين المغناطيسي ليس محدد. لا تساعد إلا على توجيه التشخيص أخيرا الـ "FDG PETSCANN" مكنت من التفريق بين الأورام الحميدة والأورام الخبيثة، وهي كذلك تبقى فعالة في تتبع بعد العلاج. بيد أن هناك عدد من الإيجابيات الكاذبة.  
وحدها الدراسة الإستيلوجية لجزء من الورم تمكن من تشخيص محكم في غالب الأحيان نجد لا مفوم من نوع "ب". عدة حالات من نو "ت" تم وصفها.  
إشسراك "Rituximab-CHOP" (فسي اللافسوم + CD20) أو البرتوكسول CHOP (في -CD20) مع الجراحة والأشعة يسمحان ببقاء المريض على قيد الحياة. بالإضافة إلى أن زرع الخلايا الأصلية للدم مكنت حياة أطول لمريض مصاب.  
هذا اللافوم صعب العلاج. التشخيص الأولي وعلاج فعال يحسنان من النتائج المحصل عليها وبالتالي إطالة عمر المريض.



***Bibliographie***

- [1] M. Sfaxi, A. Bouzouita, I. Bouasker, N. Kourda, M.R. Ben slama, S. Ben Jilani Baltaji, M. Chebil. Lymphome surrénalien primitif bilatéral de phénotype T. Un cas clinique beaucoup plus rare que le lymphome B. *Annales d'endocrinologie* 69 (2008) 249-253.
- [2] Safi, H. Kassmaoui, H. Hassikou, M. Alami, A. Homadi, F. Tabache, M. Baaj, L. Hadri. Lymphome malin non-hodgkinien primitif de la surrénale. A propos d'un cas. *Annales d'endocrinologie* 68 (2007) 208-211.
- [3] Takeaki Tomoyose, Akitoshi Nagasaki, Jun-Nosuke Uchihara, Shigeo Kinjo, Kimio Sugaya, Tomohiro Onaga, Kouichi Ohshima, Masato Masuda, and Nobuyuki Takasu. Primary adrenal adult T-cell leukemia/Lymphoma : a casa report and review of literature. *American journal of hematology* 82 :748-752 (2007)
- [4] Ling Zhang, Sameer S. Talwalkar, Saad Paul Shaheen II. A case of primary unilateral adrenal Burkitt-like large cell lymphoma presenting as adrenal insufficiency. *Annals of diagnostic Pathology* 11 (2007) 127-131.
- [5] Askarian F, Xu D (2006) Adrenal enlargement and insufficiency: a common presentation of intravascular large B-cell lymphoma. *Am J Hem* 81:411–413
- [6] Fukushima A, Okada Y, Tanikawa T, Onaka T, Tanaka A, Higashi T, Tsukada J, Tanaka Y. Primary bilateral adrenal intravascular large B-cell Libè R et al. *A Primary Adrenal Non-Hodgkin's ...Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2006; 114: 140–144
- [7] Pfreundschuh M et al. CHOP-like chemotherapy plus rituximab versus CHOP-like chemotherapy alone in young patients with good-prognosis diffuse large-B-cell lymphoma: a randomised controlled trial by the MabThera International Trial (MInT) Group. *Lancet Oncol* 2006;7:379–91.

- [8] Shirao S et al. Effective combined modality therapy for a patient with primary adrenal lymphoma. *Rinsho Ketsueki* 2006;47: 204–09.
- [9] Padate BP, Keidan J. Enteroviral meningoencephalitis in a patient with non-Hodgkin's lymphoma treated previously with rituximab. *Clin Lab Haematol* 2006;28:69–71.
- [10] Lee J, Suh C, Park YH, et al. Extranodal natural killer T-cell lymphoma, nasal-type: A prognostic model from a retrospective multicenter study. *J Clin Oncol* 2006;24:612–618.
- [11] Zhang LJ et al (2006) Imaging of primary adrenal lymphoma: case report and literature review. *Acta Radiol* 9:993–997
- [12] Mizoguchi Y, Nakamura K, Miyagawa S, Nishimura S, Arihiro K, Kobayashi M. A case of adolescent primary adrenal natural killer cell lymphoma. *Int J Hematol* 2005;81:330–334.
- [13] Kim JS, Sung HJ, Choi IK, et al. Treatment outcome of localized extranodal NK/T cell lymphoma in nasal and upper aerodigestive tract: A single institute experience in Korea. *Blood* 2005;106:Abstract no. 2682.
- [14] Kumar R et al. FDG-PET imaging in primary bilateral adrenal lymphoma: a case report and review of the literature. *Clin Nucl Med* 2005;30:222–30.
- [15] Singh D et al (2004) Adrenal involvement in non-Hodgkin's lymphoma: four cases and review of literature. *Leuk Lymphoma* 45 (4):789–794 April
- [16] LERTTUMNONGTUM P., MUTTARAK M., VISRUTARATNA P., YA-IN C. Imaging features of unusual adrenal masses. *Australas Radiol*, 2004, 48 : 107-113.



- [17] Ko YH, Cho EY, Kim JE, et al. NK and NK-like T-cell lymphoma in extranasal sites: A comparative clinicopathological study according to site and EBV status. *Histopathology* 2004;44:480–489.
- [18] Mantzios G et al. Primary adrenal lymphoma presenting as Addison's disease: case report and review of the literature. *Ann Hematol* 2004;83:460–63.
- [19] Tausif Zar, Faraz Khan, William Petit Jr., James R. Bernene. Primary adrenal lymphoma presenting as adrenal insufficiency. A case report and review of literature. *Connecticut medicine*, January 2004, vol.68, N°1.
- [20] Mansmann G, Lau J, Balk E, Rothberg M, Miyachi Y, Bornstein SR. The clinically inapparent adrenal mass: update in diagnosis and management. *Endocr Rev* 2004; 25: 309–340
- [21] Li CC, Tien HF, Tang JL, et al. Treatment outcome and pattern of failure in 77 patients with sinonasal natural killer/T-cell or T-cell lymphoma. *Cancer* 2004;100:366–375.
- [22] Fukushima A et al. Primary bilateral adrenal intravascular large B-cell lymphoma associated with adrenal failure. *Intern Med* 2003;42:609–14.
- [23] Barzon L, Sonino N, Fallo F, Palù G, Boscaro M. Prevalence and natural history of adrenal incidentalomas. *Eur J Endocrinol* 2003; 149: 273–285
- [24] Benchekroun A, Qarro A, Kasmaoui H, Iken A, Marzouk M, Faik M. Primary and bilateral non-Hodgkin's lymphoma of the adrenal gland (a case report and literature review). *Ann Chir* 2003; 128: 557–560.
- [25] Evans LS, Hancock BW. Non-Hodgkin lymphoma. *Lancet* 2003; 362: 139–146.
- [26] Grigg AP, Connors JM. Primary adrenal lymphoma. *Clin Lymphoma* 2003;4:154–160.

- [27] Grumbach MM, Biller BM, Braunstein GD, Campbell KK, Carney JA, Godley PA, Harris EL, Lee JK, Oertel YC, Posner MC, Schlechte JA, Wieand HS. Management of clinically inapparent adrenal mass (“incidentaloma”). *Ann Intern Med* 2003; 138: 424–429
- [28] BRAVO E. L., TAGLE R. Pheochromocytoma : state-of-the-art and future prospects. *Endocr Rev*, 2003, 24 : 539-553.
- [29] Thompson GB, Young WF Jr. Adrenal incidentaloma. *Curr Opin Oncol* 2003; 15: 84–90
- [30] Tumino S, Leotta ML, Branciforte G, Mantero F, Calogero AE. Bilateral adrenal non-Hodgkin’s lymphoma type B. *J Endocrinol Invest* 2003; 26: 1120–1123
- [31] Wang FF, Su CC, Chang YH, Pan CC, Tang KT, Jap TS, Lin HD, Won JG. Primary adrenal lymphoma manifesting as adrenal incidentaloma. *J Chin Med Assoc* 2003; 66: 67–71
- [32] Xu A, Xiao X, Ye L, Hong B, Wang X. Primary adrenal lymphoma. *Leuk Lymphoma* 2003;44:739–740
- [33] Coiffier B et al. CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large-B-cell lymphoma. *N Engl J Med* 2002;346:235–42.
- [34] LIBE R., DALL’ASTA C., BARBETTA L., BACCARELLI A., BECKPECCOZ P., AMBROSI B. Long-term follow-up of patients with adrenal incidentaloma. *Eur J Endocrinol*, 2002, 147 : 489-494.
- [35] BRUNT L. M., MOLEY J. F. Adrenal incidentaloma. *World J Surg*, 2001, 25 : 905-913.
- [36] MAYO-SMITH W. W., BOLAND G. W., NOTO R. B., LEE M. J. Stateof- the-art adrenal imaging. *Radiographics*, 2001, 21 : 995-1012.

- [37] Grossrubatscher E, Vignati F, Possa M, Loli P. The natural history of incidentally discovered adrenocortical adenomas: a retrospective evaluation. *J Endocrinol Invest* 2001; 24: 540–550
- [38] ELLIS R. D., READ D. Bilateral adrenal non-Hodgkin's lymphoma with adrenal insufficiency. *Postgrad Med J*, 2000, 76 : 508-509.
- [39] Kuyama A, Takeuchi M, Munemasa M, Tsutsui K, Aga N, Goda Y, Kanetada K. Successful treatment of primary adrenal non-Hodgkin's lymphoma associated with adrenal insufficiency. *Leuk Lymphoma* 2000; 38: 203–205
- [40] Mantero F, Terzolo M, Arnaldi G, Osella G, Masini AM, Alì A et al., on behalf of the Study Group on Adrenal Tumors of The Italian Society of Endocrinology. A survey on adrenal incidentaloma in Italy. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 637–644
- [41] Salvatore JR, Ross RS (1999) Primary bilateral adrenal lymphoma. *Leuk Lymphoma* 34(1–2):111–117
- [42] Hsu CW, Ho CL, Shew WHH, Harn HJ, Chao TY (1999) Adrenal insufficiency caused by primary aggressive non-Hodgkin's lymphoma of bilateral adrenal glands: report of a case and literature review. *Ann Hematol* 78:151–154
- [43] COL V., DE CANNIÈRE L., COLLARD E., MICHEL L., DONCKIER J. Laparoscopic adrenalectomy for pheochromocytoma : endocrinological and surgical aspects of a new therapeutic approach. *Clin Endocrinol*, 1999, 50 : 121-125.
- [44] Tazi K., Achour A., Koutani A., Ibn Attya A., Hachimi M., Lakrissa A. Localisation primitive d'un lymphome malin non hodgkinien de la surrénale. A propos d'un cas. *Revue de la littérature. Prog Urol* 1999 ;9 ; 1102-05

- [45] Wu HC, Shih LY, Chu SH, Tsai CC. A patient with bilateral primary adrenal lymphoma, presenting with fever of unknown origin and achieving long-term disease-free survival after resection and chemotherapy. *Ann Haematol* 1999; 78:289–92.
- [46] Barzon L, Scaroni C, Sonino N, Fallo F, Paoletta A, Boscaro M. Risk factors and long-term follow-up of adrenal incidentalomas. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 520–526
- [47] Yamamoto E, Ozaki N, Nakagawa M, Kimoto M. Primary bilateral adrenal lymphoma associated with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Leuk Lymphoma* 1999;35(3/4):403–408.
- [48] Barzon L, Scaroni C, Sonino N, Fallo F, Gregianin M, Boscaro M, et al. Incidentally discovered adrenal tumors: endocrine and scintigraphic correlates. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:55–62.
- [49] Maugendre D, Derrien C, Grulois I, Simon JP, Guilhem I, Poirier JY, et al. Primary adrenal insufficiency: a case report and literature review. *Ann Endocrinol* 1998;59:34–9.
- [50] Dobson LS, Hancock H, Bright N, Robinson MH, Hancock BW. Localised non-Hodgkin's lymphoma: the Sheffield Lymphoma group experience (1970–1995). *Int J Oncol* 1998; 13: 1313–1318
- [51] Wang J, Sun NCJ, Renslo R, Chvang CC, Tabbarah HJ, Barajas L, et al. Clinically silent primary adrenal lymphoma: a case report and review of the literature. *Am J Hematol* 1998;58:130–6.
- [52] Baudart M, Pagnoux C, Audouin J, Buy JN, Bethoux JP, Delmer A, et al. Idiopathic thrombocytopenic purpura as the presenting feature of a primary bilateral adrenal non Hodgkin's lymphoma. *Leuk Lymphoma* 1997;26:609–13.
- [53] Dhôte R, Tudoret L, Legmann P, Bachmeyer C, Christoforov B. Lymphome surrénalien bilatéral primitif, aspect en IRM. *J Radiol* 1997; 78:299–302.

- [54] Al-Fiar FZ, Pantalony D, Sheperd F. Primary bilateral adrenal lymphoma. *Leuk Lymphoma* 1997;27:543–9.
- [55] Pimentel M, Johnston JB, Allan DR, Greenberg H, Bernstein CN. Primary adrenal lymphoma associated with adrenal insufficiency: a distinct clinical entity. *Leuk Lymphoma* 1997; 24:363–7.
- [56] Ambrosi B, Passini E, Re T, Barbetta L. The clinical evaluation of silent adrenal masses. *J Endocrinol Invest* 1997; 20: 90–107
- [57] KASPRLIK-ZALUSKA A. A., ROSLONOWSKA E., SLOOWINSKASRZEDNICKA J., MIGDALSKA B., JESKE W., MAKOWSKA A., SNOCHOWSKA H. Incidentally discovered adrenal mass (incidentaloma) : investigation and management of 208 patients. *Clin Endocrinol*, 1997, 46 : 29-37.
- [58] KUBO M., KOGA M., FUJII T., KANEKO T.,YAMASHITA K., KOBUBU T. Bilateral adrenal lymphoma with neoplastic angioendotheliosis. *Intern Med*, 1997, 36 : 47-52.
- [59] Ohsawa M, Tomita Y, Hashimoto M, Yasunaga Y, Kanno H, Aozasa K. Malignant lymphoma of the adrenal gland: its possible correlation with the Epstein-Barr virus. *Mol Pathol* 1996; 9: 534–543
- [60] DUNNICK N. R., KOROBKIN M., FRANCIS I. Adrenal radiology : distinguishing benign from malignant adrenal masses. *Am J Roentgenol*, 1996, 167 : 861-867.
- [61] Kloos RT, Gross MD, Francis IR, Korobkin M, Shapiro B. Incidentally discovered adrenal masses. *Endocrine Reviews* 1995; 16: 460–484
- [62] Levaltier X, Troussard X, Fournier L, Reznik Y, Reman O, Mahoudeau J, et al. Lymphome surrénalien primitif: une observation. *Presse Med* 1994;23:372–9.

- [63] Harris NL, Jaffe ES, Stein H, Banks PM, Chan JKC, Cleary ML, Delsol G, De Wolf-Peeters C, Falini B, Gatter KC, Grogan TM, Isaacson PG, Knowles DM, Mason DY, Muller-Hermelink H-K, Pileri SA, Piris MA, Ralfkiaer E, Warnke RA. A revised european-american classification of lymphoid neoplasms: a proposal from the international lymphoma study group. *Blood* 1994; 84: 1361–1392
- [64] Gross MD, Shapiro B. Clinically silent adrenal masses. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 77: 885–888
- [65] REINCKE M., NIEKE J., KRESTIN G. P., SAEGER W., ALLOLIO B., WINKELMANN W. Preclinical Cushing's syndrome in adrenal "incidentalomas" : comparison with adrenal Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*, 1992, 75 : 826-832.
- [66] HERRERA M. M. F., GRANT C. S., VAN HEERDEN J. A., SHEEDY P. F., ILSTRUP DM. Incidentally discovered adrenal tumors : an institutional perspective. *Surgery*, 1991, 110 : 1014-1021.
- [67] Priou A, Doullay F, Dutour A, Henri JF, Codaccioni JL. Lymphome bilatéral des surrénales: une cause rare d'insuffisance surrénale. *Presse Med* 1991;20:2162–3.
- [68] Kahn S, Raby N, Michell M. Case report: non Hodgkin's lymphoma confined to the adrenal glands presenting with Addison's disease. *Clin Radiol* 1990;42:63–4.
- [69] Ross NS, Aron DC. Hormonal evaluation of the patient with an incidentally discovered adrenal mass. *N Engl J Med* 1990; 323: 1401–1405
- [70] Choi CH, Durishin M, Garbadawala ST, Richard J. Non-Hodgkin's lymphoma of the adrenal gland. *Arch Pathol Lab Med* 1990;114:883–885.

- [71] DeLafaye C, Gin H, Morlet P, Ragnaud J, Aubertin J. Lymphome non hodgkinien bilatéral primitif et isolé des glandes surrénales. *Sem Hop Paris* 1990;66:1473–5.
- [72] Harris GJ, Tio FO, Von Hoff DD. Primary adrenal lymphoma. *Cancer* 1989;63:799–803.
- [73] Coiffier B, Lepage E. Prognostic of aggressive lymphomas: a study of five prognostic models with patients included in the LNH-84 regimen. *Blood* 1989; 74: 558–564
- [74] Paglucia A, Gillett DS, Salisbury JR, Basu RN, Mufti GL. Bilateral adrenal lymphoma presenting as Addison’s crisis. *Postgrad Med J* 1989;65:684–6.
- [75] Huminer D, Garty M, Lapidot M, Leiba S, Borohov H, Rosenfeld JB. Lymphoma presenting with adrenal insufficiency. *Am J Med* 1988;84:169–72.
- [76] Schnitzer B, Smid D, Lloyd RV. Primary T-cell lymphoma of the adrenal glands with adrenal insufficiency. *Hum Pathol* 1986; 17:634–636.
- [77] VITA J. A., SILVERBERG S. J., GOLAND R. S., AUSTIN J. H. M., KNOWLTON A. L. Clinical clues to the cause of Addison’s disease. *Am J Med*, 1985, 78 : 461-466.
- [78] MOR F., LAVAS M., KIPPER E., WYSENBECK A. J. Addison’s disease due to metastases to adrenal glands. *Postgrad Med J*, 1985, 61 : 637-639.
- [79] Prinz RA, Brooks MH, Churchill R, Graner JL, Lawrence AM, Paloyan E, et al. Incidental asymptomatic adrenal masses detected by computed tomographic scanning. *JAMA* 1982;248:701–4.

- [80] Shea TC, Spark R, Kane B, Lange RF (1985) Non-Hodgkin's lymphoma limited to the adrenal gland with adrenal insufficiency. *Am J Med* 78:711–714
- [81] Osei K, Falko JM, Pacht E, Wall R, Goldberg RF. Primary adrenal insufficiency manifesting as malignant lymphoma. *Arch Intern Med* 1983; 143: 1791–2.
- [82] PalingMR, Williamson BR. Adrenal involvement in non-Hodgkin lymphoma. *Am J Roentgenol* 1983; 141: 303–305
- [83] Aron E, Jobard P, Groussin P, et al. Bilateral and primary lymphosarcoma of the adrenal glands. *Semaine des Hopitaux* 1971; 47: 3067–71.
- [84] ROSENBERG S. A., DIAMOND H. D., JASLOWITZ B., CRAVER L. F. Lymphosarcoma : a review of 1269 cases. *Medicine*, 1961, 40 : 31-84.
- [85] Domenici A. Bilateral destructive lymphosarcoma of the adrenals. *Pathologica* 1948;40:104–10.



اللمفوم الأولي للغدة المحاذية للكلية  
استعراض الأدبيات

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم : .....

من طرف

السيد : محمد أمين قورشي  
المزداد في: 12 دجنبر 1983 بأكادير

لنيل شهادة الدكتوراة في الطب

الكلمات الأساسية: اللمفوم الأولي للغدة المحاذية للكلية – تشخيص –  
العلاج الكيماوي – العلاج المناعي .

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس و

السيد: محمد فايق  
مشرف

أستاذ في أمراض المسالك البولية

السيد: علي أجانا

أستاذ في علم الأشعة

السيد: لونيس بنسليمان

أستاذ مبرز في أمراض المسالك البولية

السيد: عزوز لشقر

أستاذ في أمراض المسالك البولية

أعضاء