

1^{er} Colloque Francophone-Méditerranée
VIH/Hépatites

Alger

**Cirrhose virale C & à un Lymphome B
Diffus à Grandes Cellules
A propos d'un cas**

*ZC. AMIR, S. AIT-YOUNES, F. ASSELAH
Service de Pathologie CHU Mustapha, Alger*

Hôtel Sheraton, 27-28-29 mars 2015



www.afravih.org

OBSERVATION

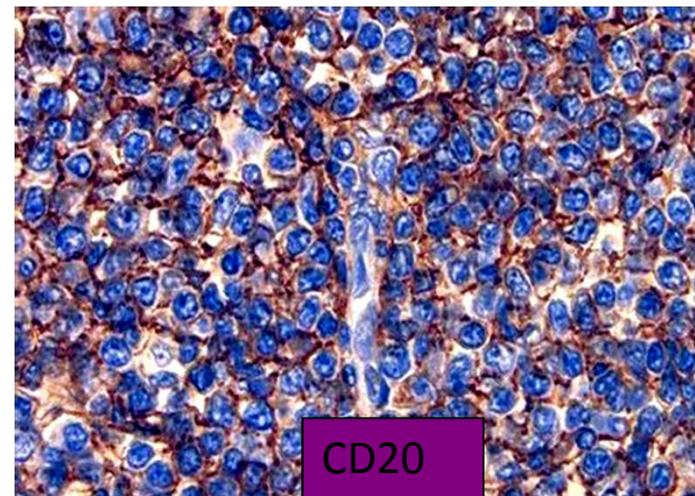
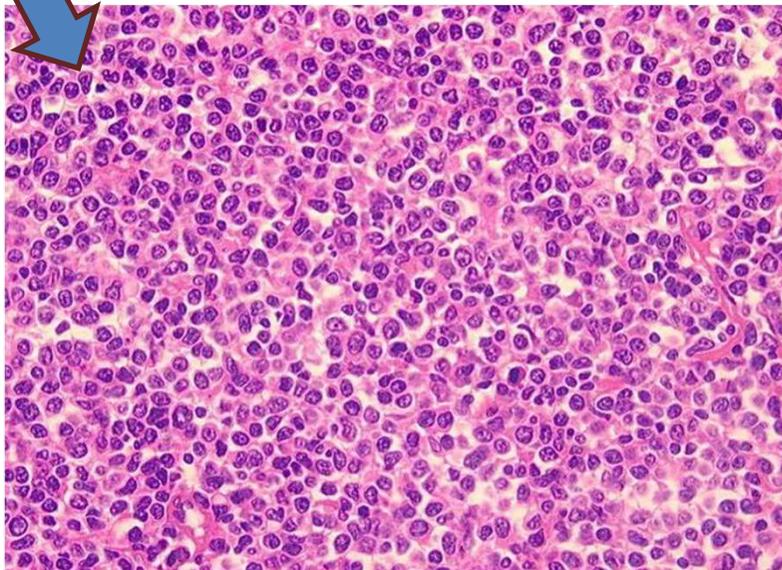
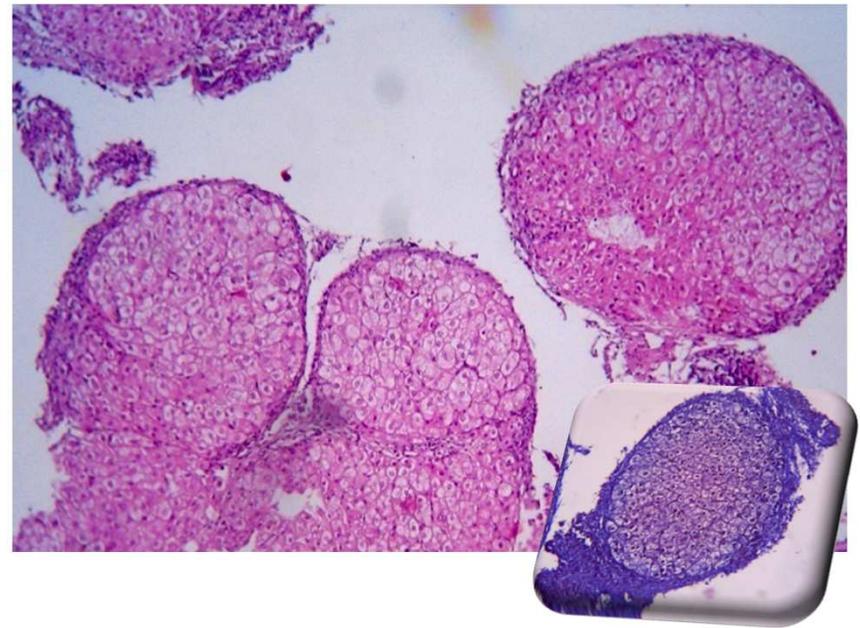
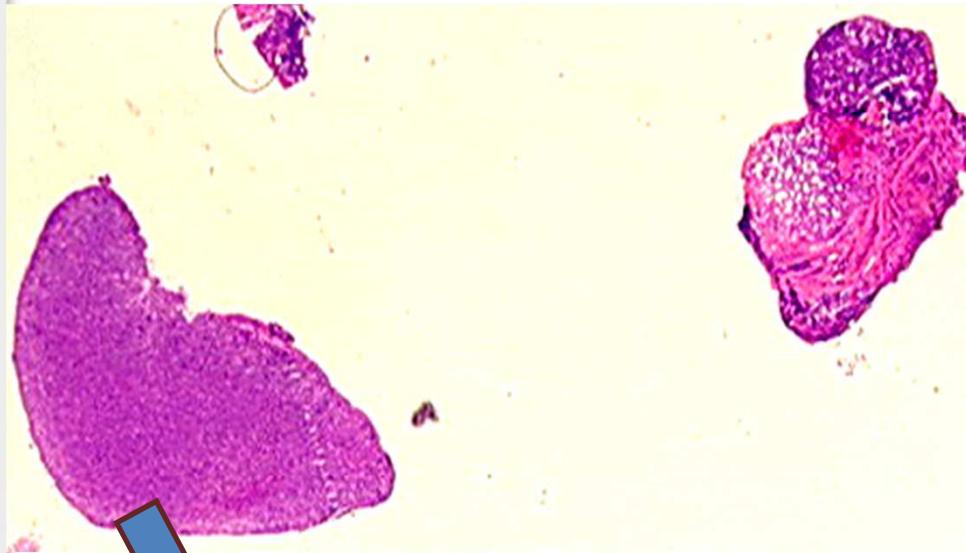
- Patiente âgée de 74 ans, originaire de Tamanrasset
- Cirrhose virale C compensée, diagnostiquée en 2005
- Consulte en 2006 pour douleur épigastrique, pâleur cutanéomuqueuse et AMG
- Examen clinique : ADP cervicale de 2 cm - HPM nodulaire
- Biologie: ALAT élévation modérée
aFP Nles
LDH élevées
- TDM : nodule hépatique de 35x 32 x 27 mm sur foie de cirrhose en faveur d'un CHC

OBSERVATION

- **Ponction Ggl cervical** : frottis très riche avec de nombreux petits lymphocytes matures associés à des cellules d'aspect centroblastique
- **Résection Ggl** : Adénopathie cervicale adressée fragmentée mesure globalement 2x1cm
- **PBH fragmentée** : 6 fragments dont la taille varie de 3 à 6 mm de grand axe

PBH

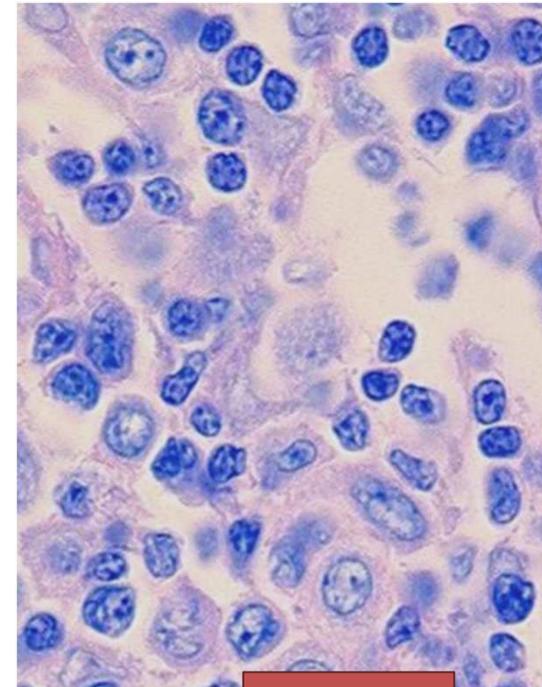
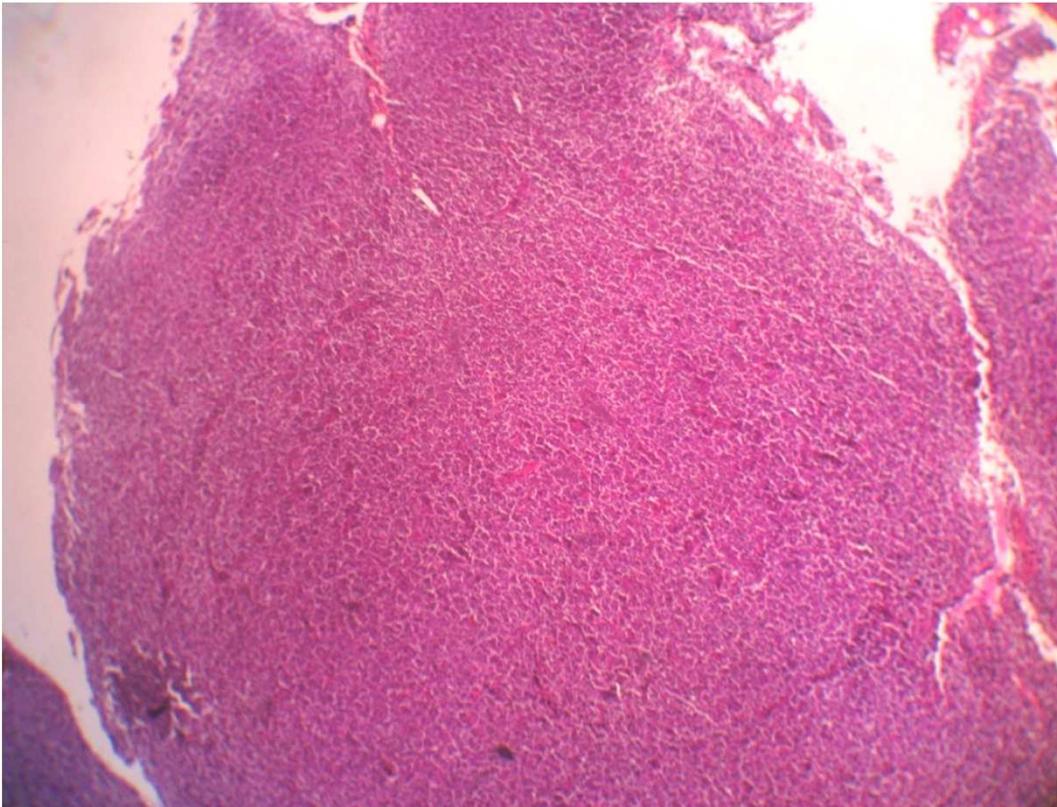
Cirrhose post HVC 'A1 F4' et LBDGC



CD20

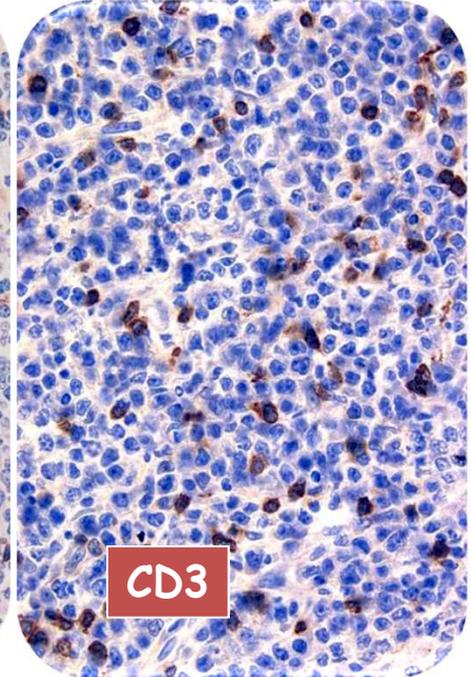
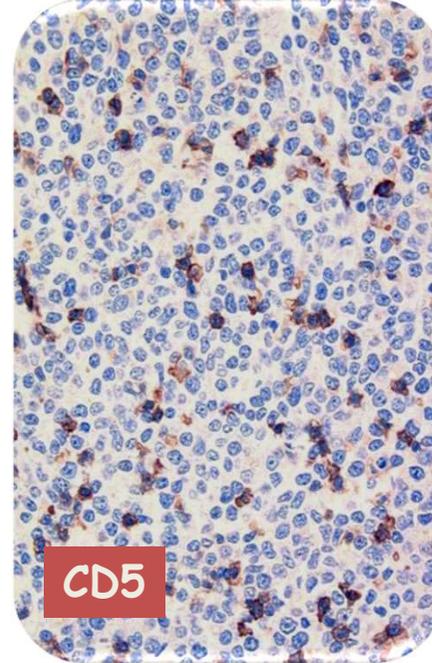
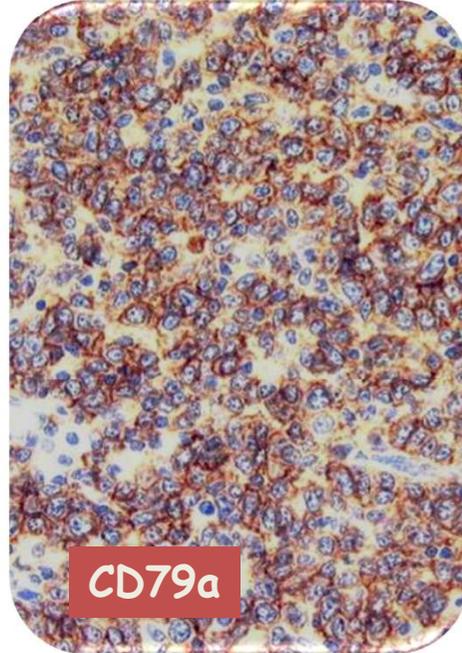
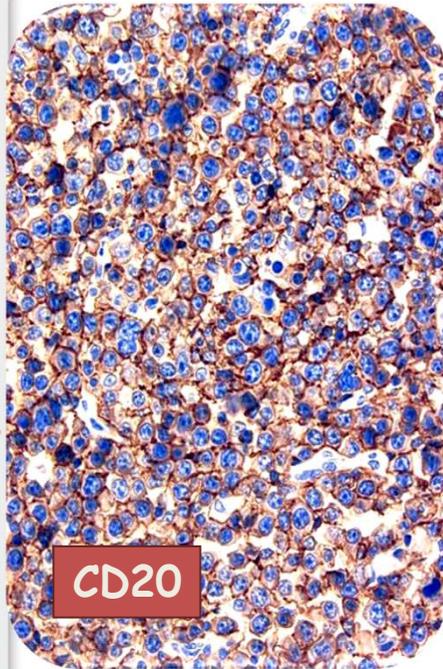
Ganglion cervical / Etude histologique

- Pas de parenchyme ganglionnaire identifiable
- Capsule conjonctivo - adipeuse en périphérie peu reconnaissable
- Infiltration tumorale lymphomateuse
- Architecture diffuse
- Prédominance de cellules Cb et Ib



Giemsa

IHC : CD20 +, CD79a +,
CD3 -, CD5 -, CD30 -



**Diagnostic : Lymphome diffus à grandes cellules B
de localisation hépatique et ganglionnaire cervicale**

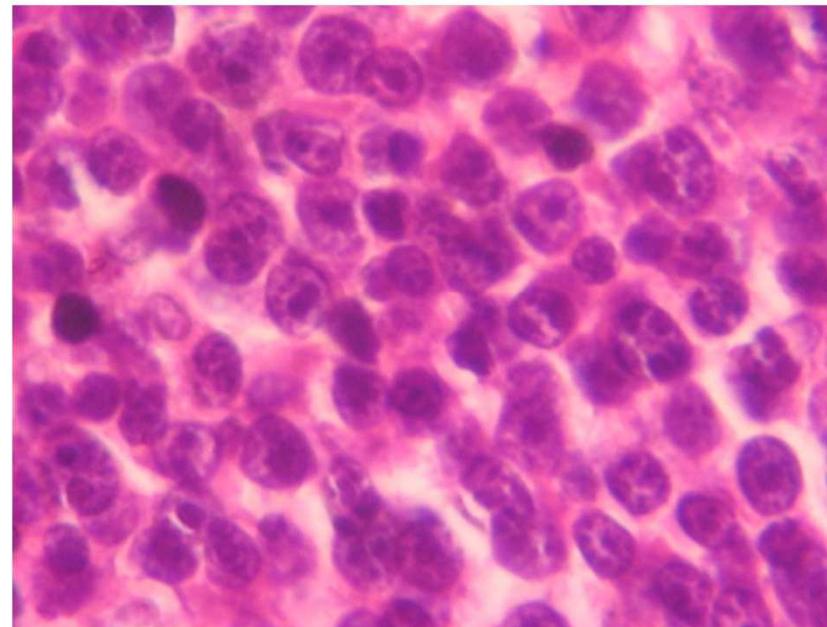
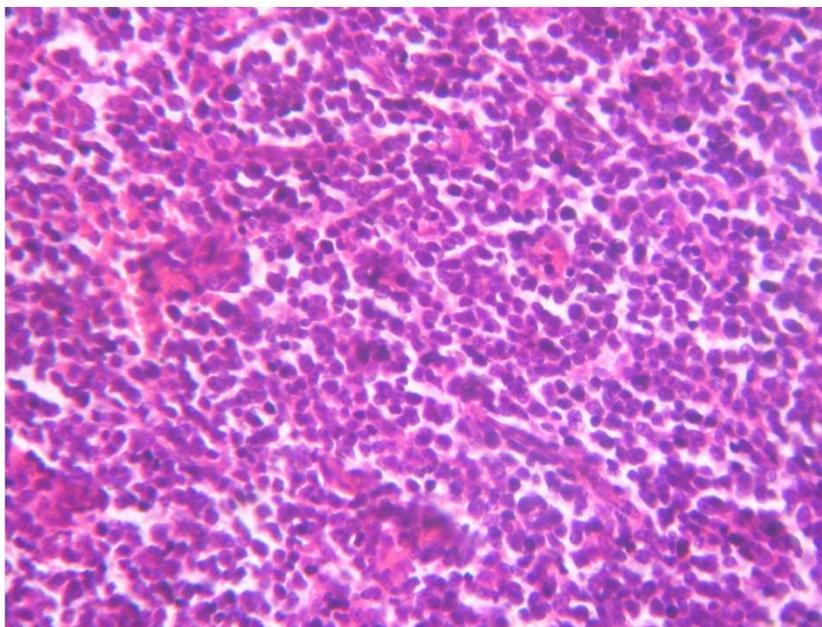
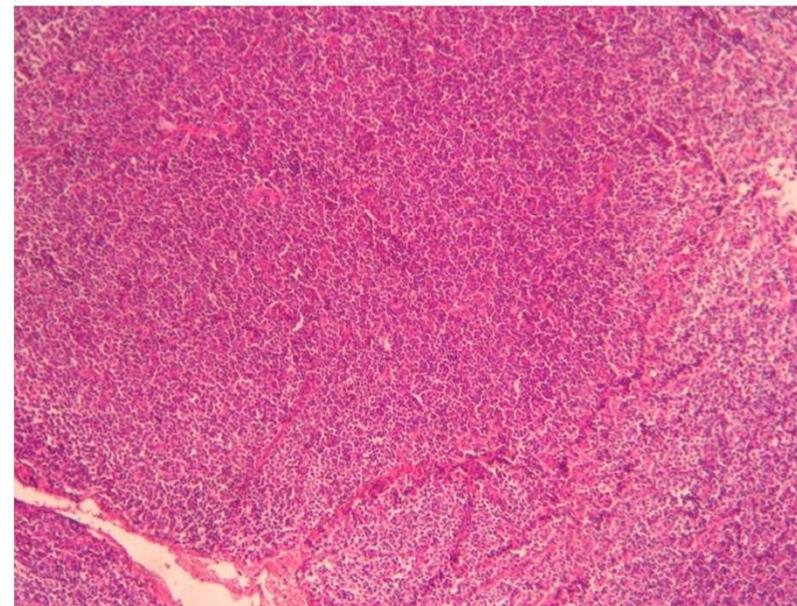
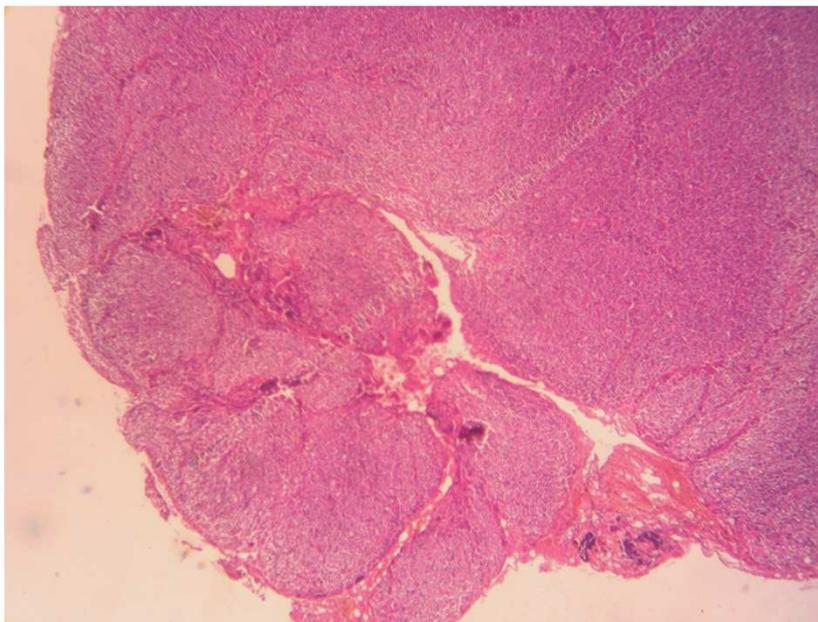
Traitement - Evolution: LBDGC

- 6 cures de R.CHOP
- RC → 6 ans

- La patiente consulte de nouveau en 2013 pour
 - Pâleur cutanéomuqueuse
 - Signes généraux à type de sueurs et de fièvre nocturne
 - Et inquiétée par l'apparition d'une masse sous-maxillaire droite

- **Clinique :**
un **syndrome tumoral périphérique** est retrouvé avec :
 - 6 ADP cervicales gauches (1 - 3 cm)
 - 1 ADP sous maxillaire droite (4 cm)
 - 2 ADP sous mentonnières (2 cm chacune)Absence de splénomégalie
- **Bilan biologique et radiologique**
 - LDH élevées
 - Cirrhose hépatique compensée
 - TDM/TAP : Nle/ Pas d'évidence de tumeur hépatique
- **BOM : Nle**
- **Une biopsie du ganglion cervical de 3 cm est réalisée**

Biopsie ganglion cervical : 3 x 3 x 2 cm → **LBDGC**



- Protocole thérapeutique : ESAC de J1 à J4 (protocole des rechutes)
- Evaluation à J 21 : patiente apyrétique, EG conservé, discrète pâleur cutanéomuqueuse
- La patiente est revue 06 mois après Traitement :
 - EG conservé
 - mais persistance d'un **comblement des creux sus claviculaires**
 - et d'une ADP sous maxillaire gauche douloureuse de 1,5x1cm.
- Décision du staff clinique : surveillance
- Décès après 1 an d'évolution

Commentaires

- Il s'agit d'un LBDGC de localisation gg et hépatique chez une patiente ayant une cirrhose virale C :

1. Atteinte gg  Atteinte hépatique ?

2. Relation entre hépatite virale C et LBDGC ?

Atteinte gg



Atteinte hépatique ?

- 15 % des Lymphomes présentent une infiltration hépatique
- Le lymphome primitif du foie est rare (0,4 % des lymphomes extra-ganglionnaires)
- défini par :
 - **Absence d' ADP** ou de SPMG
 - TDM abdomino-pelvienne normale
 - Absence d'infiltration médullaire

.Silvestri F et al. Prevalence of hepatitis C virus infection in patients with lymphoproliferative disorders. Blood 1996 ; 87 : 4296-301

. Gisbert JP et al. Prevalence of hepatitis C virus infection in B-cell non-Hodgkin's lymphoma : systemic review and meta-analysis. Gastroenterology 2003 ; 125 : 1723-32

Lymphome primitif du foie *

- Adulte d'âge moyen
 - Histo-type : **LBDGC** > L MALT >> LT $\gamma\Delta$ (immuno suppression 'crohn de l'enfant')
 - Etiologie : infection virale C +/- cryoglobulinémie mixte
B, HIV
- * Infiltration secondaire du foie par un LLC, LF... : + fréquente

**WHO classification des tumeurs digestives '2010'*

Lymphome primitif du foie *

- **Morphologie** : LBDGC du foie
 - Prolifération monotone de grandes cellules CD20+
 - Masse expansive, détruisant le parenchyme
 - Variante riche en T et en Histiocytes : Envahissement plus diffus toujours avec infiltration des espaces portes.

**WHO classification des tumeurs digestives '2010'*

Lymphome diffus à grandes cellules B
'LBDGC Ganglionnaire'

- LDGCB représentent un groupe hétérogène sur le plan clinique, morphologique, phénotypique et moléculaire
- Se développe de novo ou sur lymphome indolent
- Localisations :
 - ganglion ++
 - extra ganglionnaire : GI++, peau, SNC, tissu mou, os, poumon, foie, médiastin
- 30 à 40 % des L de l'adulte *
- Âge m. 7ème décade, enfant +/-, Légère prédominance masculine

WHO, IARC Press, Lyon 2008

Lymphome diffus à grandes cellules B
'LBDGC Ganglionnaire'

Morphologie : spectre morphologique hétérogène

Architecture

- Envahissement ganglionnaire : complet +++ ,
partiel, inter-folliculaire ou moins fréquemment
sinusoïdal
- Tissus mous péri-ganglionnaires toujours infiltrés

Cellules

- Grande taille / Cb +++, Ib +

Immunophénotype: Expression des marqueurs B : CD19
CD20, CD22, CD79a +
CD30 + → LBDGC Anaplasique

**WHO classification des tumeurs digestives '2010'*

Facteurs pronostiques et prédictifs des LBDGC

- Lymphomes agressifs mais potentiellement curables (CMT)
- Index Pc international (paramètres de Pc péjoratif)
 - Age (> 60 ans)
 - Performance status ↘ (ECOG \geq 2)
 - LDH élevées
 - Stade III et IV Ann Arbor
 - Atteinte extra nodale > 1 site

**WHO classification tumeurs digestives '2010'*

2. Relation entre hépatite virale C et LBDGC ?

La littérature* : Lymphome & HVC

- La prévalence des Lymphomes au cours de l'infection VHC varie d'une étude à l'autre.
 - les patients HCV ont un risque élevé de développer un Lymphome (dans 20 à 30 %)*
 - L'infection HVC évoluant depuis > 5 ans
 - Lymphome BDGC +++
- Prévalence d'infection chronique C est élevée (9 à 32 %) chez les malades atteints de lymphome de type B.

**Gisbert JP, et al. Prevalence of hepatitis C virus infection in B-cell non-Hodgkin's lymphoma : systemic review and meta-analysis. Gastroenterology 2003 ; 125 : 1723-32*

Quel est le rôle du VHC dans la lymphogénèse ?

- Bien que le rôle du VHC dans la pathogénie du lymphome soit discuté, certains arguments plaident en faveur de son implication
- Le VHC :
 - serait capable d'induire une prolifération clonale des lymphocytes B
 - Peut infecter les cellules mononuclées sanguines comme cela a été montré dans des modèles in vivo.
- Il pourrait agir :
 - Soit directement,
 - Soit en inhibant l'apoptose (par le produit de l'oncogène bcl-2) des lymphocytes infectés,
 - Soit par ces 2 voies.

*Le VHC comme d'autre virus serait donc impliqué dans l'apparition de lymphomes B, mais son rôle exact reste à préciser

** Sansonno D, et al. Localization of hepatitis C virus antigens in liver and skin tissues of chronic hepatitis C virus-infected patients with mixed cryoglobulinemia. Hepatology 1995 ; 21 : 305-12.*

Quel est le génotype VHC associé ?

- L'influence du génotype du VHC n'a pas été beaucoup étudiée
- Lorsqu'il est précisé, il s'agit surtout de génotype 1b ou 2 dont la prévalence n'est cependant pas différente de celle de la population infectée témoin

Nieters et al. Gastroenterology 2006 ; 131 :1879-1886

Gisbert JP, et al. Prevalence of hepatitis C virus infection in B-cell non-Hodgkin's lymphoma : systemic review and meta-analysis. Gastroenterology 2003 ; 125 : 1723-32

CONCLUSION

Atteinte gg  Atteinte hépatique ?

- L'histoire clinique de notre patiente serait en faveur d'une **infiltration hépatique par le lymphome ganglionnaire**

Relation entre hépatite virale C et LBDGC ?

- Chez notre patiente : **Il ne semble pas y avoir de relation entre VHC et la localisation hépatique du lymphome :**
 - **Atteinte ganglionnaire primitive du L**
 - **Pas de récurrence L hépatique**

*Notre patiente a bien répondu au traitement ; a rechuté après 6 ans de RC, elle présentait 3 critères de mauvais Pc (âge, LDH élevées et le stade IV)

**1^{er} Colloque Francophone-Méditerranée
VIH/Hépatites**

Alger

MERCI



www.afravih.org

Références

- Mazzaro C, Zagonel V, Monfardini S, Tulissi P, Pussini E, Fanni M et al. Hepatitis C virus and non-Hodgkin's lymphomas. *Br J Haematol* 1996; 94(3):544-550.
- Musolino C, Campo S, Pollicino T, Squadrito G, Spatari G, Raimondo G. Evaluation of hepatitis B and C virus infections in patients with non-Hodgkin's lymphoma and without liver disease. *Haematologica* 1996; 81:162-164.
- Silvestri F, Pipan C, Barillari G, Zaja F, Fanin R, Infanti L et al. Prevalence of hepatitis C virus infection in patients with lymphoproliferative disorders. *Blood* 1996; 87:4296-4301.
- Pioltelli P, Gargantini L, Cassi E, Santoleri L, Bellati G, Magliano EM et al. Hepatitis C virus in non-Hodgkin's lymphoma. A reappraisal after a prospective case-control study of 300 patients. *Am J Hematol* 2000; 64(2):95-100.
- Ellenrieder V, Weidenbach H, Frickhofen N, Michel D, Prümmer O, Klatt S et al. HCV and HGV in B-cell non-Hodgkin's lymphoma. *J Hepatol* 1998; 28(1):34-39.
- Hausfater P, Cacoub P, Sterkers Y, Thibault V, Amoura Z, Nguyen L et al. Hepatitis C virus infection and lymphoproliferative diseases: Prospective study on 1,576 patients in France. *Am J Hematol* 2001; 67(3):168-171.
- Ohsawa M, Shingu N, Miwa H, Yoshihara H, Kubo M, Tsukuma H et al. Risk of non-Hodgkin's lymphoma in patients with hepatitis C virus infection. *Int J Cancer* 1999; 80(2):237-239.
- Collier JD, Zanke B, Moore M, Kessler G, Krajden M, Shepherd F et al. No association between hepatitis C and B-cell lymphoma. *Hepatology* 1999; 29(4):1259-1261.
- King PD, Wilkes JD, Diaz-Arias AA. Hepatitis C virus infection in non-Hodgkin's lymphoma. *Clin Lab Haematol* 1998; 20(2):107-110.
- McColl MD, Singer IO, Tait RC, McNeil IR, Cumming RL, Hogg RB. The role of hepatitis C virus in the aetiology of non-Hodgkins lymphoma - A regional association? *Leuk Lymphoma* 1997; 26(1-2):127-130.
- Levine AM, Nelson R, Zuckerman E, Zuckerman T, Govindarajan S, Valinluck B et al. Lack of association between hepatitis C infection and development of AIDS-related lymphoma. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1999; 20(3):255-258.
- Ferri C, La Civita L, Monti M, Giannini C, Cecchetti R, Caracciolo F et al. Chronic hepatitis C and B-cell non-Hodgkin's lymphoma. *Q J Med* 1996; 89:117-122.

De Vita S, Sacco C, Sansonno D, Gloghini A, Dammacco F, Crovatto M et al. Characterization of overt B-cell lymphomas in patients with hepatitis C virus infection. *Blood* 1997; 90(2):776-782.

Ascoli V, Lo C, Artini M, Levrero M, Martelli M, Negro F. Extranodal lymphomas associated with hepatitis C virus infection. *Am J Clin Pathol* 1998; 109(5):600-609.

De Vita S, De Re V, Sansonno D, Sorrentino D, La Corte R, Pivetta B et al. Gastric mucosa as an additional extrahepatic localization of hepatitis C virus: Viral detection in gastric low-grade lymphoma associated with autoimmune disease and in chronic gastritis. *Hepatology* 2000; 31(1):182-189.

Caturelli E, Bartolucci F, Biasini E, Vigliotti ML, Andriulli A, Siena DA et al. Diagnosis of liver nodules observed in chronic liver disease patients during ultrasound screening for early detection of hepatocellular carcinoma. *Am J Gastroenterol* 2002; 97(2):397-405.

Amiel A, Kitay-Cohen Y, Fejgin MD, Lishner M. Replication status as a marker for predisposition for lymphoma in patients with chronic hepatitis C with and without cryoglobulinemia. *Exp Hematol* 2000; 28(2):156-160.

De Re V, De Vita S, Marzotto A, Rupolo M, Gloghini A, Pivetta B et al. Sequence analysis of the immunoglobulin antigen receptor of hepatitis C virus-associated non-Hodgkin lymphomas suggests that the malignant cells are derived from the rheumatoid factor-producing cells that occur mainly in type II cryoglobulinemia. *Blood* 2000; 96(10):3578-3584.

Quinn ER, Chan CH, Hadlock KG, Fong SKH, Flint M, Levy S. The B-cell receptor of a hepatitis C virus (HCV)-associated non-Hodgkin lymphoma binds the viral E2 envelope protein, implicating HCV in lymphomagenesis. *Blood* 2001; 98(13):3745-3749.

Zuckerman E, Zuckerman T, Sahar D, Streichman S, Attias D, Sabo E et al. bcl-2 and immunoglobulin gene rearrangement in patients with hepatitis C virus infection. *Br J Haematol* 2001; 112(2):364-369.

Vallisa D, Bertè R, Rocca A, Civardi G, Giangregorio F, Ferrari B et al. Association between hepatitis C virus and non-Hodgkin's lymphoma, and effects of viral infection on histologic subtype and clinical course. *Am J Med* 1999; 106(5):556-560.

Mazzaro C, Franzin F, Tulissi P, Pussini E, Crovatto M, Carniello GS et al. Regression of monoclonal B-cell expansion in patients affected by mixed cryoglobulinemia responsive to alpha-interferon therapy. *Cancer* 1996; 77:2604-2613.

Hermine O, Lefrère F, Bronowicki JP et al. Regression of splenic lymphoma with villous lymphocytes after treatment of hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2002; 347:89-94