Leucémie lymphoïde chronique compliquée d'ascite

Chemir Mamode MD FRCPC¹, Patrice Beauregard MD FRCPC¹, Serge Langevin MD FRCPC¹, Charles-Jacques Mongeau MD FASCP²

C Mamode, P Beauregard, S Langevin, C-J Mongeau. Chronic lymphoid leukemia complicated with ascites. *Can J Gastroenterol* 2000;14(Suppl D):181D-184D. Ascites are common in malignancies of the gastrointestinal tract but are rarely associated with chronic lymphoid leukemia. An unusual progression of chronic lymphoid leukemia, rapidly complicated with ascites, is presented, followed by a discussion of the causes and types of ascites found in solid and blood malignancies.

Key Words: Ascites; Leukemia chronic lymphoid; Chemotherapy

Leucémie lymphoïde chronique compliquée d'ascite

RÉSUMÉ : L'ascite est fréquemment rencontrée dans les néoplasies malignes du tube digestif, mais a rarement été associée à la leucémie lymphoïde chronique. L'évolution inhabituelle d'un malade porteur d'une leucémie lymphoïde chronique rapidement compliquée d'ascite est ici rapportée, ainsi qu'une discussion sur les causes et les types d'ascite rencontrés dans les néoplasies malignes solides et hématologiques.

La leucémie lymphoïde chronique représente le type de leucémie le plus fréquent en Amérique du Nord (30 % de tous les cas) et son incidence s'accroît avec l'âge (1). Elle se caractérise principalement du point de vue clinique par la présence d'adénopathies multiples, de splénomégalie et éventuellement par l'apparition de cytopénies, d'une perte de poids, de diaphorèse nocturne et d'infections bactériennes répétées. Toutefois, la survenue d'ascite est particulièrement rare dans cette affection (2,3).

Nous rapportons ici le cas d'une présentation clinique inhabituelle de leucémie lymphoïde chronique ponctuée par l'apparition rapide d'une ascite secondaire à une infiltration hépatique.

PRÉSENTATION DU CAS

Monsieur JCG est un homme de 49 ans connu pour des antécédents d'éthylisme cessé depuis 2 ans et pour une leucémie lymphoïde chronique à cellules B diagnostiquée 2,5 ans plus tôt. Au diagnostic, le malade présentait déjà une splénomé-

galie, des ganglions rétro-péritonéaux ainsi qu'une atteinte médullaire leucémique. Sa formule sanguine initiale démontrait des leucocytes à $89,4 \times 10^9/L$ dont 92 % de lymphocytes avec une hémoglobine à 148 g/L et des plaquettes à $127 \times 10^9/L$. Le malade fut initialement traité par Leukeran. Toutefois, face à une progression de sa maladie avec ce médicament, on a dû recourir à une chimiothérapie intraveineuse plus agressive, à base de cyclophosphamide, de novantrone, de vincristine et de prednisone. Le patient fut soumis à ce régime pour un total de 3 cycles successifs environ 5 mois avant l'apparition de son ascite. En dépit de cette nouvelle chimiothérapie, la leucémie progressa et l'évolution fut ponctuée par plusieurs épisodes de sinusites et de pneumonies bactériennes.

Il faut préciser que, durant toute cette période, plusieurs échographies et tomographies abdominales ont été effectuées. À l'exception de multiples adénopathies rétropéritonéales touchant la région caelique, le hile hépatique et les aires para-aortiques et d'une splénomégalie, le foie a toujours été

¹Département de médecine, Faculté de Médecine, Université de Sherbrooke ; ²Département de pathologie, Faculté de Médecine, Université de Sherbrooke, Sherbrooke, Québec

Demands et tinés à part: Dr Patrice Beauregard, Département d'hématologie-oncologie, Centre universitaire de santé de l'Estrie, site Fleurimont, 3001, 12^e Avenue Nord, Fleurimont, Québec J1H 5N4. Téléphone 819-364-1110 poste 14816, télécopieur 819-564-5434, e-mail fdesja01@courrier.usherb.ca

Reçu pour publication le 20 mai 1997, accepté le 11 mars 1999

TABEAU 1
Pathologie et type de liquide d'ascite

Transsudatif	Exsudatif	Chyleux
Causes pré-hépatique:	Péritonite	Trauma
Insuffisance cardiaque droite*	Viscère rompu	Tuberculose [†]
Péricardite constrictive	Tuberculose	Cirrhose
Occlusion veineuse	Pancréatite	Hyperplasie des lymphatiques
	Péritonite biliaire	Tumeur touchant les lymphatiques
	Salpingite [‡]	
Causes extra-hépatiques	Tumeurs [‡]	
Cirrhose hépatique [§]	Métastases hépatiques	
Tumeur hépatique [‡]	Métastases péritonéales	

*3^e cause la plus fréquente d'ascite (5 % des cas); [†]Rare; [‡]2^e cause la plus fréquente d'ascite (10 % des cas); [§]Cause la plus fréquente d'ascite (75 % des cas)

décrit de volume, de configuration et de texture normales, sans dilatation des voies biliaires intra- et extra-hépatiques. Plusieurs bilans hépatiques ont aussi été contrôlés durant cette période de plus de 2 ans durant laquelle le patient a été suivi étroitement; ils se sont toujours avérés normaux. Une consommation importante d'alcool avait été rapportée chez ce patient dans le passé sur une période d'environ 2 ans, mais qui avait été complètement cessée depuis son diagnostic de leucémie lymphoïde chronique.

En octobre 1992, le malade se présenta avec un tableau de nausées, de vomissements alimentaires, d'anorexie et de satiété précoce, accompagnés d'une importante distension abdominale d'apparition récente. De plus, le patient se plaignait de façon concomitante d'une dyspnée survenant au moindre effort. Le reste du questionnaire était par ailleurs négatif.

À l'examen, on a noté un malade asthénique, subictérique et afébrile. Il n'y avait pas d'angiome stellaire au thorax, d'érythème palmaire ni d'autre stigmathe d'hépatopathie chronique. Il présentait de multiples adénopathies cervicales et axillaires. À l'examen de l'abdomen, celui-ci était globuleux avec des flancs redondants. Une hépatomégalie évaluée à 12 centimètres au niveau de la ligne médio-claviculaire était notée avec une surface lisse et régulière ainsi qu'une splénomégalie palpée à 5 centimètres sous le rebord costal. De plus l'examen abdominal objectivait la présence d'une ascite sous tension avec le signe de la matité migratrice.

Au laboratoire, la formule sanguine révélait des globules blancs à $16,5 \times 10^9/L$ dont 95 % de lymphocytes, une hémoglobine à 100 g/L et des plaquettes à $31 \times 10^9/L$. Les protéines totales étaient à 62 g/L et l'albumine à 34 g/L. À l'électrophorèse des protéines, on a noté une légère augmentation des gammaglobulines; à l'immunoélectrophorèse des protéines sériques, une légère gammopathie monoclonale à IgM lambda. Le médullogramme démontrait une infiltration massive par de petits lymphocytes matures, caractérisés en flux-cyto-

métrie comme des lymphocytes B monoclonaux, CD5 +, CD19 +, CD20 +, de type lambda. Le ratio normalisé international était à 2,0 et le temps de thromboplastine partielle à 51.2 secondes, aspartate aminotransférase 217 UI/L, alanine aminotransférase 283 UI/L, la bilirubine totale 32 $\mu\text{mol/L}$, la bilirubine conjuguée à 2 $\mu\text{mol/L}$, la phosphatase alcaline à 59 UI/L, la ferritine à 735 $\mu\text{g/mol}$, le fer sérique à 18,9 $\mu\text{mol/L}$, et la saturation de la transferrine à 60 %. Les sérologies pour hépatite A et C étaient négatives. Les sérologies pour l'hépatite B, l'HBsAg (antigène australien), l'anticorps anti-HBc et l'anti-HBe, se sont avérées positives, témoignant d'une hépatite B chronique quiescente.

Une échographie de l'abdomen confirma la présence d'une ascite ainsi que la présence d'adénomégalias multiples accompagnées d'une splénomégalie massive. Toutefois, le foie présentait toujours une échogénéicité uniforme sans aucune évidence de lésions focales.

Dès l'admission, une paracentèse a été effectuée, laquelle ramena environ 2 L de liquide citrin clair. Cette ascite présentait clairement les caractéristiques d'un transsudat avec un gradient d'albumine sérum-ascite de l'ordre de 23 g/L (N = 0,34 à 11 g/L). L'échographie cardiaque ne démontrait aucun signe de péricardite constrictive ni d'anomalie des chambres droites. Quant au doppler abdominal, celui-ci confirmait un flot porte hépatopète ainsi que des veines sus hépatiques perméables. La tomodensitométrie abdominale confirma aussi un foie de densité homogène sans aucune lésion focale, avec la présence de multiples adénopathies et d'une splénomégalie déjà connue. On notait toutefois pour la première fois des signes d'hypertension portale avec le développement de collatérales porto-caves. En dépit d'une restriction sodée et de l'ajout de diurétiques, l'ascite persista et d'autres paracentèses se sont imposées. Au cours des jours subséquents, l'état du patient se détériora assez rapidement, accompagnée d'une pancytopenie progressive. Une infiltration hépatique leucémique était fortement présumée chez ce patient, dans le contexte d'une leucémie lymphoïde chronique réfractaire, se caractérisant par une évolution beaucoup plus maligne au cours des derniers mois en dépit des traitements de chimiothérapie. Une biopsie hépatique par voie trans-jugulaire a été envisagée afin de confirmer le diagnostic, mais celle-ci ne fut pas pratiquée en raison de l'évolution rapide et du sombre pronostic de ce patient.

Quatre semaines après l'apparition de son ascite, le patient présenta de la fièvre, des nausées et des vomissements, accompagnés de douleurs abdominales. À l'examen, le patient présentait les caractéristiques d'un abdomen aigu avec absence de péristaltisme et on notait une défense involontaire ainsi qu'un ressaut. Des hémocultures et une culture d'ascite pratiquées avant le début des antibiotiques s'avérèrent positives pour l'*Escherichia coli*. Un tableau de choc s'en suivit rapidement qui aboutit au décès du malade. La famille autorisa une autopsie limitée à l'abdomen. Celle-ci révéla une leucémie lymphoïde chronique avec une infiltration ganglionnaire généralisée au niveau abdominal (ganglions mésentériques, péri-pancréatiques, hilaires hépatiques et spléniques), ainsi qu'au niveau de la rate, du foie et de la

moelle osseuse. On a noté, au niveau du foie, un envahissement des espaces portes par de petits lymphocytes bien différenciés (Figure 1). Ces lymphocytes ne respectaient pas la plaque limitante et envahissaient le parenchyme hépatique. La région centrizonale ne démontrait aucun signe de nécrose ou de congestion. Quant à l'architecture lobulaire, à l'exception des ponts cellulaires constitués de petits lymphocytes entre les espaces portes, on ne retrouvait pas de fibrose ni de changement de type cirrhotique.

DISCUSSION

La cause la plus fréquente de l'ascite est la cirrhose hépatique, généralement d'origine alcoolique, qui constitue 75 % des cas, les néoplasies qui en constituent 10 % des cas et la maladie cardiaque qui en constitue 5 % des cas (tableau 1). L'ascite est une manifestation fréquemment observée dans les néoplasies du tube digestif et du tractus génito-urinaire (3). De plus, on estime que du 5 à 12 % des cas de lymphome s'accompagnent d'ascite (3). Toutefois, elle est rare dans les néoplasies hématopoïétiques de type myélome multiple ou leucémie aigue et n'a été décrite que dans 4 cas de leucémie lymphoïde chronique à notre connaissance (2,3). Dans l'un de ces cas, la maladie s'est présentée au diagnostic avec une leucémie lymphoïde chronique compliquée d'une ascite chyleuse. Une biopsie hépatique avait démontré une infiltration massive des espaces portes et des sinusoides par des cellules leucémiques. Malgré une thérapie à base d'agents alkylants, le malade est décédé rapidement d'une péritonite bactérienne spontanée compliquée de septicémie (2). Dans un autre cas, un malade connu pour leucémie lymphoïde chronique depuis 2 ans se présenta avec une ascite de type transsudative d'apparition récente qui évolua rapidement vers la mort par infection malgré une chimiothérapie agressive et une splénectomie.

Dans le cas de notre patient, l'apparition de l'ascite est également survenue dans des circonstances très similaires. Dans les mois précédant cette complication, on observe aussi rétrospectivement une leucémie lymphoïde chronique beaucoup plus agressive, se caractérisant particulièrement par une résistance aux schémas standards de chimiothérapie. Soulignons qu'à l'époque la fludarabine n'était pas couramment utilisée chez ce type de la maladie. Comme il a été décrit précédemment, l'examen pathologique a démontré une infiltration hépatique massive par de petits lymphocytes bien différenciés, débordant largement les espaces portes avec la formation de nombreux ponts cellulaires porto-portes. L'ascite devient donc, en cours d'évolution d'une leucémie lymphoïde chronique, un facteur de mauvais pronostic. Celle-ci a d'ailleurs coïncidé chez notre patient avec bien d'autres indices de mauvais présage : infections répétées, résistance au traitement, détérioration de l'état général, pancytopenie progressive. Le développement d'une ascite sans autre cause apparente signe ainsi la survenue d'une transformation plus menaçante dans l'évolution d'une leucémie lymphoïde chronique.

En dépit de la rareté de cette présentation clinique, l'atteinte hépatique dans la leucémie lymphoïde chronique serait toutefois sous-estimée. Alors que celle-ci est rarement

Figure 1 Infiltrat lymphocytaire bien différencié au niveau d'un espace porte hépatique (canalicules biliaires non représentés) (Hematoxylin and eosin $\times 40$)

suspectée cliniquement, un envahissement leucémique a été retrouvé dans une étude pathologique chez plus de 98 % des sujets à l'examen histologique (4,5). Dans cette série d'autopsies, l'atteinte consistait dans la majorité des cas en une infiltration leucémique confinée uniquement aux espaces portes sans transgression de la plaque limitante. Cependant, chez quelques sujets, un envahissement plus important était décrit, touchant alors les lobules hépatiques avec la formation de ponts cellulaires entre les espaces portes adjacents et la présence de nécrose hépato-cellulaire.

Chez notre patient, d'autres hypothèses diagnostiques ont aussi été soulevées initialement pour expliquer l'apparition de cette ascite. Nous devons certes retenir l'hypothèse d'une maladie hépatique chronique sous-jacente. Des antécédents de consommation abusive d'alcool ont retracé chez notre patient et le bilan a aussi révélé une sérologie positive pour l'hépatite B. Cette hypothèse nous apparaît cependant fort peu probable. D'une part, ce patient a été suivi très étroitement depuis le diagnostic de sa leucémie lymphoïde chronique. Ce dernier a été soumis à plusieurs examens durant les 30 mois précédant le développement de son ascite. Tous les bilans hépatiques (aspartate aminotransférase, alanine aminotransférase, phosphatase alcaline, bilirubine totale) se sont avérés normaux. Quant aux examens échographiques, ceux-ci ont toujours démontré un foie de taille, de configuration et d'échogénicité normales. D'autre part, l'examen histologique du foie n'a révélé aucun signe de fibrose ou de cirrhose chez notre patient.

Les atteintes vasculaires ont aussi été considérées dans le diagnostic différentiel de l'ascite chez notre patient. Le syndrome de Budd-Chiari a été spécifiquement décrit dans les désordres myéloprolifératifs ainsi qu'avec certaines néoplasies (hépatome, hypernéphrome, leucémie, carcinome bronchogénique). Cette affection, qui peut se présenter de façon aiguë ou chronique, se caractérise aussi par le développement d'une ascite et d'une hépatomégalie. Celle-ci s'accompagne aussi souvent dans les formes aiguës ou subaiguës d'une douleur, sinon d'un inconfort, à la région hépatique. L'écho-Doppler a permis d'exclure néanmoins ce diagnostic en con-

firmant la perméabilité des veines sus-hépatiques ainsi que des courbes doppler normales au niveau de la circulation intra-hépatique. À l'autopsie, l'examen macroscopique n'a révélé aucune évidence de thrombose, tout comme l'examen histologique qui n'a démontré aucune anomalie au pourtour des veines centrales (absence de congestion, de nécrose ou d'hémorragie centrizonales). Quant à la maladie véno-occlusive, celle-ci pourrait conduire aussi à une présentation clinique semblable. Le diagnostic de cette maladie est toutefois souvent plus difficile. Cette entité a été associée entre autres avec une grande variété d'agents anti-néoplasiques. Le diagnostic définitif repose souvent sur l'examen histologique. Aucun trait caractéristique de cette entité n'a été retrouvé à l'examen histologique de notre patient.

Le développement de l'ascite chez notre patient est probablement secondaire à l'hypertension portale. L'infiltration hépatique massive décrite chez notre patient entraîne nécessairement une distorsion importante de l'architecture lobulaire. La paracentèse a aussi confirmé qu'il s'agissait d'un transsudat. Toutefois, la réaction à la restriction sodique et au régime diurétique a été plutôt décevante, en dépit du recours à de très bonnes doses de furosémide et de spironolactone. L'ascite ne présentait par ailleurs aucun caractère chyleux chez notre patient. Cela aurait pu survenir dans le contexte d'une obstruction lymphatique associée à un envahissement ganglionnaire extensif.

Quant à la péritonite bactérienne spontanée, bien que cette affection soit typiquement retrouvée dans les ascites cirrhotiques, celle-ci a néanmoins été décrite dans les autres formes d'ascite. Il s'agit le plus souvent de rapports isolés. Chez notre patient, les résultats des cultures du liquide d'ascite et des hémocultures ont confirmé l'*E. Coli*. Il s'agissait d'une culture monomicrobienne comme il est retrouvé classiquement dans les péritonites spontanées. Cette observation va donc à l'encontre d'une complication intra-abdominale avec péritonite secondaire. L'autopsie n'a d'ailleurs démontré aucun foyer intra abdominal d'infection ou de perforation. Quant à la possibilité d'une contamination lors de la précédente paracentèse, il s'agit d'une rare complication et l'intervention remontait à plus d'une semaine.

RÉFÉRENCES

1. Dufresne J. La leucémie lymphoïde chronique. *Le clinicien* 1993;8(mars):135-42.
2. Davis MN, Alloy AM, Chiesa JC, Pecora AA. Chronic lymphocytic leukemia presenting with massive chylous ascites. *Am J Gastroenterol* 1990;85:593-6.
3. May JT, Costanzi JJ. Ascites in chronic leukemia. *Ocology* 1982;39:55-8.
4. Schwartz JB, Shamsuddin AM. The effects of leukemic infiltrate in various organs in chronic lymphocytic leukemia. *Hum Pathol* 1981;12:432.
5. Thiele DL, Eigenbradt EH. Hepatic manifestations of systemic diseases and other disorders of the liver. In: Fledman M, Scharschmidt BF, Sleisenger M, Zorab R, eds. *Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease*, GTH edn. New York: WB Saunders Company, 1998:1388-90.