

## Un cas de « lymphome de grey zone » chez un grand enfant

### A « gray zone lymphoma » in a child

Andriamihaja HRA<sup>1</sup>, Rakotomahefa Narison ML<sup>1</sup>, Rasolofo J<sup>1</sup>, Rasamoely KE<sup>1</sup>, Rafaramino F<sup>1</sup>

1. Service Oncologie Pédiatrique Centre Hospitalier Universitaire Joseph Ravoahangy Andrianavalona

\* Auteur correspondant : Andriamihaja Hantarisoa Rova Antsafinoana  
tsannie.antsa@gmail.com

#### RESUME

**Introduction :** les lymphomes de Grey Zone sont des lymphomes constitués habituellement par un lymphome hodgkinien scléro-nodulaire classique et un lymphome non hodgkinien agressif. Nous rapportons le premier cas Malgache de lymphome de Grey Zone chez un enfant.

**Observation :** il s'agissait d'un adolescent de 12 ans, sans antécédent particulier, qui était adressé en oncologie pédiatrique pour une toux avec douleur thoracique évoluant dans un contexte d'altération de l'état général et de fièvre. L'exploration diagnostique par anatomopathologie et immunohistochimie était en faveur d'un lymphome de Grey Zone et le bilan d'extension l'a classé stade IV viscéral. Il a reçu une polychimiothérapie et des soins de support suite à une concertation pluridisciplinaire. Une amélioration des symptômes après une seule cure a été constatée. L'enfant est décédé dans un tableau de détresse respiratoire aiguë sur pneumopathie d'inhalation.

**Conclusion :** le profil clinique de ce cas rejoint celui de la littérature. Le traitement a amélioré les symptômes mais la mort de ce patient a limité le recul pour l'évaluation de ce cas.

**Mots clés :** Grey Zone, lymphome, Madagascar, oncologie médicale, pédiatrie

#### ABSTRACT

**Introduction :** Gray Zone lymphomas are lymphomas usually consisting of classical Hodgkin's lymphocytic scleronodular and aggressive non-Hodgkin's lymphoma. We report the first Malagasy case of Gray Zone lymphoma in a child.

**Observation :** it is about a 12-year-old adolescent with no specific history who was referred to pediatric oncology for a cough with chest pain that developed in a context of generalized state alteration and fever. Diagnostic exploration by anatomopathology and immunohistochemistry was in favor of a Gray Zone lymphoma, and the extensional assessment classified it as a visceral stage IV. He was treated by polychemiotherapy and supportive care after the decision of the multidisciplinary consultation meeting. Symptoms improved after a single course of treatment. The child passed away in an acute respiratory distress on inhalation pneumonitis.

**Conclusion :** the clinical profile of this case is similar to that of the literature. The treatment improved the symptoms but the death of this patient limited the recoil for the evaluation of this case.

**Keywords:** Grey Zone, lymphoma, Madagascar, medical oncology, pediatrics

## INTRODUCTION

Les lymphomes sont groupés en lymphome hodgkinien scléro-nodulaire classique (un lymphome indolent caractérisé par la présence de cellules de Reed-Sternberg à l'examen anatomo-pathologique) et lymphome non hodgkinien (un lymphome souvent agressif caractérisé par l'hypertrophie anormale des autres lymphocytes). Parmi les lymphomes non hodgkiniens, il y a le lymphome diffus mixte à grandes cellules B qui fait partie des lymphomes agressifs c'est-à-dire d'évolution rapide et fatale. Il est caractérisé par la présence de récepteur CD20+ à l'examen immunohistochimique.

Le lymphome de Grey Zone est un lymphome qui rassemble les caractéristiques d'un lymphome hodgkinien scléro-nodulaire classique avec ceux d'un lymphome non hodgkinien souvent à grandes cellules B. C'est une maladie très rare. En effet, la plus grande étude sur cette maladie n'a retrouvé que 36 cas en vingt ans [1-3].

Elle pose un problème diagnostique et thérapeutique du fait de sa symptomatologie non spécifique, de sa composition anatomopathologique variable en fonction du lymphome non hodgkinien retrouvé et de l'absence de protocole thérapeutique établi surtout en oncologie pédiatrique.

Nous rapportons le premier cas de lymphome de Grey Zone médiastinal fait de lymphome hodgkinien classique scléro-nodulaire et de lymphome diffus mixte à grandes cellules B chez un grand enfant de 12 ans à Madagascar et nous discuterons notre cas avec ceux de la littérature.

## OBSERVATION

Il s'agit de RM, un adolescent de 12 ans, collégien, domicilié à Arivonimamo.

Il était adressé au Service d'Oncologie Pédiatrique du Centre Hospitalier Universitaire Joseph Ravoahangy Andrianavalona (CHU/JRA) le 12 septembre 2018 pour une dyspnée associée à une altération de l'état général.

Dans ses antécédents, il n'avait pas de tares particulières ni notion de contagé tuberculeux. Il était correctement vacciné selon le Programme Elargi de Vaccination à Madagascar. Il n'avait pas de trouble de développement staturo-pondéral.

Le début de sa maladie remontait en août 2018 par une toux intermittente ramenant des expectorations jaunâtres, associée à une douleur thoracique diffuse à type de compression, d'intensité modérée, persistante. Les symptômes évoluaient avec une altération de l'état général à type d'asthénie et d'amaigrissement dans un contexte fébrile non chiffré. Il a bénéficié d'une antibiothérapie probabiliste mais il n'y avait pas d'amélioration des symptômes. En septembre 2018, en plus des symptômes antérieurs, il avait une polyadénopathie sus-claviculaire gauche, rétromandibulaire bilatérale et axillaire bilatérale. Il a été référé en Oncologie pédiatrique du CHU/JRA pour une suite de prise en charge d'une dyspnée avec altération de l'état général chez un enfant porteur de polyadénopathie.

A l'admission, il était conscient, cachectique, avec une altération de l'état général IPS OMS 3. Il avait une polypnée à 34 cycles par minute sans désaturation en oxygène associée (SpO<sub>2</sub> 97%) et il était apyrétique.

Il avait une dyspnée aux deux temps respiratoires ainsi qu'une douleur thoracique diffuse plus intense à gauche, à type de compression, exagérée par la toux et l'inspiration profonde, évaluée entre 3 à 6 selon l'échelle numérique de la douleur.

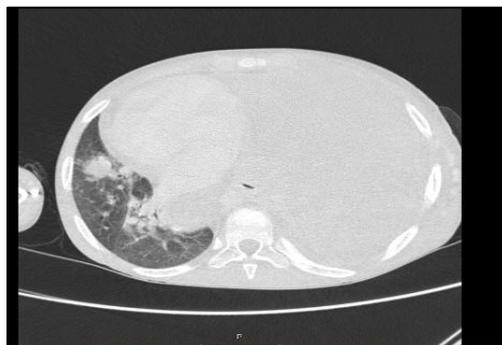
L'examen physique a noté la présence d'un hémithorax gauche immobile et des signes de lutttes respiratoires à type de tirage susclaviculaire, intercostal droit. Il y avait des polyadénopathies rénitentes, indolores, mobiles par rapport à la peau en regard et par rapport au plan sous-jacent, susclaviculaires bilatérales, rétromandibulaires bilatérales et axillaires bilatérales. L'examen pleuro-pulmonaire a noté la présence d'un syndrome d'épanchement liquidien au 1/3 inférieur du poumon droit. Il n'y avait pas de syndrome cave supérieur.

La radiographie thoracique incidence de face avait montré une pleurésie gauche de grande abondance avec des opacités diffuses évoquant des lâchers de ballons (figure 1).

La ponction pleurale a ramené un liquide hémorragique abondant ; l'examen biologique a montré un liquide exsudatif sans cellules anormales.

Le scanner cervico-thoraco-abdomino-pelvien sans et avec injection de produits de contraste a montré une masse pulmonaire gauche et médiastinale hétérogène infiltrative obstruant complètement la bronche gauche; une pleurésie gauche de moyenne abondance, une atélectasie gauche; une pleurésie droite de moyenne abondance; des polyadénopathies cervicales bilatérales, sus et sous-claviculaires, axillaires bilatérales, une masse de 40mm et plusieurs nodules diffus au poumon droit (figure 2 et 3).

Il n'y avait ni hépatomégalie ni-adénopathie ni masse abdominale. La biopsie ostéo-médullaire n'a pas été réalisée.



**Figure 2 :** scanner thoracique non injecté coupe sagittale fenêtre parenchymateux



**Figure 3 :** scanner cervico-thoraco-abdomino-pelvien non injecté, coupe axiale

Une biopsie de l'adénopathie susclaviculaire gauche et de la masse pulmonaire gauche a été réalisée. L'examen anatomopathologique et immunohistochimique étaient en faveur d'un lymphome de Grey Zone avec un aspect nodulaire avec cellularité variable, plusieurs cellules de Reed Sternberg, des cellules de grandes tailles avec CD 30+, CD 15+, CD 20 fortement positif, béta-hCG et Ki-67 négatifs.

Après concertation pluridisciplinaire, une prise en charge thérapeutique par le protocole d'étude du Groupement Franco-Africain de l'Oncologie Pédiatrique (GFAOP) pour le lymphome hodgkinien a été décidée.

Les bilans préthérapeutiques demandés étaient normaux.

L'enfant a bénéficié des soins de support tels qu'une oxygénothérapie, un antalgique de pallier 1 et une psychothérapie de soutien bihebdomadaire. Il a reçu également 2 cures de COPP/ABV (Cyclophosphamide, Vincristine, Procarbazine, Prednisone, Doxorubicine, Bléomycine et Vinblastine).

Une régression marquée de la taille des adénopathies superficielles et une amélioration des symptômes pulmonaires ont été notées à J14 de la première cure.

A J26 d'hospitalisation, l'enfant a eu une dyspnée aiguë suivie d'un arrêt respiratoire après prise d'une boisson. Malgré une réanimation, il était décédé dans un tableau de détresse respiratoire aiguë sur pneumopathie d'inhalation.

## DISCUSSION

Le lymphome de Grey Zone est une forme très rare de lymphome, de découverte récente, avec de grandes variétés immunohistochimiques mais quasi-inexistant chez la population pédiatrique [1,4]. Ce lymphome est répertorié par l'Organisation Mondiale de la Santé parmi les lymphomes atypiques depuis 2008 [4,5]. Aucun cas de lymphome de Grey Zone chez la population

pédiatrique n'a été rapporté ni en Afrique ni dans les pays en développement. Le sex-ratio est de 1,3 chez l'adulte mais encore indéterminée chez la population pédiatrique [1,6,7]. Dans une série de cas sur les lymphomes de Grey Zone chez des patients de tous âges confondus, l'âge médian était de 55 ans avec des extrêmes de 13 et 93 ans; et il est décrit que la plupart des patients ont été vus au stade avancé III ou IV avec des atteintes fréquentes du système nerveux central et des envahissements médullaires [8,9].

Le diagnostic de ce lymphome est difficile du fait de la grande variabilité des symptômes et de sa confirmation qui se fait par immunohistochimie. En fait, les symptômes varient en fonction de la localisation du foyer primitif, de l'âge du patient et de son composant histochimique [10]. En général, le foyer primitif est médiastinal mais de rares cas de lymphome de Grey Zone extra-médiastinales ont été décrits dans la littérature [11-14]. Pour notre cas, les symptômes pulmonaires sont relatifs à la localisation pulmonaire gauche et médiastinale de la masse primitive et la forme clinique concorde avec les données de la littérature sur les lymphomes de Grey Zone médiastinales caractérisés surtout par des symptômes pulmonaires et des adénopathies susclaviculaires [1]. Pour le diagnostic, l'examen anatomopathologique et immunohistochimique ont permis de le confirmer. En fait, pour ce groupe de lymphome, ces derniers restent les examens de référence pour la confirmation d'un lymphome de Grey Zone [3]. Toutefois, cet examen immunohistochimique reste encore inaccessible pour la plupart des Malgaches à cause de son coût élevé.

Notre patient a pu bénéficier de cet examen et se décrit comme étant le premier cas Malgache de lymphome de Grey Zone.

Comme toutes les pathologies malignes, le traitement de ce lymphome se décide toujours auprès d'une concertation pluridisciplinaire ; or, bien qu'il s'agisse d'un lymphome agressif nécessitant un traitement spécifique adéquat en urgence, il n'y a pas encore de protocole de traitement spécifique codifié pour ce lymphome. Pour notre cas, la décision a été prise à partir des composants immunohistochimiques du lymphome et des ressources disponibles à Madagascar. En effet, le protocole COPP/ABV de la GFAOP est constitué par des molécules de base de traitement des lymphomes de hodgkin et des lymphomes non hodgkiniens de la population adulte mais avec une escalade de dose facilitant l'obtention des médicaments et limitant leurs effets secondaires chez la population pédiatrique. Ce qui pourrait expliquer la bonne évolution des symptômes chez cet enfant.

## CONCLUSION

Ce premier cas Malgache de lymphome de Grey Zone est découvert après exploration des symptômes pulmonaires et des polyadénopathies associés à une altération de l'état général chez un adolescent sans antécédent particulier. Le diagnostic a été confirmé par immunohistochimie et le traitement a été basé sur une polychimiothérapie associé à des soins de support.

Malgré la bonne évolution clinique après le début de traitement, le patient est décédé suite à un tableau indépendant de sa maladie.

La découverte de ce cas relate la présence de cette maladie à Madagascar et dans les pays en développement mais qui peut être sous-diagnostiquée faute de moyen diagnostique de référence.

L'exploration approfondie de tous symptômes courants d'évolution défavorable chez un enfant sans antécédent particulier doit être réalisée par tous les médecins et pour chaque enfant-présentant un syndrome tumoral, une référence au Service d'Oncologie Pédiatrique doit être faite afin d'éviter tout retard de prise en charge.

Pour faciliter le diagnostic de cette maladie, la mise en place de l'examen immunohistochimique accessible à tous les patients atteints de lymphome doit être envisagée.

## REFERENCES

1. Traverse-Glehen A, Pittagula S, Gaulard P, Sorbara L, Alonso MA, Raffeld M et al. Mediastinal gray zone lymphoma : the missing link between classic Hodgkin's lymphoma and mediastinal large B-cell lymphoma. *Am J Surg Pathol.* 2005;29(11):1411-21.
2. Rodiger T, Jaffe ES, Delsol GE, De Wolf-Peters C, Gascoyne RD, Georgii A et al. Workshop report on Hodgkin's disease and related disease (grey zone lymphoma). *Ann Oncol.* 1998;9:531-8.
3. Jacques Bosq. Guide pratique d'interprétation de l'immunohistochimie pour les cliniciens. JBH Santé. 2015.
4. Campo E, Swerdlow SH, Harris NL. The 2008 WHO classification of lymphoid neoplasms and beyond: evolving concepts and practical applications. *Blood.* 2011;117:5019-32.

5. Hasserjian RP, Ott G, Elenitoba-Johnson KSJ, Balague-Ponz O, Daphne de Jong, Laurence de Leval. Commentary on the WHO classification of tumors of lymphoid tissues (2008): "Gray zone" lymphomas overlapping with Burkitt lymphoma or classical Hodgkin lymphoma. *J Hematop.* 2009;2(2):89–95.
6. Wyndham HW. A prospective study of mediastinal gray-zone lymphoma. *Am J Hematol.* 2014;124:1563-9
7. Mukesh B. Mediastinal Grey Zone Lymphoma. *The Indian Journal of Chest Disease and Allied Sciences.* 2015;57:255-7.
8. Aukema SM, Siebert R, Schuurin E. Double-hit B-cell lymphomas. *Blood.* 2011;117:2319–31.
9. Brazier RM, Arber DA, Slovak ML. The Burkitt-like lymphomas: a Southwest Oncology Group study delineating phenotypic, genotypic, and clinical features. *Blood.* 2001;97:3713–20.
10. Perry AM, Crockett D, Dave BJ. B-cell lymphoma, unclassifiable, with features intermediate between diffuse large B-cell lymphoma and Burkitt lymphoma: study of 39 cases. *Br J Haematol.* 2013;162:40–9.
11. Chettiankandy TJ, Tupkari JV, Kumar K. B-cell lymphoma, unclassifiable, with features intermediate between diffuse large B-cell lymphoma and classical Burkitt's lymphoma: a case report and review. *Journal of Oral and Maxillofacial Pathology.* 2016;20:333.
12. Garcia JF, Mollejo M, Fraga M. Large B-cell lymphoma with Hodgkin's features. *Histopathology.* 2005;47:101–10.
13. Shi F, Zhou Q, Gao Y. Primary splenic B-cell lymphoma, unclassifiable, with features intermediate between diffuse large B-cell lymphoma and classical Hodgkin lymphoma: a case report. *Oncol Lett.* 2016;12:1925–8.
14. Selvi SK, Kar R, Basu D. Clinicopathological analysis of B cell lymphomas, unclassifiable; with features intermediate between diffuse large B-cell lymphoma and Burkitt lymphoma in a tertiary care hospital in southern India. *Indian J Hematol Blood Transfus.* 2016;32:168–75.