

Aspects trompeurs des lymphomes intraoculaires primitifs

RÉSUMÉ : Le lymphome intraoculaire primitif (LIOP) est une localisation particulière du lymphome malin primitif du système nerveux central. La localisation oculaire peut être isolée ou inaugurale de l'atteinte cérébrale. Il s'agit d'un lymphome malin de haut grade de malignité.

Contrairement aux lymphomes uvéaux résultant d'une dissémination secondaire de lymphomes systémiques, le LIOP a un tropisme vitréorétinien préférentiel. Le LIOP est le lymphome oculaire le plus fréquent.

Son diagnostic est difficile car il peut mimer une pseudo-uvéite chronique. Ainsi, toute uvéite intermédiaire chez le sujet de plus de 50 ans doit faire évoquer un LIOP.



→ A.-M. NGUYEN

Clinique ophtalmologique universitaire, Hospices Civils de Lyon, Hôpital de la Croix-Rousse et Université de Lyon, LYON.

Le lymphome oculo-cérébral primitif représente une entité particulière de lymphome, le plus souvent non hodgkinien à grandes cellules B, affectant exclusivement l'œil et le système nerveux central.

Cette même entité peut être désignée par les termes lymphome intraoculaire primitif (LIOP), lymphome oculo-cérébral primitif (LOCP), lymphome cérébral primitif (LCP) avec atteinte oculaire ou encore lymphome primitif du système nerveux central (LPSNC). Il s'agit d'une tumeur, de haut grade de malignité, rare ; sa connaissance est essentielle pour ne pas retarder le diagnostic et la prise en charge.

En dehors de l'atteinte typique du lymphome primitif vitréorétinien, la maladie peut être très polymorphe et se manifester par un syndrome mascarade aspécifique, rendant la démarche diagnostique difficile. Il peut alors s'agir d'une pseudo-uvéite chronique corticodépendante, de syndromes de tâches blanches du sujet âgé ou plus rarement d'un syndrome pseudotumoral.

[Épidémiologie

Si le lymphome cérébral primitif est une tumeur rare (5 % des tumeurs primitives cérébrales), l'atteinte oculaire l'est encore plus. Celle-ci ne représente qu'une faible proportion des LCP et qu'environ 0,1 % des tumeurs intraoculaires. Environ 25 % des LCP montreront une atteinte oculaire dans un deuxième temps. À l'inverse, lors d'une atteinte oculaire primitive, l'atteinte cérébrale se révélera dans 50 à 80 % des cas. Certains auteurs considèrent que ce taux pourrait atteindre 100 % [1, 2].

L'âge moyen au diagnostic est de 60 ans. L'incidence de la maladie est en augmentation, chez l'adulte immunocompétent, sans que l'on en connaisse la raison. En revanche, elle est en nette diminution chez les patients atteints par le VIH grâce à la trithérapie [3].

[Les lésions typiques

Si les métastases oculaires des lymphomes systémiques atteignent préférentiellement la choroïde, les lym-

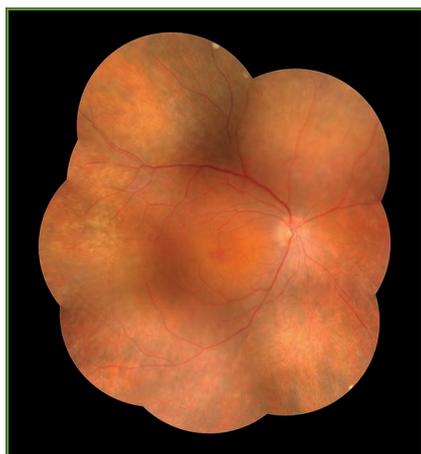


FIG. 1: Infiltrats punctiformes sous-rétiniens jaunâtres disséminés en moyenne périphérie d'un lymphome oculo-cérébral primitif. Les lésions sont parfois coalescentes associées à des plages d'atrophie spiculée de l'épithélium pigmentaire. À noter des microhémorragies maculaires et un œdème papillaire.

phomes oculo-cérébraux primitifs ont un tropisme préférentiel pour la rétine et le vitré, d'où l'appellation initiale de lymphome rétinovitréen [4].

Cette présentation clinique, bien que rare, est considérée comme pathognomonique: on décrit classiquement des infiltrats sous-rétiniens, sous l'épithélium pigmentaire blancs jaunâtres, isolés ou multiples et parfois regroupés en DEP solides. Ces lésions correspondent à l'accumulation de cellules lymphomateuses entre l'épithélium pigmentaire et la membrane de Bruch.

Même dans cette forme rétinovitréenne, des formes trompeuses peuvent exister (**fig. 1**). L'évolution peut se faire vers la cicatrisation spontanée, donnant un aspect en "peau de léopard" (spicules pigmentaires et atrophie d'EPR) ou mimant parfois une chorio-rétinopathie inflammatoire car l'association à une pseudo-hyalite est très fréquente. Des infiltrats sous-rétiniens plus étendus ou coalescents peuvent imposer pour une rétinite ou rétinocoroïdite infectieuse (herpès, toxoplasmose...).

Le syndrome mascarade

Ce syndrome décrit toute pathologie non inflammatoire qui prend la forme d'une uvéite chronique. L'errance diagnostique devant une uvéite chronique porte évidemment à conséquence lorsqu'il s'agit de pathologies tumorales de haut grade de malignité telles que les LIOP. On considère que le retard diagnostique moyen dans le LIOP est de 4 à 40 mois selon les études! 80 % des patients diagnostiqués comme LIOP ou LCP avec atteinte oculaire auraient consulté pour le bilan d'une uvéite intermédiaire [5].

La pseudo-uvéite du LIOP est unilatérale dans 30 % des cas avec une bilatéralisation dans des délais très variables (quelques jours à plusieurs mois) dans 60 à 90 % des cas. Elle est souvent asymétrique. Elle se révèle par un œil blanc indolore, des myodésopsies, un flou visuel ou une baisse d'acuité variable.

Le segment antérieur est le plus souvent calme, mais peut présenter des précipités rétrodescémétiques (PRD) granulomateux en graisse de mouton ou non. On considère qu'il n'y a "jamais" de synéchies iridocristalliniennes (SIC). De rares cas sont toutefois décrits, mais pourraient plutôt être secondaires à d'autres complications (rubéose irienne, post-radique...)

Très souvent, il s'agit d'une pseudo-uvéite intermédiaire du sujet de plus de 50 ans (60 à 85 %). La "hyalite" prend l'aspect d'un vitré très sale, dense (50 % des cas ont une hyalite cotée à 3+) [6], gênant la visualisation du fond d'œil. Le vitré est le siège d'amas de grandes cellules lymphomateuses B mimant une hyalite granulomateuse, auxquelles peuvent s'associer des cellules inflammatoires réactionnelles, des hématies et des résidus fibrineux. Une organisation de ces amas en cylindres vitréens est assez évocatrice (**fig. 2**).

Une discordance entre la densité de l'infiltration vitréenne et une relative

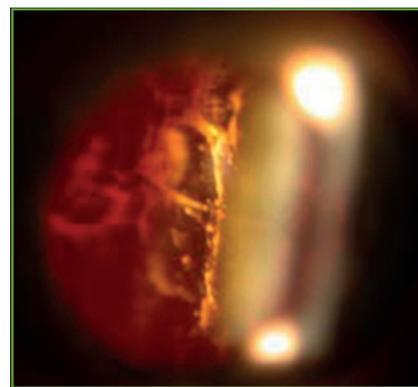


FIG. 2: Pseudo-hyalite avec condensations en amas d'aspect granulomateux avec disposition en cylindre.

bonne conservation de l'acuité visuelle est un élément d'orientation vers une infiltration lymphomateuse. De même, dans un syndrome mascarade, l'intensité de l'atteinte postérieure contraste souvent avec un segment antérieur calme et l'absence de rougeur et de douleurs [5, 6].

On décrit également moins d'œdème papillaire, de membrane épitréonienne secondaire ou encore de vascularite rétinienne dans les syndromes mascarades que dans les uvéites intermédiaires [7].

La corticosensibilité initiale des LIOP peut également faire considérer à tort une uvéite intermédiaire idiopathique. Dans le LIOP, s'installent rapidement ensuite une corticorésistance et/ou dépendance à forte dose.

Autres aspects trompeurs

Le LIOP peut donner des engainements périvasculaires par dépôts périvasculaires de lymphocytes malins, mimant une vascularite inflammatoire, voire parfois une angéite givrée. Il peut cependant survenir d'authentiques occlusions vasculaires par infiltration tumorale endothéliale. Chez le patient immunodéprimé ou atteint de SIDA, le diagnostic différentiel avec une cause virale (cytomégalovirus) peut alors être difficile [8, 9].

REVUES GÉNÉRALES

Cancérologie

L'œdème papillaire n'est pas exceptionnel. Il peut être dû à l'invasion du nerf optique, ou à l'hypertension intracrânienne causée par une tumeur cérébrale. Des cas de névrite optique ischémique ont été décrits [10].

Le glaucome est une complication fréquente du lymphome intraoculaire, et sa fréquence est même estimée à plus de 50 %. 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 [8].

Apport de l'imagerie

L'angiographie et l'OCT (*optical coherence tomography*) n'apportent pas plus de renseignements que la clinique. Dans la forme rétinovitréenne classique, les images correspondent aux dépôts sous-rétiniens. Ceux-ci sont responsables d'un effet masque à l'angiographie fluorescéine. Des defects de l'épithélium pigmentaire peuvent aussi s'y associer, sous la forme d'hyperfluorescence par effet fenêtre. L'association concomitante de ces deux types de lésions peut donner un aspect angiographique en "taches de léopard" (*fig. 3*). En autofluorescence, certains auteurs décrivent un aspect granulaire d'hypoautofluorescence entourée d'un anneau hyperautofluorescent lorsque la maladie est active, faisant place à des spots hypoautofluorescents en phase de cicatrisation [11].

L'angiographie au vert d'indocyanine est peu contributive, et montre le plus souvent moins de lésions hypofluorescentes qu'en fluorescéine, soulignant bien le tropisme sous-rétinien et non choroïdien du LIOP vitréorétinien. Par ailleurs, les hypofluorescences par effet masque seraient davantage un signe d'activité de la maladie. L'angiographie fluorescéine au vert d'indocyanine, mais aussi avec clichés en autofluorescence, a donc un intérêt dans le suivi.



Fig. 3 : Angiographie fluorescéinique. Lésions punctiformes hypofluorescentes par effet masque.

L'examen angiographique peut être normal. L'hyperfluorescence papillaire, la diffusion maculaire ou périvasculaire sont rares. L'OCT, quant à elle, révèle les DEP solides par une hyperréflexivité nodulaire de l'épithélium pigmentaire.

L'association de DEP solides hypofluorescentes – plus nombreux en angiographie fluorescéine qu'en vert d'indocyanine et d'une hyperréflexivité nodulaire OCT de ces lésions – aurait une valeur prédictive positive de 89 % et négative de 85 % pour le LIOP, selon Fardeau *et al.* [7]. Ces critères paracliniques seraient donc à rechercher, car peuvent à eux seuls rendre un diagnostic hautement probable pour cette pathologie.

Conclusion

Parmi les syndromes mascarades, le LIOP doit être évoqué devant toute uvéite intermédiaire du sujet de plus de 50 ans, surtout si elle est corticostéroïdésistante ou dépendante à forte dose. La forme rétinovitréenne typique est rare. L'angiographie et l'OCT sont utiles au diagnostic. La variété et la non spécificité des manifestations cliniques conduisent probablement à un sous-diagnostic ou un retard diagnostique de cette pathologie. Toute suspicion de LIOP doit conduire à la réalisation de prélèvements intraoculaires sans délai,

afin d'engager au plus vite un bilan d'extension et d'établir un projet thérapeutique.

Bibliographie

- MELSON MR, MUKAI S. Intraocular lymphoma. *Int Ophthalmol Clin*, 2006;46:69-77. Review.
- AKPEK EK, AHMED I, HOCHBERG FH *et al.* Intraocular-central nervous system lymphoma: clinical features, diagnosis, and outcomes. *Ophthalmology*, 1999;106:1805-1810.
- MOCHIZUKI M, SINGH AD. Epidemiology and clinical features of intraocular lymphoma. *Ocul Immunol Inflamm*, 2009;17:69-72. Review.
- COUPLAND SE, DAMATO B. Understanding intraocular lymphomas. *Clin Experiment Ophthalmol*, 2008;36:564-578.
- GRIMM SA, McCANNEL CA, OMURO AM *et al.* Primary CNS lymphoma with intraocular involvement: International PCNSL Collaborative Group Report. *Neurology*, 2008;71:1355-1360.
- CASSOUX N, MERLE-BERAL H, LEBLOND V *et al.* Ocular and central nervous system lymphoma: clinical features and diagnosis. *Ocul Immunol Inflamm*, 2000;8:243-250.
- FARDEAU C, LEE CP, MERLE-BÉRAL H *et al.* Retinal fluorescein, indocyanine green angiography, and optic coherence tomography in non-Hodgkin primary intraocular lymphoma. *Am J Ophthalmol*, 2009;147:886-894.
- DE LAEY JJ. Intra-ocular non-Hodgkin's lymphoma. Diagnostic aspects. *Bull Soc Belge Ophthalmol*, 2001;81:81-89. Review.
- RIDLEY ME, McDONALD HR, STERNBERG P JR. *et al.* Retinal manifestations of ocular lymphoma (reticulum cell sarcoma). *Ophthalmology*, 1992;99:1153-1160; discussion 1160-1161.
- GUYER DR, GREEN WR, SCHACHAT AP *et al.* Bilateral ischemic optic neuropathy and retinal vascular occlusions associated with lymphoma and sepsis. Clinicopathologic correlation. *Ophthalmology*, 1990;97:882-888.
- EGAWA M, MITAMURA Y, HAYASHI Y *et al.* Changes of fundus autofluorescence and spectral-domain optical coherence tomographic findings after treatment of primary intraocular lymphoma. *J Ophthalmic Inflamm Infect*, 2014;22:4:7.

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.