LE LYMPHOME INTRA-OCULAIRE NON-HODGKINIEN. ASPECTS DIAGNOSTIQUES

*J.J.DE LAEY**

RÉSUMÉ

Le lymphome intra-oculaire non-Hodgkinien est traître. Il peut se présenter sous la forme d'une uvéite chronique qui ne répond pas à un traitement local et/ou systémique immunosuppresseur. Les signes au niveau du segment antérieur de l'oeil sont en général discrets, bien qu'en cours d'évolution un hypopion puisse apparaître. L'atteinte vitréenne est parfois très marquée et les lésions choriorétiniennes sont variables. Les infiltrats sous-rétiniens ou les décollements solides de l'épithélium pigmentaire de la rétine sont les signes les plus caractéristiques. D'autres manifestations sont possibles telles que des occlusions vasculaires rétiniennes, périvasculite, oedème maculaire, oedème papillaire ou ischémie aiguë du nerf optique. Le diagnostic ne se fera que si on a pensé à cette possibilité et sera confirmé par l'examen histologique ou cytologique de ponction de la chambre antérieure dans les cas d'hypopion, d'aspiration de vitré lors d'une vitrectomie ou d'une biopsie directe de lésions suspectes du fond d'oeil. Dans les cas où la cytologie est ininterprétable, les méthodes actuelles de biologie clinique et en particulier la réaction de polymérisation en chaine et la cytométrie en flux permettent quand même d'arriver au diagnostic.

SUMMARY

Intraocular non-Hodgkin lymphoma often masquerades a chronic uveitis, which does however not respond to local and/or systemic immunosuppressive treatment. The anterior segment signs are usually discrete, although a hypopion may appear during evolution. The vitreous is often markedly involved. The chorioretinal lesions are variable in aspect. Subretinal infiltrates or solid retinal pigment epithelial detachments are the most characteristic fundus signs of the disease. Other fundus signs may be present, such as retinal vascular occlusions, perivasculitis, macular oedema, optic disc oedema or ischaemic optic neuropathy. The diagnosis is based on histological or cytological examination of anterior chamber material in case of hypopion, or more frequently from vitrectomy specimens or from direct biopsy of suspected fundus lesions. Polymerase chain reaction and flow cytometry can be extremely helpful in the diagnosis of intraocular lymphoma when the cytology is not conclusive.

SAMENVATTING

Het intra-oculair non-Hodgkin lymfoom is een verraderlijke aandoening. Het neemt nogal eens het aspect aan van een chronische uveitis die echter niet reageert op een intensieve lokale en/of systemische immunosuppressieve behandeling. De tekenen ter hoogte van het voorste oogsegment zijn doorgaans discreet. Soms kan echter in de loop van de evolutie een hypopion optreden. Het vitreum is nogal eens zwaar beladen. Het fundusbeeld is wisselend. Subretinale infiltraten of multipele soliede pigmentepitheel loslatingen zijn de meest kenmerkende tekenen. Andere fundusafwijkingen zijn mogelijk zoals retinale vasculaire occlusies, perivasculitis, macula oedeem, papiloedeem of ischemische optische neuropathie. Om de diagnose te stellen moet eerst aan de mogelijkheid van een intra-oculair lymfoom gedacht worden. Deze diagnose wordt bevestigd op grond van het cytologisch of histopathologisch onderzoek van voorkamerpuncties in het geval van een hypopion, van vitrectomie specimens of van rechtstreekse biopsie van verdachte fundusletsels. Polymerase chain reaction en Flow cytometrie hebben hun nut bewezen in de diagnose van intra-oculaire lymfomen in gevallen waar de cytologie onvoldoende duidelijk was.

.....

* *Departement d'Ophtalmologie, Hôpital Universitaire de Gand, De Pintelaan, 185, GAND*

received: 24.11.00
accepted: 05.01.01

MOTS-CLÉS
lymphome non-Hodgkinien, manifestations oculaires, biopsie, vitrectomie.

KEY WORDS:
non-Hodgkin lymphoma, ocular manifestations, biopsy, vitrectomy.

La recherche du diagnostic étiologique chez un patient présentant une uvéite chronique est souvent décevante. Malgré une anamnèse poussée, un examen clinique détaillé et des investigations paracliniques, une étiologie n'est retrouvée en moyenne que dans 30 % des cas (14). Parfois la cause de l'uvéite ne sera déterminée que lors de l'évolution du fait de l'apparition de signes permettant d'orienter le diagnostic. Par ailleurs certaines affections tumorales peuvent se présenter sous l'aspect d'inflammation chronique oculaire ou s'accompagner de signes inflammatoires. L'exemple du rétinoblastome chez l'enfant est bien connu. Chez l'adulte ce seront les lymphomes intra-oculaires qui poseront des problèmes diagnostiques majeurs. Il peut s'agir de patients présentant une symptomatologie d'uvéite chronique qui ne répond pas à la corticothérapie ou à un autre traitement immunosuppresseur. Dans de tels cas la possibilité d'une pathologie tumorale doit être évoquée et en premier lieu il faudra penser au lymphome intra-oculaire.

CLASSIFICATION DES LYMPHOMES INTRA-OCULAIRES

Le lymphome intra-oculaire peut se présenter sous différentes formes. La classification de Zimmerman (25) modifiée par To et coll (19) considère 5 catégories de lymphome intra-oculaire sur base des caractéristiques clinico-pathologiques:

1. Le lymphome primaire non-Hodgkinien du système nerveux central. Cette forme autrefois appelée sarcome à cellules réticulaires (reticular cell sarcoma) affecte en général le vitré ou la rétine.
2. Les manifestations intra-oculaires secondaires ou métastases de lymphome non-Hodgkinien systémique. Cette forme atteint plus fréquemment l'uvée.
3. L'hyperplasie lymphoïde de l'uvée, qui semble bénigne, mais qui selon certains est à considérer comme un lymhome malin à cellules B évoluant à bas bruit.
4. Le lymhome angiotrophique.
5. La maladie de Hodgkin et la mycose fongoïde.

Fig.1. Hypopion massif et néovascularisation irienne dans un cas d'un lymphome non-Hodgkinien à haute malignité.

Comme l'atteinte oculaire des trois dernières catégories est peu fréquente et que celles-ci ne se présentent pas comme une uvéite chronique, nous nous limiterons à la discussion du lymphome non-Hodgkinien primaire ou secondaire.

Les signes oculaires du lymphome primaire non-Hodgkinien viscéral ou du système nerveux central peuvent précéder, parfois de plusieurs années, l'atteinte nerveuse centrale ou systémique et l'ophtalmologiste est parfois le premier à poser le diagnostic. De là l'importance d'être

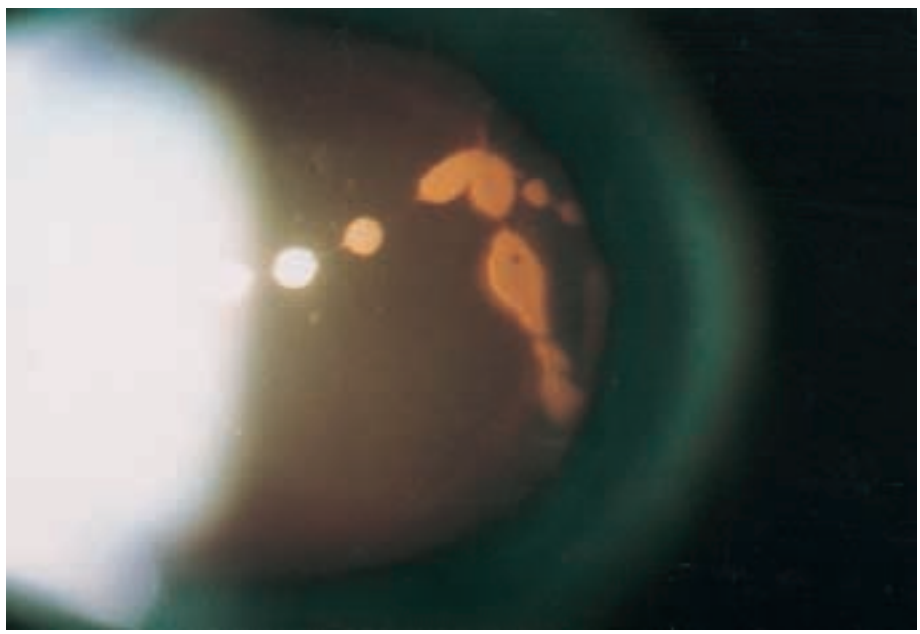

Fig.2. Amas blanchâtres dans le vitré antérieur.

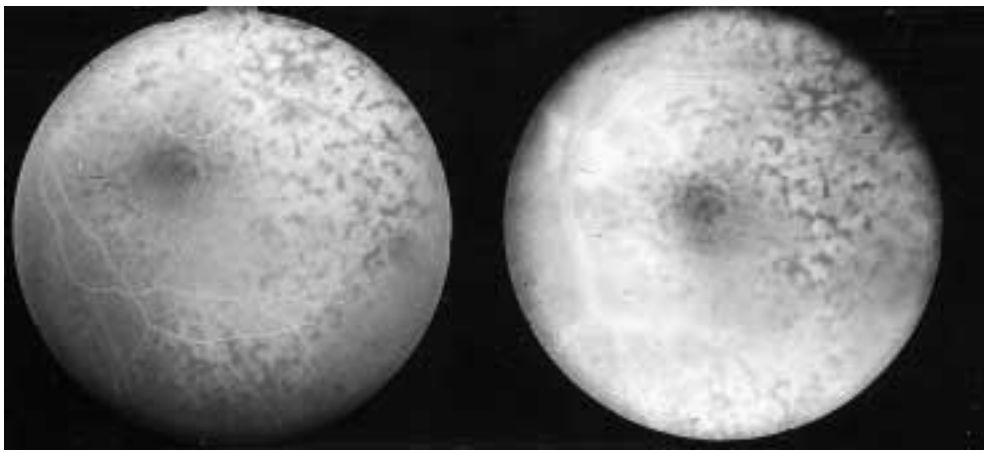

Fig. 3. Aspect fluoro-angiographique de l'oeil gauche d'une patiente de 66 ans: multiples taches hypofluorescentes dans le pôle postérieur, altérations de l'épithélium pigmentaire, hyperperméabilité des grands vaisseaux rétiniens et oedème papillaire.

conscient de la variabilité des symptomes dans les cas de lymphome intra-oculaire.
Dans une revue de 88 cas de lymphomes non-Hodgkiniens confirmés par l'histopathologie nous avons retrouvé 12 % de formes purement oculaires, 65 % de formes oculo-cérébrales et 23 % de formes oculo-viscérales (Hanssens et De Laey, étude non publiée).

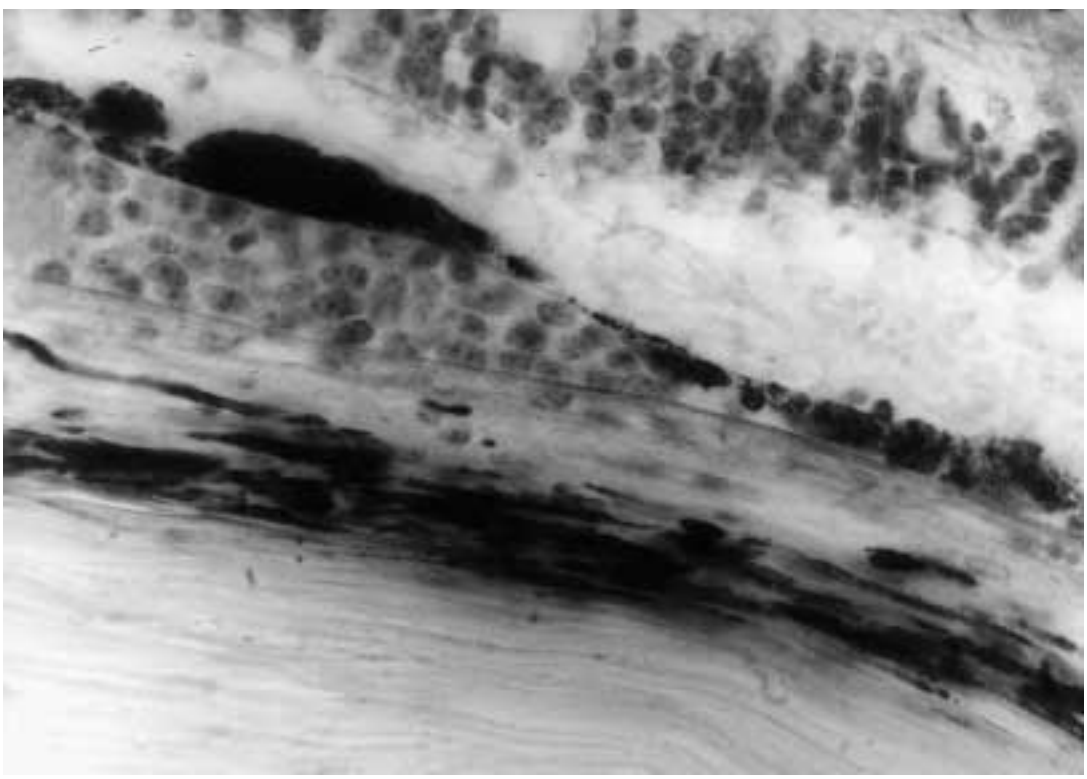

Fig. 4. Histopathologie de l'oeil de la Fig 3. Présence de multiples cellules tumorales sous l'épithélium pigmentaire.

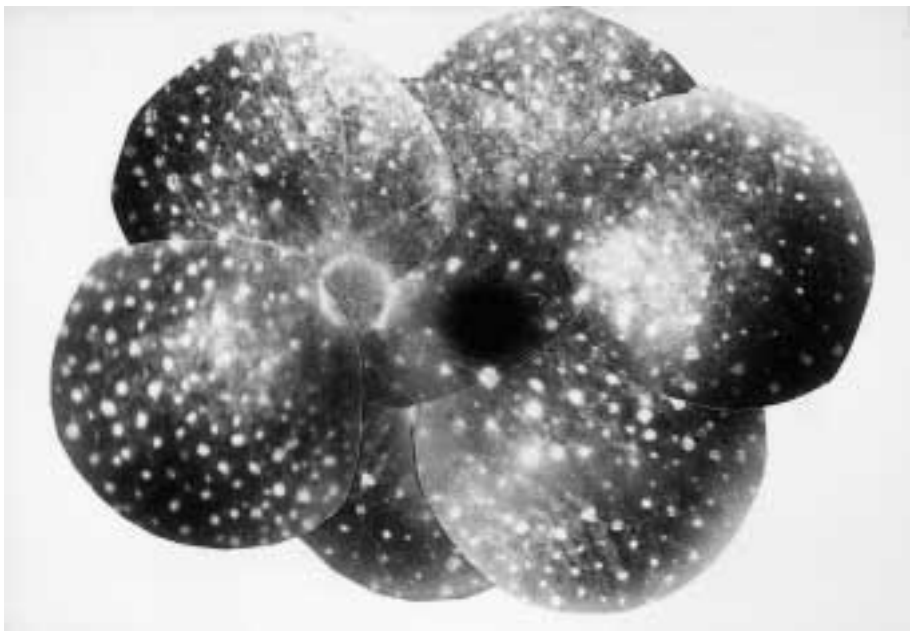

Fig. 5. Photomontage de la fluoro-angiographie du fond d'oeil gauche chez une patiente de 73 ans. Les deux yeux présentaient de nombreuses taches atrophiques disséminées de façon assez symétrique.

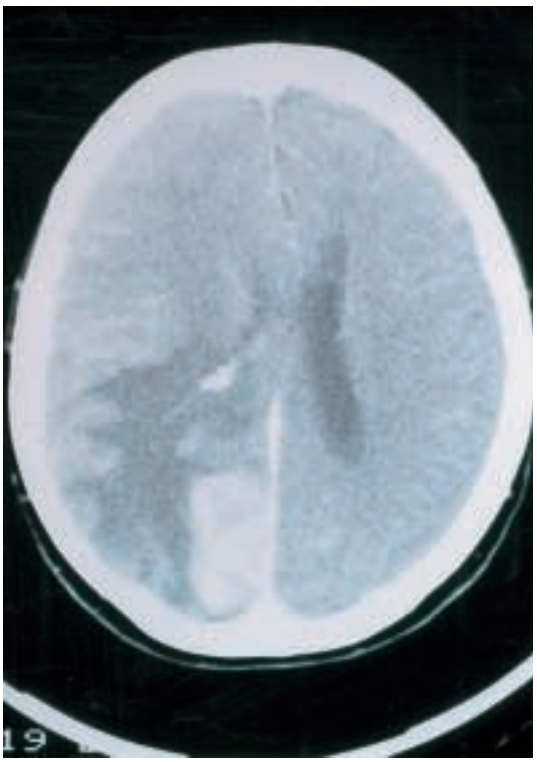

Fig. 6. Scanner cérébral (même patiente que celle des figures 1 et 5).

MANIFESTATIONS CLINIQUES

L'âge d'apparition des premiers symptômes est variable, mais l'affection est exceptionelle avant la quarantaine. En général les patients ont entre 60 et 70 ans (17). Initialement l'atteinte est unilatérale mais elle devient bilatérale dans 50 à 80 % des cas.

Les premières manifestations oculaires sont en général une baisse de vision ou une vision trouble. Certains patients se plaignent de photopsie ou de myodesopsies. L'oeil peut être enflammé et douloureux mais en général l'atteinte du segment antérieur est peu marquée. Parfois on note quelques cellules dans la chambre antérieure ou des précipités endothéliaux qui peuvent même prendre un aspect en graisse de mouton. L'uvéite antérieure peut être du type granulomateux ou non-granulomateux. Des nodules iriens ont été décrits (15). Dans un de nos cas nous avons noté en cours d'évolution l'apparition d'un pseudohypopion massif (Fig. 1). L'examen cytologique de la ponction de chambre antérieure a révélé la présence de cellules caractéristiques d'un lymphome non-Hodgkinien hautement malin.

L'uvéite antérieure ne répond pas ou peu à la corticothérapie.
L'atteinte vitréenne se caractérise par un vitré opaque, par la présence de cellules ou de débris, par une hémorragie. Parfois on note des amas plus ou moins blanchâtres, souvent prérétiniens, qui évoquent une uvéite intermédiaire. Ces amas peuvent se situer dans la partie antérieure du vitré (Fig.2).
L'atteinte rétinienne peut prendre différents aspects. Les lésions quasi pathognomiques mais mais peu fréquentes du lymphome non-Hodkinien sont des masses blanchâtres de formes rondes à ovales qui correspondent à des décollements solides de l'épithélium pigmentaire rétinien provoqués par l'accumulation de cellules tumorales (6, 22). Une de nos patientes âgée de 66 ans s'est présentée avec une baisse de vision intialement modérée. Au fond d'oeil gauche on notait des infiltrats sous-rétiniens au niveau du pôle postérieur, dont l'aspect fluoroangiographique évoquait quelque peu une épithéliopathie en plaque (Fig.3). Quelques semaines plus tard la patiente développe des troubles neurologiques et une tumeur ponto-cérébellaire est diagnostiquée. La patiente décède quelque temps après l'intervention neuro-chirurgicale. L'examen histopathologique des yeux (Prof.M.Hanssens) montre de multiples décollements de l'épithélium pigmentaire remplis de cellules tumorales, d'exsudat albumineux et de matériel nécrotique. Les cellules tumorales sont identifiées comme des immunoblastes (Fig.4).
Une autre patiente, âgée de 73 ans, nous avait été adressée afin d'exclure une choriorétinopathie de type birdshot. En effet elle présentait, disséminées à travers tout le pôle postérieur, des taches blanchâtres atrophiques, distribuées de façon assez symmétrique dans les deux yeux (Fig.5). L'oeil droit présentait en outre une large zone d'atrophie de l'épithélium pigmentaire du côté temporal de la macula. Initialement un diagnostic de sarcoidose est posé et la patiente est mise sous corticothérapie. La situation s'aggrave et 6 mois plus tard elle développe une inflammation aiguë du segment antérieur de l'oeil droit avec hypopion massif qui bien entendu réoriente le diagnostic. Un scanner cérébral révèle une masse tumorale occipitale qui réagira à la radiothérapie (Fig.6). Deux ans plus tard la patiente décède d'une insuffisance cardiaque.
Un aspect que nous avons retrouvé chez certains de nos patients atteints de lymphome non-Hodgkinien intra-oculaire est celui de petites lésions atrophiques à l'emporte-pièce de l'épithélium pigmentaire. Celles-ci semblent surtout se localiser en périphérie moyenne, augmentent en nombre en cours d'évolution, s'élargissent et peuvent former de larges zones d'atrophie.
Le lymphome intra-oculaire peut être la cause d'occlusions d'artères rétiniennes par infiltration sous-endothéliale tumorale des vaisseaux. D'autres manifestations vasculaires rétiniennes sont possibles telles qu' hémorragies, oedème rétinien ou maculaire, occlusions artérielles (7). Le lymphome intra-oculaire peut se manifester sous la forme d'une vasculite rétinienne avec hyalite localisée et même d'artérite frigée (frosted branch arteritis) (12) plus particulièrement chez des patients atteints de SIDA (13). Dans de tels cas il faut néanmoins en premier lieu penser à une infection par cytomégalovirus.Des décollements rétiniens ou rhegmatogènes ont été décrits.
L'oedème papillaire n'est pas exceptionnel. Il peut être dû à l'invasion du nerf optique, ou bien à l'hypertension intracranienne causée par une tumeur cérébrale.
Guyer et coll. (8) ont observé une neuropathie optique ischémique bilatérale avec occlusion des deux artères centrales de la rétine et d'une veine centrale rétinienne chez une patiente atteinte de lymphome non-Hodgkinien à cellules mixtes du système nerveux central. L'examen histologique des yeux montrait une invasion tumorale de la pie mère du nerf optique ainsi que des vaisseaux rétiniens.
Le glaucome est une complication fréquente du lymphome intra-oculaire et sa fréquence est même estimée à plus de 50 % (18). Le glaucome peut être la conséquence d'obstruction trabéculaire par des cellules inflammatoires ou tumorales, l'emploi de la cortisone, ou la néovascularisation de l'angle. L'acronyme GUN (glaucome, uvéite, neurologie) rappelle que l'association d'uvéite, de glaucome et de signes neurologiques doit faire penser à un lymphome intra-oculaire avec atteinte cérébrale (9).

DIAGNOSTIC

Un lymphome intra-oculaire doit être suspecté chez chaque patient âgé de plus de 40 ans présentant une baisse progressive non-douloureuse de la vision provoquée par une uvéite cortico-résistante, surtout en présence d'un vitré trouble ou d'infiltrations choriorétiniennes.
L'examen oculaire doit être précis et complet. Une échographie soigneuse peut démontrer les débris vitréens, l'épaississement de la choroide, des lésions inhomogènes de la choriorétine ou un nerf optique élargi (20).
La fluoro-angiographie permet de mieux apprécier les lésions choriorétiniennes et de les différencier d'affections telles que l'épithéliopathie en plaque ou la maladie de Harada, surtout par l'absence de diffusion tardive. L'expérience avec l'angiographie au vert d'indocyanine est encore limitée dans ces cas, mais chez un de nos patients nous avons noté des lésions hypofluorescentes d'aspect granulomateux (11).
Il est important que les patients chez lesquels on suspecte un lymphome intra-oculaire subissent un examen interne et hématologique complet, mais également un examen neurologique avec neuro-imagerie.L'imagerie par résonance magnétique permet mieux de diagnostiquer une localisation cérébrale du lymphome non-Hodgkinien que le scanner computérisé. Il est à souligner que la recherche de cellules tumorales dans le liquide céphalo-rachidien est souvent décevante (6). L'atteinte cérébrale peut précéder les manifestations oculaires mais la suit en général après une durée d'une moyenne de 21 mois (5).
Le diagnostic définitif du lymphome intra-oculaire non-Hodgkinien se fera par examen histologique ou cytologique. Dans les cas présentant un hypopion une simple ponction de chambre suffit. En présence de vitré trouble la vitrectomie permettra d'obtenir du matériel pour examen cytologique mais également d'éclaircir le fond d'oeil, avec parfois une bonne récupération de la vision. Il faut néanmoins se réaliser que la vitrectomie peut être négative. Dans une série de 9 patients atteints de lymphome intra-oculaire la vitrectomie a été positive dans 6 (21). Les causes d'échec sont multiples: petit nombre de cellules tumorales, destruction des cellules lors de la vitrectomie ou lors du passage à travers les tubes stérilisés à l'oxyde d'éthylène, qui a un effet cytolytique, action lympholytique des corticostéroides. Le spécimen doit être passé à travers un filtre millipore et être examiner le plus rapidement possible par un cytologiste expérimenté afin d' augmenter les chances de découverte de cellules tumorales.
Pour les lésions choroidiennes, une biopsie choriorétinienne par la pars plana ou transclérale peut être indiquée (10, 11). Ciulla et coll. (3) ont confirmé leur diagnostic chez une patiente qui avait déja subie deux vitrectomies et une biopsie rétinienne, par la biopsie-aspiration directe de la lésion suspecte.
Pour être conclusif l'examen cytologique doit révéler de grandes cellules pléomorphiques avec peu de cytoplasme, des noyaux ronds ou ovales, un ou plusieurs nucléoles proéminents,des plis de la membrane nucléaire et des projections digitales nucléaires. L'immunohistologie indique la monoclonalité des cellules (2, 6).
Des méthodes plus récentes telles que la réaction de polymérisation en chaine (PCR) qui permet de démontrer la clonalité des cellules lymphoides apportent des éléments de diagnostic dans certains cas où la cytologie est ininterprétable (16,24). La cytométrie en flux permet de caractériser les lymphocytes B et T et de les différencier de cellules inflammatoires par l'emploi d'anticorps dirigés contre les antigènes spécifiques de la surface des cellules lymphoides (4). Whitcup et coll. (23) ont dosé dans le vitré de patients atteints de lymphome primaire du système nerveux central avec atteinte oculaire les taux d'Interleukine et ont comparé ces taux avec ceux obtenu lors de vitrectomie chez des patients atteints d'uvéite. Les taux d'IL-10 excédaient ceux d'IL-6 chez les 5 patients avec lymphome intra-oculaire mais pas chez les 13 patients avec uvéite. Malheureusement la valeur diagnostique du dosage d'Interleukines a été infirmé par une récente étude qui a démontré que le rapport IL-10 sur IL-6 ou IL-12 peut être normal dans le lymphome (1 cas sur 4 lymphomes intra-oculaires examinés) et élévé dans des cas d'uvéite non-néoplasiques (8 fois sur 14 specimens de vitré de 13 patients avec uvéite) (1).

CONCLUSION

En conclusion, l'ophtalmologiste confronté à un patient adulte présentant une uvéite chronique atypique ne répondant pas à un traitement local et systémique doit inclure le lymphome intra-oculaire non-Hodgkinien dans son diagnostic différentiel. Comme il peut être le premier médecin à avoir examiner le patient atteint de lymphome non-Hodgkinien neurologique ou viscéral, il est indispensable qu'il fasse tout pour parvenir au diagnostic.

BIBLIOGRAPHIE

1. AKPEK E.K., MACA S.M., CHRISTEN W.G., FOSTER C.S. – Elevated vitreous interleukin-10 is not diagnostic of intraocular-central nervous system lymphoma. Ophthalmology. 1999; 106: 2291-2295.
2. CHAR D.H., MARGOLIS L., NEWMAN A.B. – Ocular reticulum cell sarcoma. Am.J.Ophthalmol., 1981; 81:480-483.
3. CIULLA T.A., PESAVENTO R.D., YOO S. – Subretinal aspiration biopsy of ocular lymphoma. Am.J.Ophthalmol. 1997; 123:420-422.
4. DAVIS J.L., VICIANA A.L., RUIZ P. – Diagnosis of intraocular lymphoma by flow cytometry. Am.J.Ophthalmol. 1997; 124:362-372.
5. FREEMAN L.N., SCHACHAT A.P., KNOX D.L., MICHELS R.G., GREEN W.R. – Clinical features, laboratory investigations and survival in ocular reticulum cell sarcoma. Ophthalmology. 1987; 94:1631-1639.
6. GASS J.D.M., SEVER R.J., GRIZZARD W.S., CLARCKSON J.G., BLUMENKRANZ M., WIND C.A., SHUGARMAN R. – Multifocal pigmentepithelial detachments by reticulum cell sarcoma. Retina. 1984; 4: 135-143.
7. GASS J.D.M., TRATTLER H.L. – Retinal artery obstruction and atheroma associated with non-Hodgkin's large cell lymphoma (reticulum cell sarcoma). Arch.Ophthalmol. 1991; 109: 1134-1139.
8. GUYER D., GREEN R., SCHACHAT A.P., BASTACKY S., MILLER N.R. – Bilateral ischemic optic neuropathy and retinal vascular occlusions associated with lymhoma and sepsis. Ophthalmology. 1990; 97: 882-888.
9. KIM E.W., ZOKOV Z.N., ALBERT D.M., SMITH T.R., CRAFT J.L. – Intraocular reticulum cell sarcoma: a case report and literature review. Graefe's Arch.Clin.Exp.Ophthalmol. 1979; 209: 167-178.
10. KIRMANI M., THOMAS E.L., RAO H.A., LABORDE R.P. – Intraocular reticulum cell sarcoma: diagnosis by choroidal biopsy. Br.J.Ophthalmol. 1987; 71: 748-752.
11. LAFAUT B.A., HANSSENS M., VERBRAEKEN H., DE LAEY J.J. – Chorioretinal biopsy in the diagnosis of intraocular lymphoma: a case report. Bull.Soc.belge Ophtalmol. 1994; 252: 67-73.
12. LEWIS R.A., CLARK R.B. – Infiltrative retinopathy in systemic lymphoma. Am.J.Ophthalmol. 1975; 79: 48-52.
13. ORMEROD L.D., PUCKLIN J.E. – AIDS-associated intraocular lymphoma causing primary retinal vasculitis. Ocul.Immunol.Inflamm. 1997; 5: 271-278.
14. PRIEM H., VERBRAEKEN H., DE LAEY J.J. – Diagnostic problems in chronic vitreous inflammation. Graefe's Arch.Clin.Exp.Ophthalmol. 1993; 231: 453-456.
15. RAJU U.K., GREEN W.R. – Reticulum cell sarcoma of the uvea. Ann.Ophthalmol. 1982; 14: 555-560.
16. SHEN D.F., ZHUANG Z., LE HOANG P., BONI R., ZHENG S., NUSSENBLATT R.B., CHAN C.C. – Utility of microdissection and polymerase chain reaction for the detection of immunoglobulin gene rearrangement and translocation in primary intraocular lymphoma. Ophthalmology. 1998; 105: 1664-1669.
17. SLOAS H.A., STARLING J., HARPER D.G., CUPPLES H.I. – Update of ocular reticulum cell sarcoma. Arch.Ophthalmol. 1981; 99: 1048-1052.
18. SULLIVAN S.F., DALLOW R.L. – Intraocular reticulum cell sarcoma: its dramatic response to systemic chemotherapy and its angiogenic potential. Ann.Ophthalmol. 1977; 9: 401-406.
19. TO K.W., RANKIN G.A., JAKOBIEC F.A., HIDAYAT A.A. – Intraocular lymphoproliferations simulating uveitis. In DM.Albert and FA.Jakobiec (Eds). Principles and practice of ophthalmology. Second Edition. W.B.Saunders, Philadelphia, 2000, pp 1315-1338.
20. URSEA R., HEINEMANN M.K., SILVERMAN R.H. DEANGELIS L.M., DALY S.W., COLEMAN D.J. – Ophthalmic ultrasonographic findings in primary central nervous system lymphoma with ocular involvement. Retina. 1987; 17: 118-123.
21. VERBRAEKEN H.E., HANSSENS M., PRIEM H., LAFAUT B.A., DE LAEY J.J. – Ocular non-Hodkin lymphoma: a clinical study of nine cases. Br.J.Ophthalmol. 1997; 81: 31-36.
22. VOGEL M.H., FONT R.L., ZIMMERMAN L.E., LEVINE R.A. – Reticulum cell sarcoma of the retina and uvea. Report of 6 cases and review of the literature. Am.J.Ophthalmol. 1968; 66: 205-215.

23. WHITCUP S.M., STARK-VANCS V., WITTES R.E., SOLOMON D., PODGOR M.J., NUSSENBLATT R.R., CHAN C.C. – Association of Interleukin-10 in the vitreous and cerebrospinal fluid and primary central nervous system lymphoma. Arch.Ophthalmol. 1997; 115: 1157-1160.
24. WHITE V.A., GASCOYNE R.D., PATON K.E. – Use of the polymerase chain reaction to detect B -and T-cell gene rearrangements in vitreous specimens from patients with intraocular lymphoma. Arch.Ophthalmol. 1999; 117:761-765.
25. ZIMMERMAN L.E. – Discussion de la communication de Freeman LH, Schachat AP, Knox DL, Michels RG, Green WR. Intraocular reticulum cell sarcoma. A case report and literature review. Ophthalmology. 1987; 94: 1638-1639.

.....

Adresse pour la correspondance:
Prof.dr.J.J. De Laey
Service d'Ophtalmologie
Hôpital Universitaire de Gand
De Pintelaan, 185
B-9000 GAND