



Disponible en ligne sur  
 ScienceDirect  
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France  
 EM|consulte  
www.em-consulte.com



SÉRIE « HÉMATOLOGIE » / Coordonnée par A. Bergeron

## Les manifestations pulmonaires spécifiques des hémopathies myéloïdes aiguës et des hémopathies lymphoïdes et lymphoplasmocytaires. Partie II : les manifestations pulmonaires spécifiques des hémopathies lymphoïdes et lymphoplasmocytaires (hors lymphomes)

Lung involvement in lymphoid and lympho-plasmocytic proliferations (except lymphomas)

Y. Uzunhan<sup>a,\*</sup>, J. Cadranel<sup>b</sup>, N. Boissel<sup>c</sup>, C. Gardin<sup>d</sup>,  
B. Arnulf<sup>e</sup>, A. Bergeron<sup>f</sup>

<sup>a</sup> EA 2363, service de pneumologie, hôpital Avicenne, Assistance publique–Hôpitaux de Paris, université Paris-13, 125, rue de Stalingrad, 93009 Bobigny, France

<sup>b</sup> Service de pneumologie et réanimation, hôpital Tenon, Assistance publique–Hôpitaux de Paris, université Pierre-et-Marie-Curie Paris-6, Paris, France

<sup>c</sup> EA 3518, service des maladies du sang, hôpital Saint-Louis, Assistance publique–Hôpitaux de Paris, université Denis-Diderot Paris-7, Paris, France

<sup>d</sup> Service d'hématologie, hôpital Avicenne, Assistance publique–Hôpitaux de Paris, université Paris-13, Bobigny, France

<sup>e</sup> Département d'immunohématologie, hôpital Saint-Louis, Assistance publique–Hôpitaux de Paris, université Denis-Diderot Paris-7, Paris, France

<sup>f</sup> Service de pneumologie, hôpital Saint-Louis, Assistance publique–Hôpitaux de Paris, université Denis-Diderot Paris-7, Paris, France

Reçu le 16 décembre 2009 ; accepté le 16 avril 2010

### MOTS CLÉS

Poumon ;  
Leucémie ;

### Résumé

*Introduction* – *état des connaissances*. – Les manifestations pulmonaires non-infectieuses observées au cours des hémopathies lymphoplasmocytaires autres que les lymphomes sont mal connues et ont rarement fait l'objet de publications dédiées.

\* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : [yurdagul.uzunhan@avc.aphp.fr](mailto:yurdagul.uzunhan@avc.aphp.fr) (Y. Uzunhan).

Myélome ;  
Plasmocytome ;  
Waldenström

## KEYWORDS

Lung;  
Myeloma;  
Plasmocytoma;  
Waldenström  
syndrome;  
Leukaemia

*Perspectives.* – Le but de ce travail est donc de faire le point, à travers une revue de la littérature, sur les différentes manifestations pulmonaires spécifiques décrites au cours de ces hémopathies. Seront ainsi abordées la leucémie aiguë lymphoblastique, la leucémie lymphoïde chronique et la leucémie à tricholeucocytes, ainsi que les proliférations plasmocytaires telles que le myélome, le syndrome de POEMS et la maladie de Waldenström.

*Conclusion.* – Les atteintes pulmonaires associées aux hémopathies lymphoïdes sont variées et leur caractérisation doit faire envisager des techniques diagnostiques parfois invasives.

© 2010 SPLF. Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

## Summary

*Introduction – background.* – The non infectious pulmonary manifestations occurring in lymphoplasmocytic proliferations others than lymphomas are poorly understood and have rarely been the object of dedicated publications.

*Viewpoints.* – The purpose of this work is to review the literature of the various specific lung manifestations occurring during these malignant haematological diseases. We will also consider acute lymphoblastic leukaemia, chronic lymphocytic leukaemia and hairy cell leukaemia, as well as malignant plasmocytic disorders such as myeloma, POEMS syndrome and Waldenström's macroglobulinaemia.

*Conclusion.* – During the course of lymphoplasmocytic diseases, lung manifestations are variable and sometimes require invasive techniques for definitive diagnosis.

© 2010 SPLF. Published by Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

## Introduction

Les hémopathies lymphoïdes ont un tropisme pulmonaire particulier, possiblement en partie lié à l'important réseau lymphatique du poumon. Les localisations pulmonaires des lymphomes hodgkiniens ou non hodgkiniens ont fait l'objet de nombreuses publications et ne seront pas abordées dans ce travail [1]. Nous nous intéresserons aux autres hémopathies lymphoplasmocytaires dont les manifestations pulmonaires sont plus rarement décrites dans la littérature. Ainsi, nous aborderons, d'une part, les leucémies aiguës lymphoblastiques (LAL) et, d'autre part, les hémopathies chroniques : la leucémie lymphoïde chronique (LLC), la leucémie à tricholeucocytes, la macroglobulinémie de Waldenström et le myélome. La maladie des dépôts et l'amylose ont déjà fait l'objet d'une revue de la littérature récente [2] et ne seront donc pas traitées ici. De même, les complications des traitements dédiés à ces hémopathies feront l'objet d'un travail dans un prochain numéro de la revue.

Comme au cours du suivi de toute hémopathie, la survenue de manifestations pulmonaires doit faire envisager en premier lieu une cause infectieuse, favorisée par l'atteinte de l'immunité cellulaire et humorale [3]. Dans un second temps, une origine non infectieuse devra être considérée. Comme au cours des leucémies aiguës myéloïdes, il peut s'agir d'hémorragie intra-alvéolaire, d'œdème pulmonaire ou de maladie thromboembolique. Les atteintes pulmonaires spécifiques sont plus rares et moins bien connues. Elles feront l'objet de cette revue.

## Les leucémies aiguës lymphoblastiques et lymphomes lymphoblastiques

Caractérisés par une prolifération lymphoïde d'installation aiguë associée à des cytopénies, les LAL et les lymphomes

lymphoblastiques sont des maladies jumelles qui se traitent de la même façon, selon des protocoles de LAL. Plus rares chez l'adulte (un quart des leucémies aiguës), ces hémopathies ont un pic de fréquence chez l'enfant de trois à quatre ans. Les différentes caractéristiques cytochimiques et morphologiques composent les critères de la classification French–American–British (FAB) qui distingue trois types de LALB et deux types de LAL T [4].

Les atteintes pulmonaires sont relativement rares en comparaison avec d'autres localisations, comme le testis et le système nerveux central. Mais, à l'inverse des leucémies aiguës myéloïdes, l'atteinte ganglionnaire notamment médiastinale est très fréquente au cours des LAL.

La présentation clinico-radiologique la plus fréquente est en effet celle d'un syndrome tumoral médiastinal qui consiste en des adénopathies dans les LAL de la lignée B et en un envahissement thymique dans les LAL T [5].

Sur le plan parenchymateux, les anomalies observées au cours des LAL T sont dans l'ordre de fréquence les épaississements péri-bronchovasculaires (37%), les nodules centrolobulaires (42%) et les plages de verre dépoli (62%) [6]. Okada et al. rapportent des épanchements pleuraux dans 37% des cas et des épaississements pleuraux dans 10% des cas de LAL T [6].

Pour les LAL avec précurseur lymphoïde B, les manifestations pulmonaires sont en rapport avec une infiltration lymphatique et peuvent comporter des lésions nodulaires intraparenchymateuses fréquemment associées à une atteinte pleurale (Fig. 1) [7]. L'atteinte pleurale peut être révélatrice d'une rechute de la maladie [8]. Il est difficile, en considérant les données disponibles, de préciser l'impact pronostique d'une atteinte pleuropulmonaire associée à une LAL [7].



**Figure 1.** Infiltration pulmonaire blastique dans un contexte de LALB (noter la distribution lymphatique des lésions avec épaississements péri-bronchovasculaires, adénopathies hilaires et épanchement pleural bilatéral) (document docteur P.-Y. Brilllet).

- Les LAL et les lymphomes lymphoblastiques se caractérisent par une prolifération lymphoïde d'installation aiguë associée à des cytopénies.
- Au cours des LAL, les atteintes pulmonaires sont relativement rares, mais l'atteinte ganglionnaire, notamment médiastinale, est très fréquente.
- Dans les LALT, on note des épaississements péri-bronchovasculaires (37%), des nodules centrolobulaires (42%), des plages de verre dépoli (62%), des épanchements pleuraux (37%) et des épaississements pleuraux (10%).
- Dans les LALB, les manifestations pulmonaires sont liées à une infiltration lymphatique, avec des lésions nodulaires intraparenchymateuses fréquemment associées à une atteinte pleurale.

## La leucémie lymphoïde chronique

Dans les pays occidentaux, la LLC est la plus fréquente des leucémies de l'adulte. Elle représente 30% de ces leucémies et concerne essentiellement les hommes sexagénaires. L'incidence annuelle est de trois à dix nouveaux cas pour 100 000 habitants. Il s'agit d'une prolifération monoclonale lymphocytaire B dans 95% des cas et T dans 5% des cas. Elle est caractérisée par une infiltration médullaire, sanguine et souvent ganglionnaire de petits lymphocytes matures de phénotype CD19 et CD5. Dans la moitié des cas, la découverte est fortuite sur un hémogramme systématique. L'hyperlymphocytose sanguine persistante est l'élément diagnostique majeur. Le syndrome tumoral est constitué d'une splénomégalie dans près de trois quart des cas et l'association à des cytopénies auto-immunes n'est pas rare. La LLC peut avoir des formes cliniques particulières comme le lymphome lymphocytaire, caractérisé par un syndrome tumoral sans hyperlymphocytose sanguine [9] ou la leucémie prolymphocytaire (2% des LLC) de phénotype T dans 20% des cas avec de fréquentes localisations cutanées [10].

La prise en charge thérapeutique peut consister en une simple surveillance pendant de nombreuses années, ou nécessiter des traitements lourds (corticoïdes, analogues des purines, anticorps monoclonaux, allogreffe de cellules souches hématopoïétiques...) visant de plus en plus à obtenir une rémission complète, y compris moléculaire, au prix d'une immunodépression sévère [11–13]. Dans ce contexte, et en considérant la fréquente hypo-gammaglobulinémie secondaire à la LLC, une pneumopathie infectieuse doit systématiquement être évoquée devant la survenue d'opacités pulmonaires, et ce avant d'envisager une cause spécifique à cette pneumopathie. En effet, les pneumopathies bactériennes sont les principales manifestations respiratoires rencontrées au cours des LLC [14–17].

## Les atteintes pulmonaires spécifiques de LLC

La prévalence des atteintes thoraciques spécifiques de la LLC est importante dans les séries autopsiques. Elle est estimée à 39–41% et comprend une atteinte pleurale fréquente [18,19]. Cette localisation est souvent sous-estimée en pratique clinique. En effet, dans une large série de 189 cas consécutifs de LLC, les atteintes ganglionnaires médiastino-hilaires et pleurales étaient dépistées chez respectivement 35 et 9% des cas en prémortem alors que la prévalence de ces atteintes s'élevait respectivement à 73 et 22% des cas sur les pièces autopsiques [20].

Les atteintes thoraciques spécifiques de LLC concernent surtout des patients ayant une forte masse tumorale avec une lymphocytose circulante modérée [14]. Elles sont le plus fréquemment constituées par des adénopathies médiastinales ou une atteinte pleurale. Elles peuvent aussi se manifester par une obstruction des voies aériennes ou une infiltration du parenchyme pulmonaire [14,21]. Contrairement à ce qui est constaté au cours des leucémies aiguës, la leucostase est exceptionnelle au cours des LLC [14].

Les atteintes pleurales sont fréquentes et polymorphes. Il s'agit le plus souvent d'exsudats séreux lymphocytaires ou le plus souvent sérohématiques; des hémothorax ont également été rapportés. Des chylothorax sont plus rarement décrits et concernent les patients ayant de volumineuses adénopathies médiastinales comprimant le canal thoracique [22]. Si la présence de lymphocytes B dans le liquide pleural est très évocatrice d'une atteinte spécifique, le plus souvent, les épanchements pleuraux sont à prédominance de lymphocytes T réactionnels [23,24]. La biopsie pleurale permet alors de mettre en évidence un infiltrat spécifique de LLC ou une autre origine, infectieuse ou tumorale [23,25]. Ainsi, Ahmed et al. ont décrit dix patients atteints de LLC ayant une pleurésie maligne [14]. Sept d'entre eux avaient un épanchement spécifique de LLC confirmé par le phénotypage lymphocytaire des cellules du liquide pleural, deux avaient une transformation lymphomateuse en grandes cellules et un avait un adénocarcinome avec extension pleurale [14]. Outre les pleurésies, les atteintes pleurales spécifiques se manifestent parfois par des épaississements pleuraux [7].

La toux doit faire évoquer une obstruction des voies aériennes. Elle peut exceptionnellement révéler une lésion spécifique tumorale endobronchique [21]. Plus souvent, elle peut être en rapport avec une compression bronchique par des adénopathies hilaires ou encore une infiltration spécifique de la muqueuse bronchique. L'atteinte bronchique

peut s'accompagner d'un trouble ventilatoire obstructif. Une étude s'est intéressée à la spirométrie réalisée à titre systématique chez 24 patients ayant une LLC au diagnostic et avant tout traitement préalable. Les résultats montrent un trouble ventilatoire obstructif chez 36% des patients [26]. Ce syndrome obstructif, le plus souvent modéré, prédominait sur les petites bronches avec une hyperréactivité aux tests de provocation à la méthacholine. Près de la moitié des patients étudiés avaient des symptômes de bronchite chronique non corrélés au tabagisme ni au taux de gammaglobulines sériques, suggérant une infiltration bronchique lymphocytaire. Il n'y a cependant pas d'étude de corrélation histofonctionnelle pouvant étayer cette hypothèse.

L'atteinte spécifique pulmonaire de la LLC est caractérisée par une distribution lésionnelle lymphatique de l'infiltrat pulmonaire de LLC (Tableau 1). Sur le plan scanographique, celle-ci se traduit le plus souvent par un épaississement parfois nodulaire des septas [27]. Un épaississement bronchique, péribronchique (Fig. 2A–C) et périvasculaire avec des nodules pulmonaires bronchiocentriques peuvent également être observés [28,29].

Comme pour l'analyse du liquide pleural, l'analyse du lavage bronchoalvéolaire (LBA) permet rarement de poser le diagnostic d'une atteinte pulmonaire de LLC. En effet, l'alvéolite lymphocytaire réactionnelle est fréquente lors d'une infiltration parenchymateuse pulmonaire d'une LLC [26]. Cependant, la présence dans le LBA de lymphocytes B de petites tailles appartenant au clone circulant a une très forte valeur prédictive positive pour le diagnostic d'une atteinte pulmonaire spécifique en l'absence de contamination sanguine [29]; néanmoins, la sensibilité de ce test est inconnue. Ainsi, chez trois patients présentant une pneumopathie interstitielle dans un contexte de LLC, la présence d'une alvéolite lymphocytaire constituée de lymphocytes B a permis d'évoquer le caractère spécifique de l'atteinte pulmonaire, secondairement confirmée par une biopsie transbronchique dans tous les cas. L'analyse histologique du parenchyme pulmonaire montre un infiltrat dense de lymphocytes de petite taille associés à des lésions granulomateuses avec ou sans nécrose éosinophile, en l'absence d'agent infectieux [30,31]. Plus rarement, un aspect de pneumopathie organisée révélatrice de cas de LLC T (double positifs CD4, CD8) a été décrit, [32,33]. Dans tous les cas, la résolution des anomalies radiologiques après chimiothérapie dédiée permet un diagnostic rétrospectif des atteintes pulmonaires spécifiques (Fig. 3 B, C) [31].

### Le syndrome de Richter

Le syndrome de Richter est la transformation d'une prolifération lymphoïde de bas grade de malignité en lymphome de haut grade. Complication grave et non rare de la LLC, son incidence s'élève à plus de 10% à dix ans. Les facteurs de risque comportent les caractéristiques cytogénétiques de la LLC (comme l'expression de CD38, l'absence de la délétion 13q14) ainsi que le profil d'expression des chaînes lourdes d'immunoglobulines. Cliniquement, la taille des adénopathies supérieure à 3 cm semble constituer également un facteur de risque. En revanche, le stade de la maladie, le taux de lymphocytes, l'infiltration médullaire ne sont pas associés au risque de transformation en lymphome agressif [34].

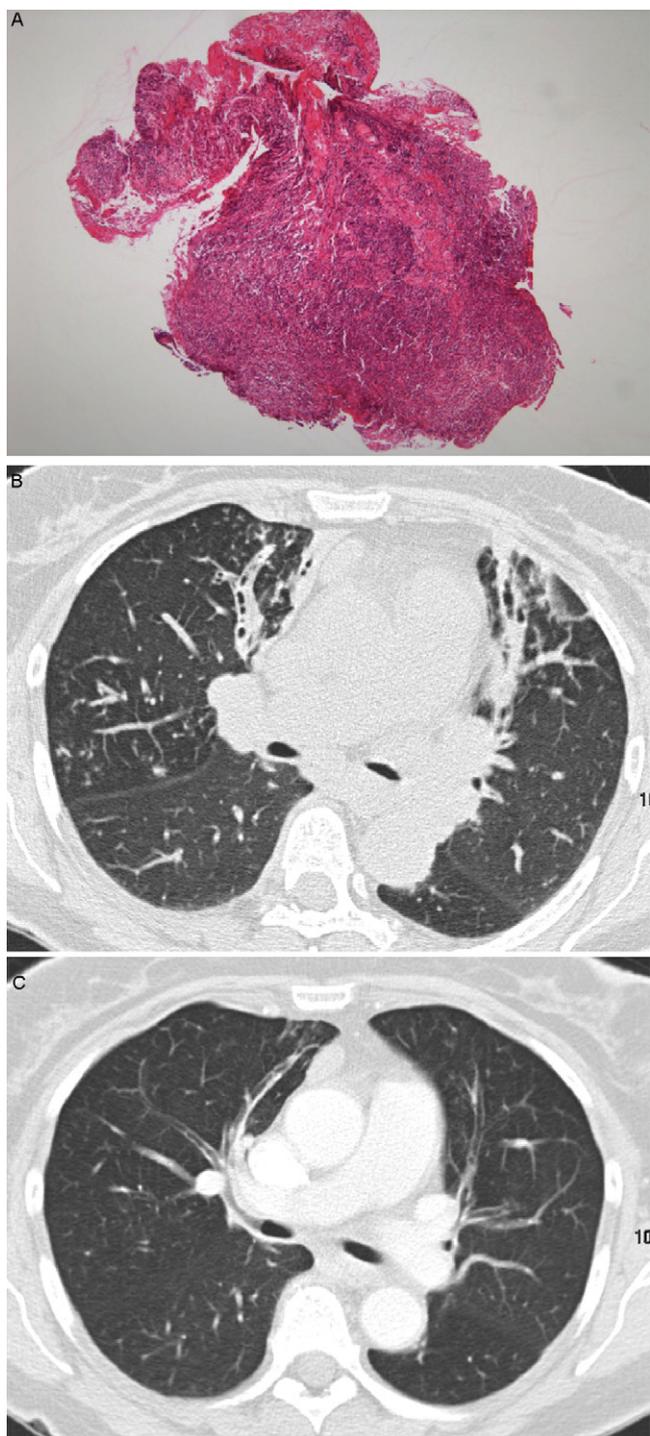
**Tableau 1** Les manifestations pulmonaires spécifiques de la leucémie lymphoïde chronique.

Atteintes pleurales	Mode de survenue	Signes cliniques	Imagerie	Méthodes Diagnostiques
	Installation subaiguë, insidieuse	Dyspnée, douleurs thoraciques, toux	Épanchement pleural, plèvre pas ou peu épaissie	Liquide pleural <sup>a</sup> Exsudat Lymphocytes B
Atteintes des voies aériennes	Installation insidieuse	Toux chronique (tableau de bronchite chronique)	Épaississement bronchique	Biopsie pleurale Biopsies bronchiques <sup>b</sup> : infiltration lymphocytaire B
Atteinte parenchymateuse	Installation insidieuse	Toux, dyspnée	Épaississements des septas, nodules de distribution lymphatique	Lavage broncho-alvéolaire : alvéolite lymphocytaire B Biopsie pulmonaire <sup>c</sup> Infiltration lymphocytaire B

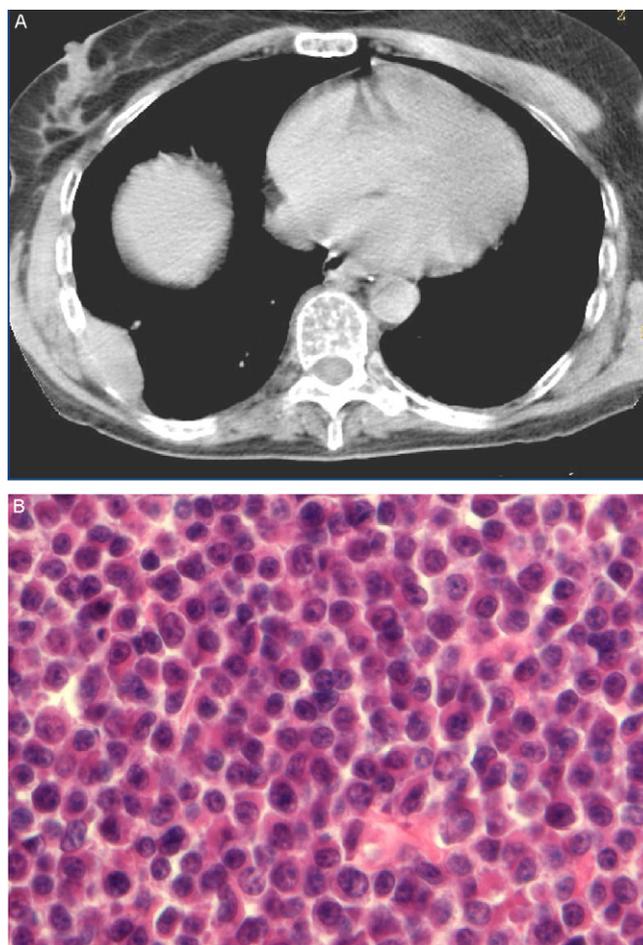
<sup>a</sup> Chylothorax possible en cas de compression ganglionnaire du canal thoracique.

<sup>b</sup> Lésion nodulaire endobronchique exceptionnelle.

<sup>c</sup> Présence non exceptionnelle de granulomes.



**Figure 2.** Infiltration bronchique dans le cadre d'une leucémie lymphoïde chronique. A. Aspect anatomopathologique d'une biopsie bronchique : le chorion est le siège d'un infiltrat lymphoïde très dense (HES  $\times 100$ ) (document docteur V. Meignin). B. Aspect tomographique avant traitement montrant un épaississement de la paroi bronchique et une dilatation des bronches lobaires moyennes et linguaires. C. Aspect tomographique après traitement montrant la disparition de l'épaississement péricbronchique.



**Figure 3.** Plasmocytome pleural. A. Aspect tomographique, en fenêtre médiastinale, d'un plasmocytome pleural droit (document docteur O. Matthieu). B. Analyse anatomopathologique d'une biopsie sous scanner (HES  $\times 400$ ) montrant un tapis de plasmocytes (document docteur V. Meignin).

Le poumon et la plèvre constituent un site extranodal de syndrome de Richter. Dans une série de 39 cas de syndrome de Richter, une atteinte pleurale ou pulmonaire concernait 13% des patients [35]. L'apparition subaiguë d'un épanchement pleural, d'infiltrats péricbronchiques ou péricavasculaires pulmonaires ou, plus rarement, de lésions endobronchiques, de même que l'augmentation rapide de la taille d'une adénopathie médiastinale, associés à des signes généraux tels qu'une altération de l'état général ou des sueurs nocturnes, doivent faire craindre un syndrome de Richter [36,37]. Compte tenu de l'impact thérapeutique et pronostic de ce diagnostic, une confirmation histologique s'impose et nécessite le plus souvent un prélèvement chirurgical même si les biopsies pulmonaires transbronchiques ou percutanées guidées par tomodensitométrie pourraient permettre, dans certains cas, une analyse cytologique fiable. Dans les rares formes endobronchiques, les biopsies bronchiques réalisées pendant l'endoscopie permettent le diagnostic [21,37]. Celui-ci repose sur la mise en évidence d'éléments lymphoïdes malins de grande taille sur les prélèvements cytologiques ou histologiques.

- La LLC, la plus fréquente des leucémies de l'adulte, est une prolifération monoclonale lymphocytaire caractérisée par une infiltration médullaire, sanguine et souvent ganglionnaire de petits lymphocytes matures de phénotype CD19 et CD5.
- Elle se manifeste par une hyperlymphocytose sanguine persistante, une splénomégalie et des cytopénies auto-immunes.
- Il existe des formes cliniques particulières comme le lymphome lymphocytaire, caractérisé par un syndrome tumoral sans hyperlymphocytose sanguine ou la leucémie prolymphocytaire.
- La prise en charge thérapeutique peut se limiter à une simple surveillance pendant de nombreuses années ou nécessiter des traitements lourds visant la rémission complète.
- Les atteintes thoraciques spécifiques de LLC sont des adénopathies médiastinales ou une atteinte pleurale ou, plus rarement, une obstruction des voies aériennes ou une infiltration du parenchyme pulmonaire.
- Une toux est évocatrice d'une obstruction des voies aériennes.
- Sur le plan pulmonaire, la LLC se caractérise par une distribution lésionnelle lymphatique, qui constitue en histologie et un infiltrat dense de lymphocytes de petite taille associés à des lésions granulomateuses avec ou sans nécrose éosinophile, en l'absence d'agent infectieux.

- Le syndrome de Richter est la transformation d'une prolifération lymphoïde de bas grade de malignité en lymphome de haut grade.
- Ses facteurs de risque comportent les caractéristiques cytogénétiques de la LLC (comme l'expression de CD38, l'absence de la délétion 13q14), le profil d'expression des chaînes lourdes d'immunoglobulines et la taille des adénopathies (> 3 cm).
- Un épanchement pleural, des infiltrats péribronchiques ou périvasculaires pulmonaires, des lésions endobronchiques ou l'augmentation rapide de la taille d'une adénopathie médiastinale associés à des signes généraux doivent faire craindre un syndrome de Richter.
- Une confirmation histologique est impérative.

### Les néoplasies secondaires

Une incidence élevée de néoplasies secondaires, notamment pulmonaire, est décrite en cas de LLC, indépendamment des traitements cytotoxiques reçus [38,39]. Récemment, sur une large étude comptant 2028 patients ayant une LLC, 324 (16%) avaient un antécédent néoplasique et 227 (11,2%) développaient un autre cancer au cours de leur maladie [40] avec un suivi médian de quatre ans (0–20,5 ans). Un

total de 625 cancers a été observé chez 551 patients de cette population de LLC incluant des cancers de la peau (30%), de la prostate (13%), du sein (9%), des mélanomes (8%), des lymphomes (8%), des cancers digestifs (9%), des cancers du poumon (6%) et d'autres cancers (17%). Ces chiffres permettent de conclure à une augmentation du risque de second cancer de 2,2 fois celui de la population générale. Cette population de LLC ayant un second cancer aurait une moins bonne réponse au traitement de la LLC, avec 86% de répondeurs dans ce groupe contre 92% chez les patients ayant uniquement une LLC ( $p=0,04$ ). La survie à cinq ans est respectivement de 70 et 82% ( $p<0,001$ ) dans ces deux groupes. Les paramètres associés au risque de seconde néoplasie sont, dans cette étude, l'âge, le sexe masculin, le taux élevé de  $\beta 2$ -microglobuline, les LDH et la créatinine. La nature du traitement ne semble pas avoir d'influence sur la survenue d'un second cancer [40].

Si on s'intéresse plus particulièrement aux cancers bronchiques, une étude comportant une population de 16 367 patients ayant une LLC a montré que le risque relatif de cancers bronchiques était de 1,66 pour les deux sexes [39]. Ce risque était comparable chez les patients traités ou non traités pour la LLC. L'augmentation de l'incidence de ces néoplasies bronchiques secondaires pourrait être expliquée par un suivi médical systématique régulier mais l'hypothèse d'une prédisposition génétique est avancée [41]. Ainsi, neuf des 14 cancers bronchiques observés chez des malades non fumeurs ayant une LLC avaient une surexpression du gène *HER-2/neu*, impliqué dans la carcinogenèse bronchique [41].

- La LLC se complique souvent de néoplasies secondaires.
- En présence d'un second cancer, le traitement de la LLC est moins efficace.
- Les facteurs de risque de second cancer sont l'âge, le sexe masculin, le taux élevé de  $\beta 2$ -microglobuline, les LDH et la créatinine.

### La leucémie à tricholeucocytes

La leucémie à tricholeucocytes est un syndrome lymphoprolifératif B chronique rare (0,33 cas sur 100 000 par an aux États-Unis) d'installation insidieuse et d'évolution lente, qui concerne surtout les hommes à partir de 50 ans [42,43]. Le sexe ratio homme/femme est de 4:1 [42]. Le frottis sanguin permet d'observer des cellules lymphoïdes atypiques caractérisées par un noyau souvent excentré, sans nucléole avec un réseau de chromatine fine et un cytoplasme étendu irrégulièrement basophile présentant parfois des projections donnant à ces cellules leur aspect chevelu. On observe le plus souvent une splénomégalie dans un contexte de pancytopenie variable avec une profonde et constante monocytopenie. Des désordres immunitaires sont fréquemment associés. L'évolution est la plupart du temps indolente, mais les complications secondaires à la neutropénie et à la monocytopenie font le pronostic de la maladie. En effet, les infections notamment pulmonaires à pyogènes et plus particulièrement à légionnelles et à mycobactéries

(entre autres atypiques) émaillent l'histoire de ces patients [44]. Le traitement repose sur l'interféron-alpha et les analogues des purines (cladribine et pentostatin). Les formes réfractaires peuvent faire l'objet d'un traitement par anticorps monoclonaux anti-CD20. La survie à long terme est de 80–85 % à dix ans [43].

Les atteintes extranodales sont rares et concernent essentiellement la peau [45]. Les localisations pulmonaires spécifiques sont exceptionnelles [45–47]. Les données autopsiques d'une série de 22 cas de leucémie à tricholeucocytes montrent que dans les 15 cas avec infiltration leucémique pulmonaire, 13 avaient une infection documentée [48]. La coexistence d'une infection pulmonaire et d'une infiltration leucémique pulmonaire est également soulignée par Roth et al. qui rapportent un cas d'infiltration pulmonaire leucémique à type de condensation parenchymateuse lobaire persistante malgré le traitement du sepsis initial mais résolutive sous cladribine [47]. L'hypothèse d'un tropisme pulmonaire leucémique favorisé par l'infection a été avancée [47,48].

Des atteintes pleurales spécifiques rares mais de mauvais pronostic sont rapportées [7].

Enfin, comme pour les autres hémopathies lymphoïdes chroniques, un risque accru de lésion néoplasique est décrit chez ces patients [49].

- La leucémie à tricholeucocytes est un syndrome lymphoprolifératif B chronique rare d'installation insidieuse et d'évolution lente.
- On observe le plus souvent une splénomégalie, une pancytopenie variable, des cellules lymphoïdes atypiques au frottis sanguin, des désordres immunitaires, une monocytopenie, des atteintes pleurales spécifiques rares mais de mauvais pronostic et une majoration du risque néoplasique.
- Le pronostic est dominé par les infections.
- Le traitement repose sur l'interféron-alpha et les analogues des purines et dans les cas réfractaires les anticorps monoclonaux anti-CD20.

## Les proliférations plasmocytaires malignes

### Le myélome

Le myélome est une prolifération plasmocytaire maligne monoclonale médullaire responsable de la production d'une immunoglobuline complète ou incomplète (myélome à chaînes légères) sécrétée ou non (myélome non sécrétant). L'incidence de cette maladie, qui touche essentiellement les sexagénaires, est estimée dans les pays occidentaux à 7,2 nouveaux cas par an pour 100 000 habitants [50]. Malgré les progrès réalisés ces 30 dernières années, la médiane de survie reste faible : de quatre ans.

Les douleurs osseuses constituent la principale symptomatologie clinique. L'anémie, l'hypercalcémie et l'insuffisance rénale sont avec le taux d'immunoglobuline monoclonale les paramètres biologiques majeurs de la maladie. L'amylose immunoglobulinique ou amylose AL (pour *amyloid light chains*) est liée au dépôt de chaînes

légères produites par les plasmocytes anormaux. Elle complique 10% des cas de myélome, pour la plupart de stade I et est susceptible de s'accompagner de manifestations respiratoires qui ont fait l'objet d'une récente mise au point dans la revue des maladies respiratoires [2].

Comme au cours de toute hémopathie, le suivi d'un patient pris en charge pour un myélome est fréquemment émaillé de manifestations respiratoires. Les pneumopathies infectieuses sont fréquentes dans l'évolution de la maladie. Elles impliquent essentiellement les germes encapsulés en raison du déficit de l'immunité humorale qui caractérise le myélome. De plus, les atteintes osseuses vertébrales et costales peuvent être responsables d'un défaut de clairance mucociliaire par atelectasies passives favorisant également les infections respiratoires [51].

Parmi les manifestations pulmonaires non infectieuses et non spécifiques, il faut évoquer les œdèmes pulmonaires liés à une éventuelle amylose cardiaque ou rénale mais aussi plus fréquemment la maladie thromboembolique favorisée non seulement par la maladie tumorale évolutive mais aussi par les traitements administrés [52,53].

Les manifestations pulmonaires spécifiques observées dans un contexte de myélome sont rares mais diverses. Il faut tout d'abord signaler la possibilité d'un trouble ventilatoire restrictif secondaire à des atteintes osseuses tumorales vertébrales et costales. Les atteintes spécifiques intrathoraciques quant à elles, relèvent soit d'infiltrations plasmocytaires parenchymateuses, médiastinales ou pleurales, soit d'affections pulmonaires liées à des dépôts de substance anormale. Sont compris dans cette dernière catégorie, l'amylose systémique, les dépôts localisés au poumon comme les amyloses trachéobronchiques et la maladie des dépôts de chaînes légères kappa [2]. Ainsi, Kintzer et al. décrivent dans une série de la Mayo Clinic comptant 958 malades ayant un myélome, une atteinte pariétale osseuse thoracique (lyse costale ou vertébrale) dans 28% des cas, des infiltrats pulmonaires dans 10% des cas, impliquant un processus infectieux pour la majorité d'entre eux [54]. Une pleurésie était notée chez 6% des patients et un plasmocytome extramédullaire chez 11 malades (1%) [54].

- Le myélome est une prolifération plasmocytaire maligne monoclonale.
- Il peut se manifester par des douleurs osseuses, une anémie, une hypercalcémie, une insuffisance rénale et la présence d'une immunoglobuline monoclonale.
- Les complications respiratoires sont le plus souvent d'ordre infectieux et thromboembolique.
- Les atteintes spécifiques intrathoraciques relèvent d'infiltrations plasmocytaires parenchymateuses ou de dépôts de substance anormale.

### Plasmocytome pulmonaire et épanchement pleural plasmocytaire

Le plasmocytome est caractérisé par une prolifération plasmocytaire monoclonale médullaire ou extramédullaire localisée. Ces lésions peuvent être isolées (solitaires) ou multiples. Elles peuvent sécréter une immunoglobu-

line monoclonale entière ou bien seulement des chaînes légères. Il existe également des formes non sécrétantes. Rarement primitives, ces tumeurs plasmocytaires, voire « plasmoblastiques », sont le plus souvent associées à un myélome [55]. Bien qu'elles surviennent fréquemment dans un contexte de maladie rapidement évolutive, de pronostic défavorable [56], le plus souvent d'un myélome à IgA [57], elles peuvent révéler le myélome. Elles constituent 4 à 6 % des dyscrasies plasmocytaires [54,58] et siègent préférentiellement sur les voies aérodigestives supérieures [59,60].

Certaines tumeurs plasmocytaires peuvent se développer en endobronchique [61]. Les localisations intrapulmonaires sont quant à elles très rares [62,63]. Elles peuvent alors être responsables d'une défaillance respiratoire aiguë sévère [64]. Les aspects radiologiques sont celui d'une masse pulmonaire, de nodules pulmonaires, d'un syndrome réticulonodulaire ou encore d'une masse médiastinale [58–60]. La présentation clinique la plus fréquente est celle de masses plasmocytaires pariétales ou costales avec développement intrathoracique par contiguïté ou avec épanchement pleural spécifique (Fig. 3 A, B) [57]. Parmi les épanchements pleuraux observés chez 6 % des patients ayant un myélome, les pleurésies plasmocytaires constituent moins de 1 % des cas [54,57]. Le liquide pleural est alors d'aspect séreux ou sérosanguinant. Il s'agit d'un exsudat contenant des plasmocytes dystrophiques en cytologie [65].

Le diagnostic cytologique est un moyen séduisant, peu invasif, qui peut suffire à l'instauration d'une thérapeutique adaptée. Cependant, il peut être difficile dans certains cas, comme le décrivent Lacaze et al. dans un cas clinique rapportant une masse intraparenchymateuse isolée, nécrotique en cytologie sur la ponction transpariétale et dont le diagnostic a été porté par l'analyse histologique de la pièce opératoire [66]. Avant toute décision thérapeutique, un bilan d'extension minutieux est nécessaire à la recherche d'un myélome multiple et d'autres lésions plasmocytaires. Elle comprend donc une recherche de gammopathie monoclonale ainsi qu'une exploration médullaire par myélogramme et une imagerie avec une IRM rachidienne, des radiographies des os longs et plats. Le TEP-scanner peut parfois être très informatif et montrer des lésions plasmocytaires hyperfixantes [67].

La prise en charge des plasmocytomes multiples est similaire à celle du myélome et impose un traitement systémique. Il n'y a pas de rationnel justifiant une exérèse chirurgicale. En revanche, la radiosensibilité des masses plasmocytaires devrait faire discuter une radiothérapie. En ce qui concerne les plasmocytomes isolés, l'exérèse chirurgicale carcinologique (lobectomie—curage) reste le traitement de choix dans les formes intraparenchymateuses chez les patients opérables [63,66]. Le recours à la radiothérapie conformationnelle visant à préserver au mieux le parenchyme pulmonaire adjacent est à discuter dans les autres cas.

### Macroglobulinémie de Waldenström

La maladie de Waldenström est caractérisée par une prolifération lymphoplasmocytaire responsable de la production d'une IgM monoclonale. Elle constitue une hémopathie lymphoïde B de bas grade à rapprocher plutôt de la LLC que du myélome. L'incidence de cette hémopathie, qui concerne

- Le plasmocytome est une prolifération plasmocytaire monoclonale médullaire ou extramédullaire localisée qui peut sécréter une immunoglobuline monoclonale entière ou seulement des chaînes légères.
- Il accompagne souvent un myélome.
- Certaines tumeurs plasmocytaires peuvent se développer en endobronchique ou beaucoup plus rarement en intrapulmonaire.
- Le diagnostic est clinique, radiologique ou, mieux, cytologique.
- Il faut effectuer un bilan d'extension à la recherche d'un myélome multiple et d'autres lésions plasmocytaires.
- Le traitement des plasmocytomes multiples est systémique, similaire à celle du myélome.
- L'exérèse chirurgicale n'est indiquée que dans les plasmocytomes isolés mais les masses plasmocytaires sont radiosensibles, d'où l'intérêt de la radiothérapie.

essentiellement les sexagénaires, est estimée respectivement à deux et 4,2 cas par million par an chez la femme et chez l'homme [68]. Le tableau clinique de la macroglobulinémie de Waldenström associe classiquement un syndrome tumoral ganglionnaire et/ou hépatosplénique, des cytopénies par infiltration médullaire, des signes d'hyperviscosité sanguine, des manifestations auto-immunes en rapport avec la paraprotéine ou encore une amylose [69].

Les atteintes pulmonaires non infectieuses et non spécifiques doivent faire discuter une hémorragie intra-alvéolaire liée à une cryoglobulinémie en rapport avec l'IgM monoclonale, un œdème pulmonaire en rapport avec un syndrome d'hyperviscosité ou une amylose avec atteinte cardiaque. Cette amylose peut être immunoglobulinique ou bien de type AA secondaire à un syndrome inflammatoire chronique satellite de la macroglobulinémie [69]. Un risque accru de néoplasie secondaire est également observé au cours de cette hémopathie, incitant d'autant plus à la réalisation d'explorations invasives à visée diagnostique.

Les atteintes spécifiques extranodales sont rares au cours de la maladie de Waldenström et le poumon est concerné dans 3–5 % des cas seulement [68,70,71]. Les atteintes décrites comportent des opacités parenchymateuses à type de syndrome réticulo-micronodulaire diffus par infiltration lymphoplasmocytaire, des masses pulmonaires et des pleurésies très souvent unilatérales parfois isolées [70]. Des cas de pneumopathie interstitielle lymphoïde sont également décrits [70]. Des cas de syndrome de Richter avec atteinte extranodale pulmonaire sont décrits dans l'évolution de la maladie [72].

La maladie de Waldenström pourrait également se manifester par une masse pulmonaire primitive, caractérisée par une très faible voire une absence d'infiltration médullaire [73]. L'hypothèse d'une sécrétion locale pulmonaire de l'IgM est avancée dans ces cas là. L'isotype kappa ou lambda des chaînes légères ne semble pas être associé à une présentation radiologique ou clinique particulière.

La mise en évidence histologique de l'infiltrat lymphoplasmocytaire est essentielle pour le diagnostic positif de cette atteinte spécifique. La difficulté est d'écarter les diagnostics différentiels que constituent le lymphome de MALT, le lymphome de la zone marginale. Ces entités ont, en effet, des similitudes avec une histoire clinique indolente, un phénotype cellulaire postgerminatif constitué de petits lymphocytes matures CD19+, CD20+, CD22+, CD5–, CD10– et CD23– et une densité variable de cellules lymphoplasmocytaires et plasmocytaires. Les prélèvements transthoraciques et perendoscopiques incluant le LBA, les biopsies bronchiques et les biopsies transbronchiques peuvent être contributifs pour les diagnostics différentiels et le diagnostic positif [73]. La biologie moléculaire peut aider à distinguer ces différentes entités, dont on sait néanmoins qu'elles peuvent s'observer chez le même patient au cours de l'évolution de sa maladie [73]. Le diagnostic différentiel avec un lymphome à grandes cellules est plus aisé, puisque ses caractéristiques histologiques et phénotypiques sont plus clairement discernables [72].

L'électrophorèse des protides présents dans un liquide pleural pourrait permettre d'orienter le diagnostic vers une pleurésie spécifique, sous réserve de l'absence de contamination sanguine. Enfin, la réponse au traitement de ces formes extranodales semble comparable sans incidence pronostique sur l'évolution de la maladie.

- La maladie de Waldenström est une prolifération lymphoplasmocytaire responsable de la production d'une IgM monoclonale.
- Elle constitue une hémopathie lymphoïde B de bas grade.
- Les atteintes pulmonaires non infectieuses et non spécifiques doivent faire discuter une hémorragie intra-alvéolaire liée à une cryoglobulinémie en rapport avec l'IgM monoclonale, un œdème pulmonaire en rapport avec un syndrome d'hyperviscosité ou une amylose avec atteinte cardiaque.
- Il existe un risque de néoplasie secondaire.
- Les atteintes pulmonaires comportent des opacités parenchymateuses à type de syndrome réticulo-micronodulaire diffus par infiltration lymphoplasmocytaire, des masses pulmonaires et des pleurésies très souvent unilatérales.
- On a également décrit des cas de pneumopathie interstitielle lymphoïde et des cas de syndrome de Richter avec atteinte extranodale pulmonaire.
- La mise en évidence histologique de l'infiltrat lymphoplasmocytaire est essentielle au diagnostic.

### Le syndrome de POEMS

Cet acronyme reprend les signes clinicobiologiques du syndrome qui associe une polyneuropathie, une organomégalie, une endocrinopathie, un composant monoclonal circulant constamment d'isotype lambda et des manifestations cutanées (*skin changes*) [74]. La physiopathogénie de ce syndrome implique des anomalies vasculaires au cours

desquelles les facteurs de croissance endothéliaux tels que le VEGF jouent un rôle majeur [75].

La présentation clinique est celle d'une neuropathie périphérique sensitive ou sensitivomotrice avec œdèmes périphériques chez un patient ayant des lésions cutanées à type d'angiomes stellaires et de télangiectasies. Des adénopathies périphériques peuvent s'ajouter à une hépatosplénomégalie et à la présence d'adénopathies profondes. Le fond d'œil peut permettre de mettre en évidence un œdème papillaire très évocateur. Les endocrinopathies décrites sont multiples. Le traitement vise à faire disparaître le pic monoclonal et implique dans la mesure du possible une intensification thérapeutique avec autogreffe de cellules souches périphériques.

Quelques manifestations pulmonaires associées à ce syndrome ont été décrites. Une équipe de la Mayo Clinic a récemment rapporté les manifestations respiratoires observées au cours du POEMS dans une large série rétrospective de 137 patients dont l'âge médian était de 51 ans (20–83 ans) et dont le tiers était des femmes. Parmi ces patients, 38 (28 %) ont développé des symptômes respiratoires dans les deux premières années de la maladie. Les principales atteintes thoraciques sont une hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) et un syndrome restrictif liée à une dysfonction diaphragmatique par atteinte phrénique, musculaire ou pleurale [74].

Rapportée chez près de 25 % des patients [76–81], l'HTAP constitue une problématique majeure chez ces patients. Dans la série de la Mayo Clinic, une échographie cardiaque réalisée chez 25 patients révélait une hypertension pulmonaire chez 12 malades [74]. Il n'y avait pas de différence démographique ou phénotypique pouvant caractériser les patients avec HTAP. De façon surprenante, aucune corrélation entre la survie et le niveau de résistance des vaisseaux pulmonaires n'était établie. L'incrimination du virus HHV8 a été avancée dans la physiopathogénie de cette HTAP [82]. L'évolution après traitement de la maladie n'est pas précisée.

La neuropathie peut être responsable d'une atteinte phrénique avec paralysie diaphragmatique à l'origine d'un trouble ventilatoire restrictif parfois extrêmement sévère. La présence dans certains cas d'atélectasies passives était rapportée à la dysfonction diaphragmatique. L'atteinte musculaire respiratoire a un impact certain sur l'évolution des patients puisque, dans l'étude de Allam et al., la médiane de survie qui était de 139 mois sans cette atteinte passait à 89 mois avec cette atteinte ( $p < 0,05$ ) [74].

Enfin, les pleurésies transsudatives observées dans ce contexte peuvent faire partie du syndrome œdémateux qui caractérise ce syndrome.

### Conclusion

Comme de nombreuses maladies hématologiques, les hémopathies lymphoïdes et lymphoplasmocytaires peuvent se présenter avec des manifestations pleuropulmonaires spécifiques variées. Si ces atteintes pulmonaires sont mieux connues au cours des lymphomes, elles doivent pouvoir être diagnostiquées au cours des autres hémopathies.

- Le syndrome de POEMS reprend les signes clinicobiologiques du syndrome qui associe une polyneuropathie, une organomégalie, une endocrinopathie, un composant monoclonal circulant constamment d'isotype lambda et des manifestations cutanées.
- Les facteurs de croissance endothéliaux tels que le VEGF jouent un rôle majeur dans la genèse de ce syndrome.
- Il se manifeste par une neuropathie périphérique sensitive ou sensitivomotrice, des œdèmes périphériques, des angiomes stellaires et des téléangiectasies, un œdème papillaire très évocateur au fond d'œil, des adénopathies avec une hépatosplénomégalie et de multiples endocrinopathies.
- Sur le plan pulmonaire, une HTAP et un syndrome restrictif lié à une dysfonction diaphragmatique par atteinte phrénique, musculaire ou pleurale sont possibles.
- La neuropathie peut être responsable d'une atteinte phrénique avec paralysie diaphragmatique.

## Conflit d'intérêt

Les auteurs ont déclaré n'avoir aucun conflit d'intérêt.

### POINTS ESSENTIELS

- Les hémopathies lymphoïdes ont un tropisme pulmonaire particulier, possiblement en partie lié à l'important réseau lymphatique du poumon.
- Au cours de toute hémopathie, les manifestations pulmonaires doivent faire envisager en premier lieu une cause infectieuse, puis une origine non infectieuse (hémorragie intra-alvéolaire, œdème pulmonaire ou maladie thromboembolique).

## Références

- [1] Cracco C, Divine M, Maitre B. Thoracic involvement in Hodgkin's lymphoma. *Rev Mal Respir* 2007;24:999–1012.
- [2] Cordier JF. Pulmonary amyloidosis and non-amyloid immunoglobulin deposits. *Rev Mal Respir* 2008;25:743–65.
- [3] Dhedin N, Rivaud E, Philippe B, Scherrer A, Longchamp E, Honderlick P, et al. Management of the pulmonary complications of hematological malignancy. *Rev Mal Respir* 2007;24:145–54.
- [4] Copelan EA, McGuire EA. The biology and treatment of acute lymphoblastic leukemia in adults. *Blood* 1995;85:1151–68.
- [5] Steinherz PG. Acute lymphoblastic leukemia of childhood. *Hematol Oncol Clin North Am* 1987;1:549–66.
- [6] Okada F, Ando Y, Kondo Y, Matsumoto S, Maeda T, Mori H. Thoracic ct findings of adult t-cell leukemia or lymphoma. *AJR Am J Roentgenol* 2004;182:761–7.
- [7] Alexandrakis MG, Passam FH, Kyriakou DS, Bouros D. Pleural effusions in hematologic malignancies. *Chest* 2004;125:1546–55.
- [8] Dix DB, Anderson RA, McFadden DE, Wadsworth LD. Pleural relapse during hematopoietic remission in childhood acute lymphoblastic leukemia. *J Pediatr Hematol Oncol* 1997;19:470–2.
- [9] Abbott BL. Chronic lymphocytic leukemia: recent advances in diagnosis and treatment. *Oncologist* 2006;11:21–30.
- [10] Valbuena JR, Herling M, Admirand JH, Padula A, Jones D, Medeiros LJ. T-cell prolymphocytic leukemia involving extramedullary sites. *Am J Clin Pathol* 2005;123:456–64.
- [11] Mavromatis BH, Cheson BD. Novel therapies for chronic lymphocytic leukemia. *Blood Rev* 2004;18:137–48.
- [12] Moreton P, Kennedy B, Lucas G, Leach M, Rassam SM, Haynes A, et al. Eradication of minimal residual disease in b-cell chronic lymphocytic leukemia after alemtuzumab therapy is associated with prolonged survival. *J Clin Oncol* 2005;23:2971–9 [Epub 2005].
- [13] Robak T. Monoclonal antibodies in the treatment of chronic lymphoid leukemias. *Leuk Lymphoma* 2004;45:205–19.
- [14] Ahmed S, Siddiqui AK, Rossoff L, Sison CP, Rai KR. Pulmonary complications in chronic lymphocytic leukemia. *Cancer* 2003;98:1912–7.
- [15] Morrison VA. The infectious complications of chronic lymphocytic leukemia. *Semin Oncol* 1998;25:98–106.
- [16] Morrison VA, Rai KR, Peterson BL, Kolitz JE, Elias L, Appelbaum FR, et al., Intergroup study cancer and leukemia group b 9011. Impact of therapy with chlorambucil, fludarabine, or fludarabine plus chlorambucil on infections in patients with chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol* 2001;19:3611–21.
- [17] Tsiodras S, Samonis G, Keating MJ, Kontoyiannis DP. Infection and immunity in chronic lymphocytic leukemia. *Mayo Clin Proc* 2000;75:1039–54.
- [18] Green RA, Nichols N. Pulmonary involvement in leukemia. *Am Rev Respir Dis* 1959;80:833–44.
- [19] Barcos M, Lane W, Gomez GA, Han T, Freeman A, Preisler H, et al. An autopsy study of 1206 acute and chronic leukemias (1958 to 1982). *Cancer* 1987;60:827–37.
- [20] Hansen. Chronic lymphocytic leukaemia. Clinical studies based on 189 cases followed for a long time. *Scand J Haematol Suppl* 1973;18:3–286.
- [21] Chernoff A, Rymuza J, Lippmann ML. Endobronchial lymphocytic infiltration. Unusual manifestation of chronic lymphocytic leukemia. *Am J Med* 1984;77:755–9.
- [22] Doerr CH, Staats BA, Markovic SN. Chylothorax in chronic lymphocytic leukemia patient. *Am J Hematol* 2002;70:237–40.
- [23] Swerdlow SH, Zellner DC, Hurtubise PE, Kennealy J. Pleural involvement in b-cell chronic lymphocytic leukemia associated with a t-cell-rich "Reactive" Pleural effusion. *Am Rev Respir Dis* 1986;134:172–4.
- [24] Szalay F, Szathmari M, Paloczi K, Foldi J, Demeter J. Immunologic and molecular biologic characterization of pleural involvement in a case of t-chronic lymphocytic leukemia. *Chest* 1994;106:1283–5.
- [25] Atanackovic D, Block A, de Weerth A, Faltz C, Hossfeld DK, Hegewisch-Becker S. Characterization of effusion-infiltrating t cells: benign versus malignant effusions. *Clin Cancer Res* 2004;10:2600–8.
- [26] Rolla G, Bucca C, Chiampo F, Brussino L, Scappaticci E, Stacchini A, et al. Respiratory symptoms, lung function tests, airway responsiveness, and bronchoalveolar lymphocyte subsets in b-chronic lymphocytic leukemia. *Lung* 1993;171:265–75.
- [27] Heyneman LE, Johkoh T, Ward S, Honda O, Yoshida S, Muller NL. Pulmonary leukemic infiltrates: high-resolution ct findings in 10 patients. *AJR Am J Roentgenol* 2000;174:517–21.
- [28] Palosaari DE, Colby TV. Bronchiolocentric chronic lymphocytic leukemia. *Cancer* 1986;58:1695–8.

- [29] Trisolini R, Lazzari Agli L, Poletti V. Bronchiolocentric pulmonary involvement due to chronic lymphocytic leukemia. *Haematologica* 2000;85:1097.
- [30] Berkman N, Polliack A, Breuer R, Okon E, Kramer M. Pulmonary involvement as the major manifestation of chronic lymphocytic leukemia. *Leuk Lymphoma* 1992;8:495–9.
- [31] Rollins SD, Colby TV. Lung biopsy in chronic lymphocytic leukemia. *Arch Pathol Lab Med* 1988;112:607–11.
- [32] Martinez-Gallo M, Puy C, Ruiz-Hernandez R, Rodriguez-Arias JM, Bofill M, Nomdedeu JF, et al. Severe and recurrent episodes of bronchiolitis obliterans organising pneumonia associated with indolent cd4+ cd8+ t-cell leukaemia. *Eur Respir J* 2008;31:1368–72.
- [33] Vaiman E, Odeh M, Attias D, Ben-Arie Y, Oliven A. T-cell chronic lymphocytic leukaemia with pulmonary involvement and relapsing boop. *Eur Respir J* 1999;14:471–4.
- [34] Rossi D, Cerri M, Capello D, Deambrogi C, Rossi FM, Zucchetto A, et al. Biological and clinical risk factors of chronic lymphocytic leukaemia transformation to richter syndrome. *Br J Haematol* 2008.
- [35] Robertson LE, Pugh W, O'Brien S, Kantarjian H, Hirsch-Ginsberg C, Cork A, et al. Richter's syndrome: a report on 39 patients. *J Clin Oncol* 1993;11:1985–9.
- [36] Snyder LS, Cherwitz DL, Dykoski RK, Rice KL. Endobronchial richter's syndrome. A rare manifestation of chronic lymphocytic leukemia. *Am Rev Respir Dis* 1988;138:980–3.
- [37] Milkowski DA, Worley BD, Morris MJ. Richter's transformation presenting as an obstructing endobronchial lesion. *Chest* 1999;116:832–5.
- [38] Amadori D, Ronconi S. Secondary lung tumors in hematological patients. *Semin Respir Crit Care Med* 2005;26:520–6.
- [39] Hisada M, Biggar RJ, Greene MH, Fraumeni Jr JF, Travis LB. Solid tumors after chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2001;98:1979–81.
- [40] Tsimberidou AM, Wen S, McLaughlin P, O'Brien S, Wierda WG, Lerner S, et al. Other malignancies in chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma. *J Clin Oncol* 2009;27:904–10.
- [41] Potti A, Ganti AK, Koch M, Mehdi SA, Levitt R. Identification of *her-2/neu* overexpression and the clinical course of lung carcinoma in non-smokers with chronic lymphocytic leukemia. *Lung Cancer* 2001;34:227–32.
- [42] Morton LM, Wang SS, Devesa SS, Hartge P, Weisenburger DD, Linet MS. Lymphoma incidence patterns by who subtype in the united states, 1992–2001. *Blood* 2006;107:265–76.
- [43] Tiacci E, Liso A, Piris M, Falini B. Evolving concepts in the pathogenesis of hairy-cell leukaemia. *Nat Rev Cancer* 2006;6:437–48.
- [44] Rose C, Auxenfans E, Noel MP, Mahieu M, Demory JL, Croxo C, et al. Tuberculosis, mycobacterium infection and hairy cell leukemia. *Presse Med* 1997;26:110–4.
- [45] Huhn D, Oertel J, Serke S, Kaiser D, Schmitt-Graff A, Stein H. Tumorous manifestation of hairy cell leukemia after long-term treatment with interferon alpha. *Ann Hematol* 1995;70:103–5.
- [46] Raffi F, Magadur G, Fiche M, Merrien D, Barrier JH, Grolleau JY. Pleural involvement in hairy cell leukemia response to recombinant interferon-alpha. *Chest* 1990;98:1544.
- [47] Roth S, Pulcini C, Vandenbos F, Bernard E, Dellamonica P, Kaphan R, et al. Pulmonary localization of hairy cell leukemia. *Rev Med Interne* 2002;23:870–2.
- [48] Vardiman JW, Golomb HM. Autopsy findings in hairy cell leukemia. *Semin Oncol* 1984;11:370–80.
- [49] Hisada M, Chen BE, Jaffe ES, Travis LB. Second cancer incidence and cause-specific mortality among 3104 patients with hairy cell leukemia: a population-based study. *J Natl Cancer Inst* 2007;99:215–22.
- [50] Kristinsson SY, Landgren O, Dickman PW, Derolf AR, Bjorkholm M. Patterns of survival in multiple myeloma: a population-based study of patients diagnosed in sweden from 1973 to 2003. *J Clin Oncol* 2007;25:1993–9.
- [51] Singh SLA, Khan BA, Khan AK, Wani MM. Shortness of breath and diffuse chest pain. *Postgrad Med J* 2000;76:721–31.
- [52] Osman K, Comenzo R, Rajkumar SV. Deep venous thrombosis and thalidomide therapy for multiple myeloma. *N Engl J Med* 2001;344:1951–2.
- [53] Rajkumar SV, Blood E. Lenalidomide and venous thrombosis in multiple myeloma. *N Engl J Med* 2006;354:2079–80.
- [54] Kintzer Jr JS, Rosnow EC, Kyle RA. Thoracic and pulmonary abnormalities in multiple myeloma. A review of 958 cases. *Arch Intern Med* 1978;138:727–30.
- [55] Kapadia. Multiple myeloma: a clinicopathologic study of 62 consecutively autopsied cases. *Medicine (Baltimore)* 1980;59:380–92.
- [56] Oymak FS, Karaman A, Soyuer I, Karaman H, Gulmez I, Demir R, et al. Pulmonary and chest wall involvement in multiple myeloma. *Tuberk Toraks* 2003;51:27–32.
- [57] Rodriguez JN, Pereira A, Martinez JC, Conde JEP. Pleural effusion in multiple myeloma. *Chest* 1994;105:622–4.
- [58] Pacheco A, Perpina A, Escribano L, Sanz ICB. Pleural effusion as first sign of extramedullary plasmacytoma. *Chest* 1992;102:296–7.
- [59] Mouloupoulos LA, Granfield CA, Dimopoulos MA, Kim EE, Alexanian RHLL. Extramedullary multiple myeloma: imaging features. *AJR Am J Roentgenol* 1993;161:1083–7.
- [60] Shin MS, Carcelen MF, Ho KJ. Diverse roentgenographic manifestations of the rare pulmonary involvement in myeloma. *Chest* 1992;102:946–8.
- [61] Brackett LE, Myers JRCBS. Laser treatment of endobronchial extramedullary plasmacytoma. *Chest* 1994;106:1276–7.
- [62] Etienne G, Grenouillet M, Ghiringhelli C, Vatan R, Lazaro E, Germain P, et al. Pulmonary plasmacytoma: about two new cases and review of the literature. *Rev Med Interne* 2004;25:591–5.
- [63] Joseph G, Korfhage PML. Primary pulmonary plasmacytoma. *Cancer* 1993;71:721–4.
- [64] Marmor DB, Farber JL, Gottlieb JE. Acute respiratory distress syndrome due to pulmonary involvement by neoplastic plasma cells in multiple myeloma. *Thorax* 2006;61:455–6.
- [65] Cabrera AKJ. Bilateral pleural masses and shortness of breath associated with multiple myeloma. *Chest* 1997;111:1750–3.
- [66] Lacaze O, Khaddage A, Court-Fortune I, Tiffet O, Vergnon JM. Isolated intrapulmonary plasmacytoma; diagnostic and therapeutic difficulties. *Rev Mal Respir* 2002;19:648–50.
- [67] Orchard K, Barrington S, Buscombe J, Hilson A, Prentice HG, Mehta A. Fluoro-deoxyglucose positron emission tomography imaging for the detection of occult disease in multiple myeloma. *Br J Haematol* 2002;117:133–5.
- [68] Garcia-Sanz R, Montoto S, Torrequibrada A, de Coca AG, Petit J, Sureda A, et al. Waldenstrom macroglobulinaemia: presenting features and outcome in a series with 217 cases. *Br J Haematol* 2001;115:575–82.
- [69] Okuda M, Okuda Y, Ogura T, Kashio M, Masuno T, Oji Y, et al. Primary lung involvement with amyloid deposition in waldenstrom's macroglobulinemia: observations from over 20 years. *Respirology* 2004;9:414–8.
- [70] Winterbauer RH, Riggins RC, Griesman FA, Bauermeister DE. Pleuropulmonary manifestations of waldenstrom's macroglobulinemia. *Chest* 1974;66:368–75.
- [71] Kyrtsolis MC, Angelopoulou MK, Kontopidou FN, Siakantaris MP, Dimopoulou MN, Mitropoulos F, et al. Primary lung involvement in waldenstrom's macroglobulinaemia: report of two cases and review of the literature. *Acta Haematol* 2001;105:92–6.
- [72] Lin P, Mansoor A, Bueso-Ramos C, Hao S, Lai R, Medeiros LJ. Diffuse large b-cell lymphoma occurring in patients with lymphoplasmacytic lymphoma/waldenstrom macroglobuline-

- mia. Clinicopathologic features of 12 cases. *Am J Clin Pathol* 2003;120:246–53.
- [73] Christopoulos C, Fortis A, Tassidou A, Anevclavis E. Extradural, extranodal lymphoplasmacytic lymphoma with macroglobulinemia: long-term complete remission with fludarabine. *Ann Hematol* 2008;87:159–61.
- [74] Allam JS, Kennedy CC, Aksamit TR, Dispenzieri A. Pulmonary manifestations in patients with POEMS syndrome: a retrospective review of 137 patients. *Chest* 2008;133:969–74.
- [75] Dyck PJ, Dispenzieri EJA. Vascular endothelial growth factor and POEMS. *Neurology* 2006;66:10–2.
- [76] Niimi H, Arimura K, Jonosono M, Hashiguchi T, Kawabata M, Osame M, et al. Vegf is causative for pulmonary hypertension in a patient with crow-fukase (POEMS) syndrome. *Intern Med* 2000;39:1101–4.
- [77] Feinberg L, Temple D, de Marchena E, Patarca R, Mitrani A. Soluble immune mediators in POEMS syndrome with pulmonary hypertension: case report and review of the literature. *Crit Rev Oncol* 1999;10:293–302.
- [78] Jouve P, Humbert M, Chauveheid MP, Jais X, Papo T. POEMS syndrome-related pulmonary hypertension is steroid-responsive. *Respir Med* 2007;101:353–5.
- [79] Lesprit P, Godeau B, Authier FJ, Soubrier M, Zuber M, Larroche C, et al. Pulmonary hypertension in POEMS syndrome: a new feature mediated by cytokines. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:907–11.
- [80] Paciocco G, Bossone E, Erba H, Rubenfire M. Reversible pulmonary hypertension in POEMS syndrome—another etiology of triggered pulmonary vasculopathy? *Can J Cardiol* 2000;16:1007–12.
- [81] Ribadeau-Dumas S, Tillie-Leblond I, Rose C, Saulnier F, Wemeau JL, Hatron PY, et al. Pulmonary hypertension associated with POEMS syndrome. *Eur Respir J* 1996;9:1760–2.
- [82] Belec L, Mohamed AS, Authier FJ, Hallouin MC, Soe AM, Cotigny S, et al. Human herpesvirus 8 infection in patients with POEMS syndrome-associated multicentric castelman's disease. *Blood* 1999;93:3643–53.