

BLASTOMYCOSE CUTANÉE RÉVÉLANT UN LYMPHOME B INTRAVASCULAIRE : UNE OBSERVATION MAROCAINE

A. HARKET, M. OUKABLI, A. AL BOUZIDI, Y. ZOUBEIR, O. QUAMOUS, N. BABA,
K. DOGHMI, M. MIKDAME, M. RIMANI, O. SEDRATI, A. LABRAIMI

Med Trop 2007; **67** : 278-280

RÉSUMÉ • La blastomycose est une mycose systémique due à un champignon dimorphique, *Blastomyces dermatitidis*. Son incidence aurait augmenté ces deux dernières décennies chez les malades immunodéprimés. Un homme de 55 ans consultait pour des nodules inflammatoires de l'avant bras. La biopsie d'un de ces nodules montrait, sous une hyperplasie pseudoépithéliomateuse, un infiltrat inflammatoire granulomateux dermique dense au sein duquel existaient des corps figurés ovoïdes libres à l'intérieur de cellules géantes macrophagiques. Cet aspect était en faveur d'une blastomycose. L'évolution après un mois de traitement était marquée par la régression partielle des lésions cutanées et l'apparition concomitante d'une altération de l'état général, d'un syndrome oedémato-ascitique et d'un ictère. Le bilan biologique sanguin montrait une cholestase et l'échographie abdominale, une hépatosplénomégalie. La ponction biopsie hépatique révélait l'infiltration des sinus hépatiques par des cellules lymphomateuses de grande taille de phénotype B. L'évolution clinique était rapidement défavorable. Le patient décédait après 4 cycles de chimiothérapie cinq mois après le diagnostic. La blastomycose est rare au Maroc. L'infection primaire est le plus souvent pulmonaire. L'atteinte cutanée isolée est possible mais exceptionnelle. L'association blastomycose et lymphome intravasculaire n'a, à notre connaissance, jamais été décrite. En cas d'immunodépression, le tableau clinique peut être très alarmant et l'évolution rapidement fatale.

MOTS-CLÉS • Blastomycose - Lymphome - Nodules cutanés.

CUTANEOUS BLASTOMYCOSIS REVEALING INTRAVASCULAR B-CELL LYMPHOMA: A CASE IN MOROCCO

ABSTRACT • Blastomycosis is a systemic fungal infection caused by a thermally dimorphic fungus, *Blastomyces dermatitidis*. The incidence in immunocompromised patients has increased in the last two decades. A 55-year-old man consulted for inflammatory nodules on the forearm. Biopsy of one nodules showed a pseudoepitheliomatous hyperplastic epidermis overlaying a dense agranulomatous inflammatory infiltrate containing free-formed ovoid bodies enclosing giant macrophageous cells. These findings were consistent with blastomycosis. After a month of treatment cutaneous lesions regressed partially but the patient's general status continued to deteriorate with the appearance of an edematous-ascitic syndrome and icterus. Laboratory blood testing demonstrated cholestasia and abdominal ultrasound showed hepatosplenomegaly. Needle liver biopsy revealed giant B-cell lymphomatous infiltration of the hepatic ducts. The patient's condition worsened rapidly and he died five months after diagnosis despite four rounds of chemotherapy. Blastomycosis is rare in Morocco. Primary infection is usually a pneumonic process. Isolated cutaneous infection is possible but uncommon. To our knowledge the association of blastomycosis and intravascular lymphoma has not been previously reported. In immunocompromised patients, clinical findings can be alarming and the outcome can be rapidly fatal.

KEY WORDS • Blastomycosis - Lymphoma - Cutaneous nodules.

La blastomycose est une mycose systémique due à un champignon dimorphique, *Blastomyces dermatitidis*. Nous rapportons un cas de blastomycose cutanée révélant un lymphome intravasculaire à grandes cellules B.

OBSERVATION

Un homme de 55 ans, sans antécédent pathologique notable, consultait pour trois nodules inflammatoires cutanés de l'avant-bras gauche apparus 6 mois auparavant. L'examen clinique retrouvait des lésions cutanées arrondies de 2,5 à 5 cm de diamètre, érythémateuses à surface végétante et de consistance rénitente. Le reste de l'examen somatique était sans particularité. L'examen oto-rhino-laryngologique, les radiographies des sinus de la face et des poumons, l'hémodiagramme, les examens biologiques hépatiques et rénaux étaient normaux. La sérologie pour le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) était négative. L'examen histologique d'une lésion cutanée montrait, sous une hyperplasie pseudoépithéliomateuse épidermique, un

• Travail du Service d'anatomie pathologique (A.H., Praticien certifié; M.O., Spécialiste; A.A.B., Professeur; Y.Z., Résident; O.Q., Résident; M.R., Professeur; A.L., Professeur), du Service d'hématologie-oncologie (K.D., Praticien certifié; M.M., Professeur) et du Service de dermatologie (N.B., Spécialiste; O.S., Professeur) de l'Hôpital militaire d'instruction Mohamed V, Rabat, Maroc.

• Correspondance : A. HARKET, 7 rue Al Hondob, Hay Al Yasmine, Hay Ryad, Rabat, Maroc.

• Courriel : a_harket@hotmail.com

• Article reçu le 8/04/2006, définitivement accepté le 29/03/2007.

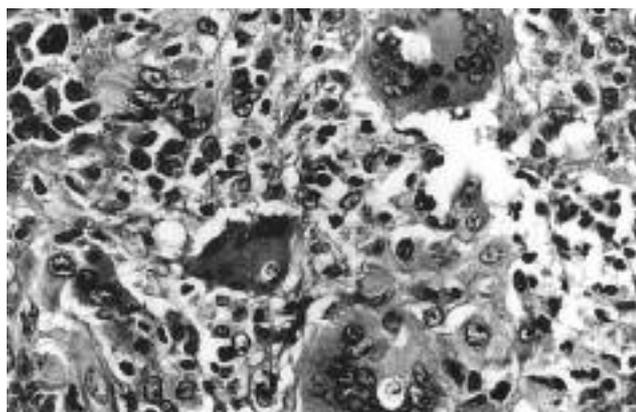


Figure 1 - Blastomyces dermatitidis : corps arrondis intramacrophagiques (PAS, Gx400).

infiltrat inflammatoire granulomateux dermique dense au sein duquel existaient des corps figurés ovoïdes, PAS positif, à paroi épaisse avec parfois un bourgeon latéral. Ces corps arrondis étaient libres ou situés à l'intérieur de cellules géantes macrophagiques (Fig. 1) ; cet aspect était en faveur d'une blastomycose. L'examen mycologique direct montrait les mêmes types de levures, mais la culture était négative. Le malade était traité par kétoconazole à la dose de 400 mg/jour. L'évolution au bout d'un mois de traitement était marquée par la régression partielle des lésions, auxquelles s'étaient ajoutées des papules satellites, avec apparition concomitante d'une altération de l'état général et d'un ictère dans un contexte d'amaigrissement et de fébricule mais sans signes respiratoires. L'examen clinique retrouvait un syndrome oedémato-ascitique, une hépatosplénomégalie sans adénopathie périphérique. Le bilan biologique sanguin montrait une anémie normochrome normocytaire (9,7g/dl), un syndrome inflammatoire (CRP à 15mg/l) et une cholestase (bilirubine sérique à 34 mg/l, phosphatases alcalines à 48U/ml et gama GT à 71U/l). Les lactico-déshydrogénases étaient légèrement augmentées (1,5xN) de même que la bêta2-microglobuline (6mg/l). L'échographie abdominale confirmait l'hépatosplénomégalie sans adénopathie profonde. Devant ce tableau, une ponction biopsie hépatique était décidée. Elle révélait l'infiltration des sinus hépatiques par des cellules lymphomateuses de grande taille (Fig. 2) exprimant les antigènes CD45 et CD20. Le bilan d'extension mettait en évidence la présence de ces mêmes cellules lymphomateuses au niveau des sinus vasculaires de la moelle osseuse. Le liquide d'ascite et la ponction lombaire n'objectivaient pas de microorganismes ni d'infiltration par des cellules lymphomateuses. La tomодensitométrie cérébrale était normale. Le diagnostic retenu était celui de lymphome malin non hodgkinien intravasculaire de phénotype B stade IV selon la classification d'Ann Arbor.

Le patient recevait 4 cures de chimiothérapie de type CHOP (Cyclophosphamide 750 mg/m² à J1, Doxorubicine 50 mg/m² à J1, Vincristine 1,4 mg/m² à J1 et Prednisone 40 mg/m² de J1 à J5) sans rémission clinique, ni régression des lésions cutanées. L'adjonction de rituximab (375 mg/m² à J1, J8, J15 et J21) était alors décidée sans résultat ; le patient

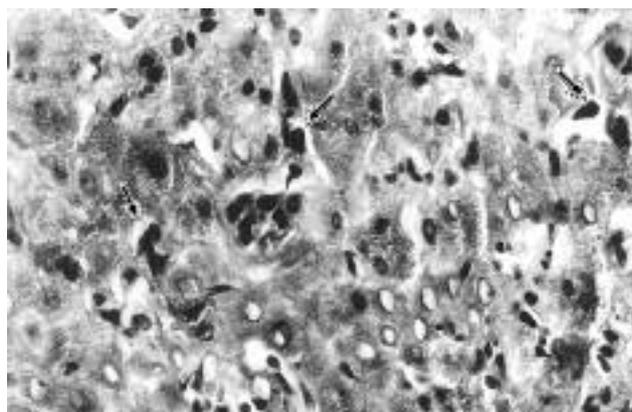


Figure 2 - Infiltration des sinus hépatiques par des cellules lymphomateuses (Trichrome de Masson, Gx400).

décédait cinq mois plus tard en soins intensifs dans un tableau de détresse respiratoire aiguë.

DISCUSSION

La blastomycose (anciennement nommée blastomycose nord-américaine) est une mycose systémique due à un champignon dimorphique, *Blastomyces dermatitidis* (1). Elle est endémique au Sud-Est des Etats-Unis et au Canada. Elle a été également rapportée sous forme de cas sporadiques en Amérique Centrale et du Sud, en Inde, au Moyen-Orient et en Afrique (Afrique du sud et Zimbabwe) (2). Elle reste rare au Maroc (3). Toutes les ethnies peuvent être touchées (4). Elle survient à tout âge mais les cas endémiques sont plus fréquents chez les adultes jeunes ou d'âge moyen, avec une légère prédominance masculine (5).

L'agent est un saprophyte du milieu extérieur, vivant dans le sol mais dont le réservoir naturel n'est pas connu. Comme son nom l'indique *Blastomyces dermatitidis* a initialement été considéré comme un pathogène de la peau. L'infection primaire qui résulte exceptionnellement d'une inoculation cutanée directe du microorganisme est le plus souvent pulmonaire, survenant après inhalation de spores, l'atteinte cutanée étant l'expression extrapulmonaire la plus fréquente. L'infection peut rester confinée aux poumons ou s'étendre à d'autres organes par voie hématogène ou lymphatique notamment chez les immunodéprimés. Les formes disséminées de la maladie sont graves et potentiellement mortelles. D'autres localisations primaires ont été décrites. En effet MacDonald *et Coll*, ont rapporté un cas de blastomycose splénique associée à une atteinte péritonéale sans aucune participation pulmonaire et/ou cutanée cliniquement décelables (6).

Les manifestations cutanées sont diverses et souvent trompeuses associant de façon variable des lésions d'âge différent : nodules à caractère inflammatoire parfois ramollis et fistulisés, ulcérations simulant un pyoderma gangrenosum, placards circulaires d'aspect végétant. Ce polymorphisme lésionnel est à l'origine d'une hésitation diagnostique avec d'autres maladies cutanées infectieuses (tuberculose, leishmaniose, histoplasiose), inflammatoires (granulome facial,

pyoderma gangrenosum), dysimmunitaires (sarcoïdose) ou tumorales (kératoacanthome, carcinome spinocellulaire) (7).

Sur le plan histologique, il existe, au stade initial des lésions cutanées, un infiltrat à polynucléaires neutrophiles pouvant former des micro-abcès, puis à un stade plus tardif, apparaissent des granulomes épithélioïdes et géantocellulaires. Des ulcérations et une hyperplasie pseudoépithéliomateuse, parfois trompeuse, peuvent également être constatées. Le pathologiste averti pourra détecter des levures de *Blastomyces dermatitidis* à l'HES. Ces dernières sont arrondies ou ovalaires, de taille variable, et limitées par une paroi épaisse à double contour. Chaque cellule contient de 8 à 12 noyaux et se reproduit par bourgeonnement unique. La cellule fille, souvent de grande taille, présente une base d'implantation très large, constituant un élément distinctif de *Blastomyces dermatitidis*, très utile au diagnostic différentiel. Les colorations de Grocott et PAS permettent une meilleure visualisation de l'agent pathogène, notamment dans les cas où les levures sont peu représentées (1).

En l'absence de formes bourgeonnantes typiques, *B. dermatitidis* peut être confondu avec d'autres types de levures, tels que *Cryptococcus neoformans*, *Coccidioides immitis*, *Histoplasma capsulatum* var *duboisii* ou encore *Paracoccidioides brasiliensis*. Ce dernier sévit en Amérique Centrale et du Sud et n'a pas encore été décrite en Afrique (8). Le recours aux cultures (9) et à l'immunofluorescence spécifique (mise en évidence d'anticorps dirigés contre un antigène de surface de *Blastomyces dermatitidis* WI-1) apportera le plus souvent la solution (10). Néanmoins cette culture reste négative dans certains cas (11).

Notre observation est originale par l'absence initiale d'atteinte extracutanée particulièrement pulmonaire malgré l'immunosuppression sous-jacente, et par l'association à un lymphome B intravasculaire de localisations hépatique et médullaire dont les manifestations habituelles sont essentiellement neurologiques et cutanées (12). Il s'agit à notre connaissance, du premier cas rapporté d'une telle association qui ne nous paraît pas fortuite, bien que la blastomycose ait rarement été rapportée chez les immunodéprimés, contrairement aux autres mycoses profondes (histoplasmoses, cryptococcoses). Néanmoins au cours des deux dernières décennies, il aurait été constaté une augmentation de l'incidence de la blastomycose parmi les malades immunodéprimés. Il s'agit souvent de sujets infectés par le VIH, de malades atteints d'hémopathie maligne, ou traités par immunosuppresseurs en particulier pour greffe d'organes. Dans ce contexte, le tableau clinique est alarmant avec une nette tendance à l'atteinte polyviscérale (13), et l'évolution dépend alors de l'étendue des lésions, du terrain et de l'état immunitaire du malade, nécessitant un traitement antifongique adapté. Le pronostic est fréquemment réservé, l'évolution étant courte et fatale dans plus d'un tiers des cas (14).

D'autres associations ont été décrites. Winquist *et Coll* ont rapporté un cas de maladie de Hodgkin associé à une blastomycose cutanéopulmonaire (15) et El Haouri *et Coll* une blastomycose cutanée révélant un corticosurréalome (3). Ceci incite à rester vigilant et à rechercher systématiquement une immunodépression chez tout malade atteint de blasto-

mycose. Chez notre patient, le diagnostic de lymphome intravasculaire n'a été évoqué que devant l'apparition d'un syndrome oedémato-ascitique, d'un ictère cutané dans un contexte d'altération progressive de l'état général, associés à des perturbations biologiques (anémie et cholestase). Un bilan d'extension à la recherche d'éventuelles localisations secondaires de blastomycose était négatif.

Le traitement de la blastomycose repose encore largement sur les dérivés azolés (itraconazole) qui restent particulièrement indiqués dans les formes localisées chez l'immunocompétent. Par contre, chez l'immunodéprimé et dans les formes menaçant le pronostic vital, l'amphotéricine B a une meilleure efficacité (16).

RÉFÉRENCES

- 1 - ROUSSEAU A, CORNET M, CARNOT M - Les mycoses ORL. *Ann Pathol* 2005; **25** : 104-16.
- 2 - BAILY GG, ROBERTSON VJ, NEILL P *et Coll* - Blastomycosis in Africa: clinical features, diagnosis and treatment. *Rev Infect Dis* 1991; **13** : 1005-8.
- 3 - EL HAOURI M, SEDRATI O, ERRAGRAGUIY *et Coll* - Blastomycose cutanée révélant un corticosurréalome. *Ann Dermatol Venerol* 2001; **128** : 253-6.
- 4 - WEIL M, MERCURIO MG, BRODELL RT, ELEWSKI BE. Cutaneous lesions provide a clue to mysterious pulmonary process. Pulmonary and cutaneous North American Blastomycosis infection. *Arch Dermatol* 1996; **132** : 824-5.
- 5 - BRADSHAW RW - Blastomycosis. *Clin Infect Dis* 1992; **14 Suppl 1** : 582-90.
- 6 - MACDONALD HJ, FONG IW, GARDINER GW, SOUTTER DI - Splenic abscess caused by *Blastomyces dermatitidis* in association with peritoneal involvement: case report and review. *Clin Infect Dis* 1992; **14** : 348-9.
- 7 - SHARMA AK, NARANG P - Primary cutaneous inoculation blastomycosis with some unusual features. *Australas J Dermatol* 1997; **38** : 101-2.
- 8 - MASLIN J, MORAND J.J, CAMPARO P - Zygomycoses et blastomycoses. *Med Trop* 2003; **63** : 23-7.
- 9 - FERCHICHI L, MEKNI A, BELLIL K *et Coll* - La blastomycose cutanée: trois cas. *Med Mal Infect* 2006; **36** : 285-7.
- 10 - KLEIN BS - Role of cell surface molecules of *Blastomyces dermatitidis* in the pathogenesis and immunobiology of blastomycosis. *Semin Respir Infect* 1997; **12** : 198-205.
- 11 - ANONYME - A 28 year old man with neck ache. *Clin Infect Dis* 2006; **43** : 381-2.
- 12 - KAYANO H, KATAYAMA I - Primary hepatic lymphoma presenting as intravascular lymphomatosis. *Arch Pathol Lab Med* 1990; **114** : 580-4.
- 13 - DUPONT B - Blastomycoses. *Encycl Med Chir, Maladies Infectieuses*, 8-607-A-15, 2002, 5p.
- 14 - WITZIG RS, HOADLEY DJ, GREER DL *et Coll* - Blastomycosis and human immunodeficiency virus: three new cases and review. *South Med J* 1994; **87** : 715-9.
- 15 - WINQUIST EW, WALMSLEY SL, BERINSTEIN NL - Reactivation and dissemination of blastomycosis complicating Hodgkin's disease: a case report and review of the literature. *Am J Hematol* 1993; **43** : 129-32.
- 16 - BRADSHAW RW - Therapy of blastomycosis. *Semin Respir Infect* 1997; **12** : 263-7.