

Lymphome conjonctival unilatéral de type MALT : à propos d'un cas

Unilateral MALT conjunctival lymphoma: a case report

Issam Eddine Elleuch^{1,2}, Sana Sayadi^{1,3}, Aymen Daldoul^{1,4}, Malak Kharat^{1,5}, Walid Zbiba^{1,2}

1- *Hôpital Taher Maamouri- Nabeul*

2- *Faculté de médecine de Tunis*

3- *Faculté de médecine de Monastir*

4- *Faculté de médecine de Sousse*

5- *Faculté de médecine de Sfax*

RÉSUMÉ

Introduction : La localisation conjonctivale du lymphome type MALT est rare mais reste la plus fréquente des tumeurs de l'orbite.

Observation : Nous rapportons le cas d'une femme jeune ayant présenté un lymphome de type MALT primitif unilatéral, localisé à la conjonctive qui nous a consulté pour une protrusion de son œil gauche avec apparition d'une masse indolore de couleur saumon au niveau de la conjonctive. L'analyse morphologique et immunohistochimique a permis de conclure au diagnostic.

Conclusion : Le lymphome de type MALT de la conjonctive reste l'atteinte la plus fréquente des atteintes lymphomateuses des annexes orbitaires, il peut être primitif ou secondaire. La symptomatologie est peu spécifique mais doit attirer l'attention devant l'apparition d'une masse conjonctivale de couleur saumon.

Mots-clés

Lymphome ; MALT ; Conjonctive

SUMMARY

Introduction: The conjunctival localization of MALT-type lymphoma is rare although it is the most common tumor of the ocular adnexa.

Observation: We report a case of a 57 years old female patient who presented with a unilateral primitive MALT lymphoma, confined to the conjunctiva, she consulted for a protrusion of her left eye associated with a painless conjunctival lesion. Morphological and immunohistochemical analysis led to the diagnosis.

Conclusion: Conjunctival MALT lymphoma is the most frequent tumor of ocular adnexa. It may be primary or secondary. Presentation is not specific, but the observation of a salmon colored conjunctival mass may lead to the diagnosis.

Key-words

Lymphoma; MALT; Conjunctiva

INTRODUCTION

Le lymphome de type MALT (lymphome B extra nodal de la zone marginale) est un sous type des lymphomes B non hodgkiniens, dont la physiopathologie est encore non élucidée, sa localisation conjonctivale est rare (8 % des cas de lymphomes de type MALT extra-digestifs) mais reste la plus fréquente des tumeurs primitives de l'orbite. Il se présente sous forme d'une lésion indolore saumon orangée. Le plus souvent localisé et de bon pronostic, il est curable par des traitements peu agressifs, ce qui n'exclut pas un suivi régulier à long terme. Nous rapportons un nouveau cas de lymphome conjonctival.

OBSERVATION

Il s'agit d'une patiente âgée de 57 ans, sans antécédents particuliers, myope fort et amblyope de l'OD, qui a consulté pour une exophtalmie non douloureuse de l'OG évoluant depuis plusieurs mois sans baisse visuelle.

L'examen ophtalmologique de l'oeil droit a révélé une acuité visuelle corrigée à 1/10, un segment antérieur calme, un réflexe oculomoteur direct et consensuel présents, le tonus oculaire était normal et l'examen du segment postérieur a montré une choroidose myopique.

A l'examen de l'oeil gauche l'acuité visuelle était de 6/10, on a noté une exophtalmie non axiale, non pulsatile et indolore avec une lésion orange/ saumon au niveau du fornix supérieur de l'OG responsable d'un léger abaissement du globe (figure 1) et une légère limitation des mouvements oculomoteurs non spécifique d'une atteinte nerveuse.

L'examen du segment antérieur était sans particularités. Les réflexes oculomoteurs direct et consensuel étaient présents. Le tonus oculaire était normal et le FO était sans anomalies. La patiente ne présentait pas de signes systémiques, en particulier pas de fièvre, pas de perte de poids ni d'adénopathies.

Devant l'exophtalmie unilatérale à l'OG, nous avons pratiqué une IRM orbitaire, qui a montré un processus expansif conjonctivo-palpébral et orbitaire supéro-interne de l'orbite gauche, bien limité, hypo intense en T2, rehaussé après injection de gadolinium. Il refoule le muscle droit supérieur, avec une exophtalmie grade 1 et une discrète infiltration de la graisse extra-conjuguale intra orbitaire, sans lyse osseuse, ni atteinte du nerf optique (figure 2)

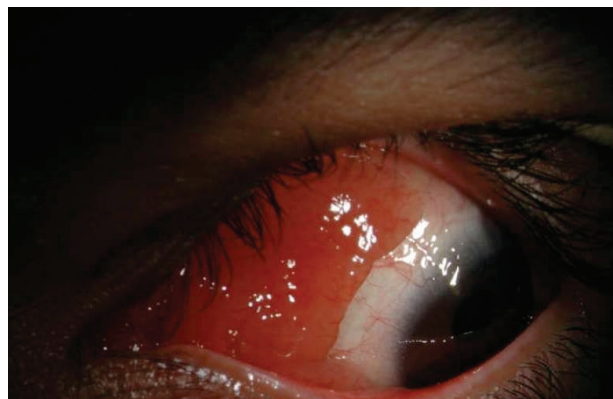


Figure 1. Photographie de l'OG montrant la lésion orange/ saumon au niveau du fornix supérieur.

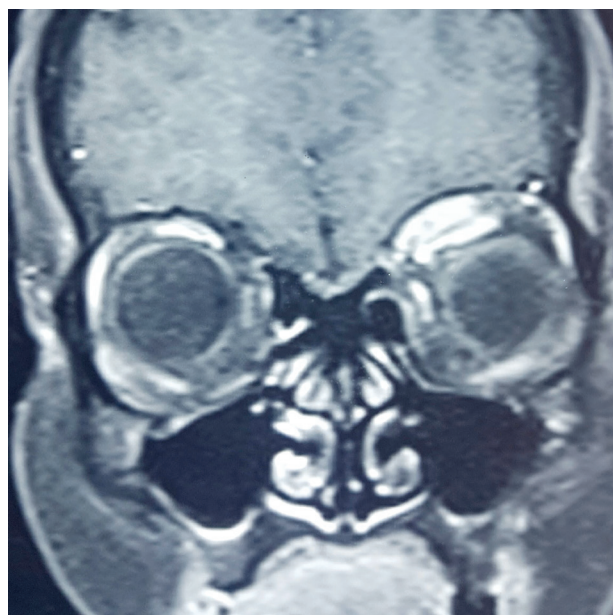


Figure 2. Coupe sagittale en T2 après injection de gadolinium montrant le rehaussement du processus expansif conjonctivo-palpébral et orbitaire supérieur de l'OG.

Une biopsie de la conjonctive a été réalisée montrant un infiltrat lymphocytaire dense à petites cellules de phénotype B (CD20+ , CD5-, CD23-, CD10-, cyclineD1-) réalisant des lésions lympho-épithéliales. Cet infiltrat était associé à un contingent T réactionnel. Ces aspects étaient ceux d'un lymphome de la zone marginale de type MALT. Un Bilan d'extension a été demandé comprenant un bilan hématologique complet, une fonction rénale et hépatique,

un ionogramme, un phénotypage lymphocytaire dans le sang, un myélogramme, une fibroscopie digestive haute et basse avec biopsies et une Tomodensitométrie du corps entier (body scan). Tous les examens étaient négatifs.

La patiente a bénéficié au service d'hématologie d'une antibiothérapie visant *Chlamydia Psittaci* pendant plus d'un mois, sans amélioration clinique.

L'antibiotique prescrit ainsi que la dose exacte n'ont pas été précisés.

La patiente a reçu une radiothérapie orbitaire avec une dose de 30Gy de fractions de 1,5 Gy délivrée sur 20 séances, 5 séances par semaine durant 4 semaines. Aucune toxicité locale n'a été rapportée, avec disparition progressive de l'exophtalmie sur plusieurs mois ainsi que des troubles oculomoteurs.

Aucune récurrence clinique ou à l'imagerie n'a été décelée à 2 ans.

DISCUSSION

Deux à 8 % des lymphomes se localisent au niveau des annexes orbitaires [1].

La localisation conjonctivale est la plus fréquente (25%) parmi les atteintes des annexes orbitaires [2]. Elle est le plus souvent unilatérale mais l'atteinte bilatérale est fréquente (15 à 23 %). Le site de prédilection est le fornix inférieur.

Une métastase de localisation systémique est rare car ce lymphome est souvent primitif [3].

Il est plus fréquent entre la cinquième et la septième décennie. Le sexe féminin est légèrement plus touché. [1,3] Le délai de consultation dépasse les 6 mois pour cette pathologie vu l'absence de symptomatologie spécifique et significative [1,3].

La symptomatologie décrite dépend de la localisation de l'atteinte, elle peut être une rougeur oculaire, une irritation oculaire, un chemosis, une exophtalmie ou une masse indolore d'évolution progressive [1]. Dans notre cas c'est l'exophtalmie qui a amené la patiente à consulter.

La physiopathogénie est encore mal élucidée. Certains auteurs s'accordent que le MALT est un composant normal du fornix conjonctival [4,5] alors que cette hypothèse est infirmée par d'autres auteurs vu que le MALT n'a été retrouvé que dans 30% seulement des biopsies conjonctivales post mortem [5]. Ces auteurs pensent que le MALT se développe suite à une inflammation chronique infectieuse ou à une maladie auto immune (sarcoïdose,

orbithopathie dystyroidienne, Goujerot Sjogren). Ainsi plusieurs agents infectieux (*Chlamydia psittaci*, *Helicobacter pylori*, *Borrelia burgdorferi* et le virus de l'hépatite C) ont été incriminés avec des préférences pour certains organes et tissus [6].

Le MALT ainsi acquis sert de précurseur au lymphome au niveau de plusieurs organes dont la conjonctive. Plusieurs auteurs ont décrits une relation entre *Chlamydia Psittaci* et les lymphomes des annexes de l'orbite [7].

Dans notre cas la recherche de *C.Psittaci* n'a pas été faite et aucune maladie auto-immune n'a été retrouvée.

Le diagnostic positif repose sur l'examen anatomopathologique. Les principaux diagnostics différentiels sont représentés par l'hyperplasie lymphoïde bénigne ou les lésions de conjonctivite chronique ainsi que les lymphomes à petites cellules B notamment le lymphome du manteau. La nature monomorphe B de l'infiltrat tumoral ainsi que la présence de lésions lymphoépithéliales avec un index Ki-67 bas permettent de retenir le diagnostic de lymphome MALT [8].

Les techniques de pathologie moléculaire et d'hybridation in situ peuvent être utiles au diagnostic en montrant les translocations t(11;18), t(11;14), t(3;14) [9].

Ceci n'a pas été réalisé dans notre cas.

Un bilan d'extension est nécessaire afin d'éliminer une localisation systémique.

Il comprend un scanner ou une IRM orbitaire, un bilan hématologique (NFS, un phénotypage lymphocytaire dans le sang et EPP), un myélogramme et un body scan. Un traitement antibiotique visant *C. Psittaci* semble être efficace selon certaines études, mais il a été démontré que ce traitement pourrait être efficace seulement dans les stades débutants de l'atteinte et non pas à un stade avancé.

Dans notre cas, il a été essayé et n'a pas entraîné d'amélioration de la lésion.

Les traitements qui ont prouvé leur efficacité sont la radiothérapie externe, la chimiothérapie seule ou associée à un traitement moléculaire et la chirurgie [3].

Si la lésion conjonctivale est de petite taille et bien limitée, une biopsie excisionnelle pourrait suffire, mais avec une surveillance ultérieure rapprochée. Cette attitude semble insuffisante et elle est fortement associée à un risque de récurrence locale plus élevé [10,11].

La radiothérapie externe à une dose allant de 25 à 36 Gy en 10 à 15 fractions de 1,5 – 1,8 Gy, délivrées sur 3 ou 4 semaines, donne de bons résultats pour le contrôle de

cette maladie surtout dans les formes localisées à l'orbite, et minimise le risque de récurrence avec un taux de survie à 97% à 5 ans et de 93% à 10 ans [12]. Dans notre cas, elle a permis la régression de la lésion avec absence de récurrence à deux ans.

Si la radiothérapie est contre-indiquée ou refusée par le malade les alternatives thérapeutiques sont la chirurgie et/ou la chimiothérapie topique ou intra lésionnelle, les agents utilisés sont l'interféron alfa-2b et le Rituximab.

La chimiothérapie donne de bons résultats mais sa toxicité limite son utilisation d'autant plus que les résultats obtenus par la radiothérapie seule sont bons.

L'Interféron alfa-2b est une glycoprotéine produite par les leucocytes et qui possède un effet anti tumoral, elle a été utilisée en intra lésionnel pendant 8 semaines et a montré son efficacité selon plusieurs études dans des cas de lymphomes de bas grade localisés.

L'injection intra lésionnelle du Rituximab, qui est un anticorps anti CD20, associée à du sérum autologue, a montré son efficacité dans plusieurs cas isolés décrits dans la littérature de lymphome MALT de la conjonctive [13,14].

Ces deux dernières alternatives thérapeutiques sont surtout indiquées si la tumeur a une évolution agressive locale ou en cas de dissémination à distance.

Un suivi au long court est nécessaire pour déterminer l'efficacité de ses molécules quant aux récurrences tumorales. Le lymphome de type MALT est classiquement de bon pronostic, avec une tendance à rester localisé [15]. 17% des lymphomes primitifs avec atteinte unilatérale de la conjonctive présentent une dissémination systémique. Cette dissémination est plus fréquente dans les atteintes bilatérales de la conjonctive (47%) et constitue aussi un facteur de récurrence après traitement [16].

L'expression en immunohistochimie de l'anticorps anti CD43 a été aussi corrélée à un risque élevé de dissémination à distance [17].

L'anticorps anti CD5 est rarement exprimé dans ce lymphome, une expression aberrante a été corrélée à une dissémination précoce, une évolution clinique agressive et une récurrence après radiothérapie externe locale [18].

Les tumeurs de taille supérieure à 4 cm ont une forte probabilité de transformation en lymphome de haut grade et de récurrence impliquant une surveillance prolongée (plus que 7ans).

Le taux de récurrence n'est pas négligeable, 38% dans une série récente, la moyenne des récurrences est survenue à 2

ans, il est ainsi recommandé de continuer la surveillance tous les 3 mois pendant la première année, puis de maintenir une surveillance semestrielle ou annuelle au long court [3].

Dans notre cas, il n'y a eu aucune récurrence à 2 ans.

CONCLUSION

Les lymphomes de type MALT sont les lymphomes conjonctivaux les plus fréquents.

Le diagnostic peut s'avérer difficile et nécessiter l'expertise d'un pathologiste expérimenté pour le différencier d'une conjonctivite chronique ou d'une hyperplasie bénigne. Bien que plusieurs hypothèses étiopathogéniques ont été étudiées avec des implications thérapeutiques, la radiothérapie externe reste le gold standard du traitement. Malgré l'excellent pronostic de cette pathologie, un suivi prolongé reste la règle pour détecter une récurrence.

Déclaration d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de conflit d'intérêt en relation avec cet article.

REFERENCES

1. Kirkegaard MM, Rasmussen PK, Coupland SE, et al. Conjunctival lymphoma-an International multicenter retrospective study. *JAMA Ophthalmol.* 2016;134(4):406-14.
2. Kirkegaard MM, Coupland SE, Prause JU, Heegaard S. Malignant lymphoma of the conjunctiva. *Surv Ophthalmol.* 2015;60(5):444-58.
3. Sein J, Stefanovic A, Kemp CL. Diagnosis and Treatment of Conjunctival Lymphoma. 2012 [Cited 2016 July 14]; Available from <http://www.aao.org/eyenet/article/diagnosis-treatment-of-conjunctival-lymphoma>
4. Hardman-Lea S, Kerr-Muir M, Wotherspoon AC, Green WT, Morell A, Isaacson PG. Mucosal-associated lymphoid tissue lymphoma of the conjunctiva. *Arch Ophthalmol* 1994;112:1207-12.
5. Chandler JW, Gillette TE. Immunologic defence mechanism of the ocular surface. *Ophthalmology* 1984;90:635-6.
6. Sjö LD. Ophthalmic lymphoma: epidemiology and pathogenesis. *Acta Ophthalmol* 2009;87 Thesis 1:1-20.
7. Ferreri AJ, Guidoboni M, Ponzoni M, De Conciliis C, Dell'Oro S, Fleischhauer K, et al. Evidence for an association between chlamydia psittaci and ocular adnexal lymphomas. *J Natl Cancer Inst.* 2004;96(8):586-94.
8. Joshi M, Sheikh H, Abbi K, Long S, Sharma K, Tulchinsky M, et al. Marginal zone lymphoma. *Ther Adv Hem.* 2012;3(5):275-90.

9. Da Cunha Santos G, Ko HM, Geddie WR, Boerner SL, Lai SW, Have C, et al. Targeted use of fluorescence in situ hybridization (FISH) in cytospin preparations: results of 298 fine needle aspirates of B-cell non-hodgkin lymphoma. *Cancer Cytopathol* 2010;118(5):250-8.
10. Esik O, Ikeda H, Mukai K, Kaneko A. A retrospective analysis of different modalities for treatment of primary orbital non-Hodgkin's lymphomas. *Radiother Oncol* 1996;38;13-8.
11. Matsuo T, Yoshino T. Long-term follow-up results of observation or radiation for conjunctival malignant lymphoma. *Ophthalmology* 2004;111(6):1233-7.
12. Liao SL, Kao SC, Hou PK, Chen MS: Results of radiotherapy for orbital and adnexal lymphoma. *Orbit* 2002;21:117-23.
13. Cohen VM: Treatment options in ocular adnexa lymphoma (OAL). *Clin Ophthalmol* 2009;3: 689-92.
14. Conconi A, Martinelli G, Thieblemont C, Ferreri AJ, Devizzi L, Peccatori F, Ponzoni M, Pedrinis E, Dell'Oro S, Pruneri G, Filipazzi V, Dietrich PY, Gianni AM, Coiffier B, Cavalli F, Zucca E: Clinical activity of rituximab in extranodal marginal zone B-cell lymphoma of MALT type. *Blood* 2003;102(8):2741-45.
15. Mannami T, Yoshino T, Oshima K, Takase S, Kondo E, Ohara N, et al. Clinical, histopathological, and immunogenetic analysis of ocular adnexal lymphoproliferative disorders: characterization of malt lymphoma and reactive lymphoid hyperplasia. *Mod Pathol* 2001;14:641-9.
16. Rath S, Connors JM, Dolman PJ, Rootman J, Rootman DB, White VA. Comparison of american joint committee on cancer TNM-based staging system (7th edition) and ann arbor classification for predicting outcome in ocular adnexal lymphoma. *Orbit* 2014;33(1):23-8
17. Nola M, Lukenda A, Bollmann M, Kalauz M, Petrovecki M, Bollmann R. Outcome and prognostic factors in ocular adnexal lymphoma. *Croat Med J* 2004;45(3):328-32.
18. Wenzel C, Dieckmann K, Fiebigler W, Mannhalter C, Chott A, Raderer M. CD5 expression in a lymphoma of the mucosa-associated lymphoid tissue (MALT)-type as a marker for early dissemination and aggressive clinical behaviour. *Leuk Lymphoma* 2001;42(4):823-9.