

Le lymphome hépatique primitif : un dilemme diagnostique et thérapeutique

Hicham Eddou¹, Ali Zinebi¹, Taoufiq Lamsieh²,
Mohammed Karim Moudden¹, Kamal doghmi³,
Mohammed Mikdame³, Mohammed El Baaj¹

¹ Service de médecine interne, Hôpital Militaire Moulay Ismail Méknes, Maroc
<hichameddou@gmail.com>

² service de gastroenterologie, Hôpital Militaire Mohammed V, Rabat Maroc

³ Service d'Hématologie Clinique, Hôpital Militaire Mohammed V, Rabat Maroc

Le lymphome hépatique primitif (LHP) est une tumeur maligne rare, représentant 0,016 % de tous les lymphomes non hodgkiniens. Il est caractérisé par une atteinte lymphomateuse hépatique isolée et constitue un diagnostic différentiel du carcinome hépatocellulaire. Nous rapportons le cas d'un patient âgé de 63 ans qui s'est présenté dans un tableau d'ictère cholestatique avec des signes généraux. Le scanner et l'imagerie par résonance magnétique (IRM) évoquaient en premier lieu un hépatocarcinome, mais la biopsie est revenue en faveur d'un lymphome diffus à grandes cellules B. Le diagnostic du LHP est important à connaître, car il présente un bien meilleur pronostic que le carcinome hépatocellulaire ou des métastases hépatiques. L'exploration radiologique par échographie, scanner ou IRM fournit des images non spécifiques et la biopsie reste indispensable pour poser le diagnostic. La chimiothérapie reste le traitement standard et doit prendre en considération l'atteinte hépatique pour éviter de grandes toxicités.

Mots clés : lymphome primitif, foie, traitement, diagnostic

Le lymphome hépatique primitif (LHP) est une tumeur maligne rare, bien que l'atteinte hépatique secondaire, chez les patients atteints de stades avancés de lymphome, soit fréquente. Les LHP représentent 0,016 % de tous les lymphomes non hodgkiniens et 0,4 % de tous les lymphomes extranodaux [1]. Le faible nombre de cas rapportés ne permet pas de mener des études prospectives permettant d'élucider la pathogenèse de cette entité ni de connaître son évolution ou de définir une stratégie thérapeutique adaptée [2, 3]. Nous rapportons, dans ce travail, le cas d'un LHP révélé par un ictère cholestatique.

Observation

Il s'agit d'un patient âgé de 63 ans, sans antécédents pathologiques notables, qui présentait, deux mois

avant son admission, une asthénie s'aggravant rapidement avec apparition d'un ictère conjonctivale puis de vomissements postprandiaux tardifs le tout évoluant dans un contexte d'altération de l'état général (sueurs nocturnes et amaigrissement de 5 kg en deux mois). L'examen clinique trouvait un patient avec un *performance status* à 3 et un ictère flamboyant. Il n'y avait pas de syndrome tumoral clinique (notamment pas d'hépatomégalie, de splénomégalie ni d'adénopathies). Le bilan hépatique montrait :

- une cytolyse : alanine et aspartate aminotransférases (ALAT et ASAT) à vingt fois la normale,

- une cholestase importante : hyperbilirubinémie à 284 UI/L à prédominance conjuguée, des phosphatases alcalines et des gamma-glutamyl transpeptidases à 1 460 UI/L et 484 UI/L respectivement,



Tirés à part : H. Eddou

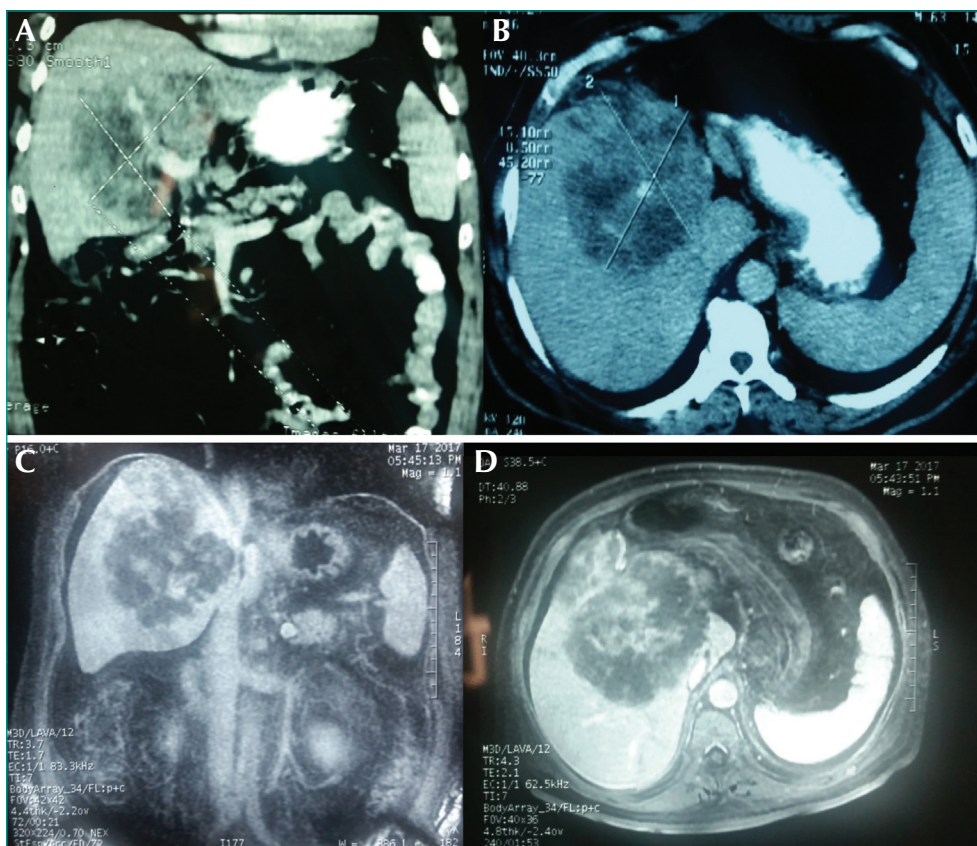


Figure 1. Images montrant un processus hépatique. **A)** Coupe coronale au scanner. **B)** Coupe axiale au scanner. **C)** Coupe coronale en IRM. **D)** Coupe axiale en IRM.

– des signes d’insuffisance hépatocellulaire : diminution du taux de prothrombine, du facteur V et de l’albumine.

Les sérologies des hépatites virales B et C étaient négatives. L’hémogramme était normal et la clairance de créatinine à 56 mL/min. Sur le plan morphologique, l’échographie abdominale révélait une lésion hypoéchogène des segments III, IV et VI du foie. La tomodensitométrie (TDM) abdominale montrait un processus tumoral tissulaire hétérogène de 12 × 10 cm aux contours irréguliers venant en contact de la vésicule biliaire, se rehaussant après injection du produit de contraste, évoquant en premier lieu un hépatocarcinome. À l’imagerie par résonance magnétique (IRM) cette tumeur était en hyposignal T1, en hypersignal T2 et se rehaussait après injection du gadolinium (figure 1). Ce processus s’étendait au hile avec envahissement du cholédoque. La ponction-biopsie hépatique revenait en faveur d’une prolifération tumorale partiellement nécrosée, faite de cellules rondes de taille moyenne, aux noyaux hyperchromatiques. En immunohistochimie, les cellules exprimaient CD45, CD20, CD10, Bcl2 et Bcl6 avec un Ki67 à 60 % (figure 2). Les anticorps antihépatocyte,

antipancytokératine, anti-CD3, anticyclique D1 et anti-Mum1 étaient négatifs. Ces résultats faisaient conclure à un lymphome diffus à grandes cellules B de type centrogerminatif. Le bilan d’extension par tomographie par émission de positrons aux 18-fluorodéoxyglucose (18-FDG) couplée au scanner (TEP-scan), montrait des foyers hépatiques hypermétaboliques avec un SUV_{max} à 13,6, sans autre atteinte viscérale ou ganglionnaire (figure 3). Le diagnostic de lymphome hépatique primitif était retenu avec début d’une chimiothérapie par le schéma R-CHOP (rituximab, cyclophosphamide, doxorubicine, vincristine et prednisone). L’évolution était marquée par l’aggravation de l’insuffisance hépatocellulaire entraînant le décès du patient à J15 du début du traitement.

Discussion

Le LHP est une forme inhabituelle et rare des lymphomes extranodaux, défini par une atteinte lymphomateuse localisée au niveau hépatique, sans signes d’envahissement ganglionnaire, splénique, médullaire ou de toute autre structure lymphoïde [2, 4].

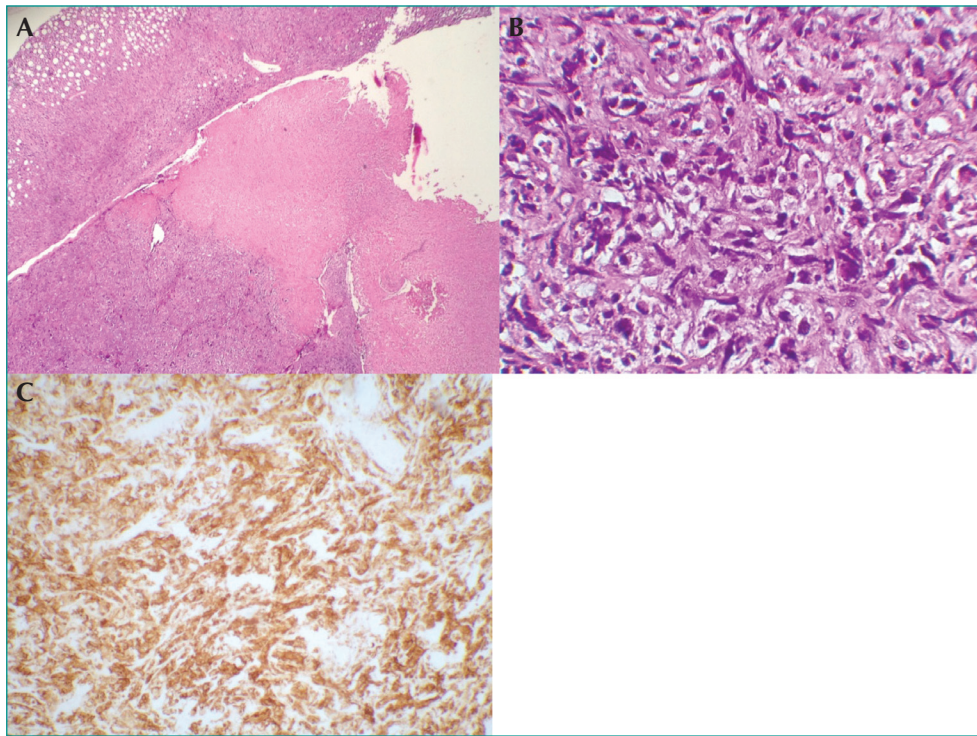


Figure 2. Coupes histologiques et immunohistochimiques montrant une prolifération tumorale d'architecture diffuse avec nécrose tumorale. **A)** H&E faible grossissement. **B)** H&E fort grossissement. **C)** Marquage à l'anti-CD20.

Plusieurs facteurs étiologiques ont été incriminés dans la survenue du LHP, notamment [5, 6]:

- une infection antérieure par le virus d'Epstein-Barr,
- une hépatite virale B et C,
- une cirrhose,
- un lupus érythémateux disséminé,
- une transplantation d'organe avec utilisations d'un traitement immunosuppresseur.

La présentation clinique est variable et atypique comprenant des frissons généraux (fièvre, perte de poids et sueurs nocturnes), des douleurs de l'hypocondre droit, un ictère cholestatique ou des signes d'insuffisance hépatique comme c'était le cas de notre patient. Ces signes non spécifiques sont en général source du retard diagnostique.

Sur le plan biologique, les lactico-déshydrogénases, les phosphatases alcalines et la bilirubine sont généralement élevées, tandis que les marqueurs tumoraux comme l'alpha-fœtoprotéine et l'antigène carcinoembryonnaire (ACE) restent dans les limites de la normale. Ces derniers marqueurs trouvent leur intérêt dans le diagnostic différentiel (carcinome hépatocellulaire ou métastase hépatique).

Radiologiquement, le LHP peut se présenter sous trois aspects différents : une lésion solitaire (forme dominante représentant plus de la moitié des cas), des lésions multiples ou une infiltration diffuse du foie. L'échographie hépatique est la plus sensible des modalités d'imagerie pour explorer le foie montrant le plus souvent une lésion

hypoéchogène avec des marges irrégulières. Pour la TDM, le LHP se présente sous formes de lésions homogènes hypodenses se rehaussant après injection du produit de contraste. En IRM, les lymphomes hépatiques sont en hyposignal en séquence T1 et en hypersignal en séquence T2. La TEP scanner est utilisée pour la stadification, l'évaluation de la réponse thérapeutique et la prédiction du pronostic du lymphome. En utilisant comme traceur le 18-FDG, cette modalité fournit une sensibilité élevée dans l'évaluation de la plupart des lésions et joue un rôle inestimable pour la recherche de lésions extrahépatiques [7].

Aucune des modalités d'exploration citées ci-dessus ne fournit des caractéristiques spécifiques d'un lymphome hépatique. Le diagnostic fait appel à un pathologiste après la réalisation d'une ponction-biopsie hépatique. À l'étude macroscopique d'un frottis coloré par l'hématoxyline et l'éosine, on note une prolifération et une infiltration par des cellules lymphoïdes dont l'aspect est variable en fonction du type du lymphome. L'immunohistochimie permet de confirmer la nature des cellules lymphoïdes en utilisant divers anticorps et de préciser le type de lymphome. L'hybridation *in situ* en fluorescence et la cytométrie en flux viennent compléter l'arsenal diagnostique de cette entité. La plupart des cas de LHP rapportés dans la littérature sont des lymphomes diffus à grandes cellules B. les autres types histologiques

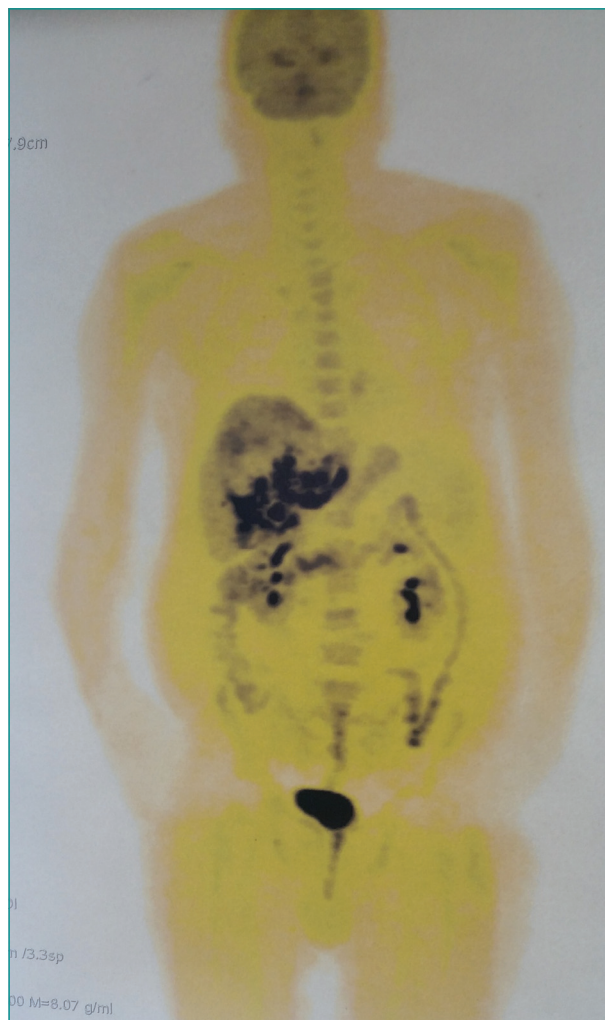


Figure 3. Hypermétabolisme hépatique localisé au 18-FDG-PET.

constituent moins de 5 % des cas chacun (lymphome lymphoblastique, lymphome de manteau, lymphome de Burkitt, etc.) [8].

La plupart des patients atteints d'un LHP ont un très mauvais pronostic, avec une survie très variable : selon les auteurs, entre 3 et 123,6 mois. Les principaux facteurs de mauvais pronostic sont : l'âge avancé, la présence de signes généraux, l'élévation des enzymes hépatiques et la présence de maladies concomitantes [8, 9].

Le traitement optimal du LHP n'est pas codifié ; les options thérapeutiques comprennent la chimiothérapie, la chirurgie, la radiothérapie ou une combinaison de ces thérapies. La chimiothérapie utilisant le schéma CHOP, avec l'addition de rituximab (anticorps monoclonal anti-CD20), constitue le pilier du traitement des patients avec un LHP [9]. Le problème qui se pose est que la plupart de ces produits sont catabolisés au niveau du foie, qui est déjà en souffrance, imposant des adaptations poso-

logiques, sans lesquelles des conséquences dramatiques peuvent advenir, comme dans le cas de notre patient. Une radiothérapie adjuvante ou une combinaison concomitante de la chimiothérapie et de la radiothérapie ont été utilisées dans certaines études. Le recours à la chirurgie peut être indiqué en cas de tumeur localisée, complètement résécable, ou pour une réduction tumorale avant la chimiothérapie [8, 10].

Conclusion

Le LHP est une pathologie extrêmement rare, présentant une grande variabilité morphologique et phénotypique rendant parfois le diagnostic délicat. Les publications actuelles privilégient une polychimiothérapie comme traitement de première ligne ; cependant, l'indication précoce d'un acte chirurgical chez certains

patients sélectionnés peut améliorer d'avantage le pronostic de cette entité.

Liens d'intérêts : Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt en rapport avec cet article.

Références

1. Cavalli F, Stein H, Zucca E. *Extranodal lymphomas, pathology and management*. Abingdon, UK: CRC Press, 2008, p. 277-88.
2. Noronha V, Shafi NQ, Obando JA, Kummar S. Primary non-Hodgkin's lymphoma of the liver. *Crit Rev Oncol Hematol* 2005; 53(3):199-207.
3. Emile JF, Azoulay D, Gornet JM, et al. Primary non-Hodgkin's lymphomas of the liver with nodular and diffuse infiltration patterns have different prognoses. *Ann Oncol* 2001; 12(7): 1005-10.
4. Mahajan S, Kalra S, Chawla M, Dougall P. Detection of diffuse infiltrative primary hepatic lymphoma on FDG PET-CT: hallmarks of hepatic superscan. *World J Nucl Med* 2016; 15(2): 142-4.
5. Salmon JS, Thompson MA, Arildsen RC, Greer JP. Non-Hodgkin's lymphoma involving the liver: clinical and therapeutic considerations. *Clin Lymphoma Myeloma* 2006; 6(4): 273-80.
6. Myoteri D, Dellaportas D, Arkoumani E, Marinis A, Zizi-Sermpetzoglou A. Primary hepatic lymphoma: a challenging diagnosis. *Case Rep Oncol Med* 2014; 2014: 212598.
7. Xiong F, Guan YS. Primary hepatic lymphoma: is it a disease entity? *Hepatoma Res* 2017; 3: 73-8.
8. Ugurluer G, Miller RC, Li Y, et al. Primary hepatic lymphoma: a retrospective, multicenter Rare Cancer Network study. *Rare Tumors* 2016; 8(3): 6502.
9. Avlonitis VS, Linos D. Primary hepatic lymphoma: a review. *Eur J Surg* 1999; 165: 725-9.
10. Gomyo H, Kagami Y, Kato H, et al. Primary hepatic follicular lymphoma: a case report and discussion of chemotherapy and favorable outcomes. *J Clin Exp Hematop* 2007; 47(2): 73-7.