



Lymphome T hépatosplénique de morphologie blastique chez un patient traité par immunosuppresseur

Lymphome T hépatosplénique de morphologie blastique chez un patient traité par immunosuppresseur pour une rectocolite ulcérohémorragique

Barbara Lambert, Laboratoire de biologie clinique, secteur hématologie, Grand Hôpital de Charleroi, Charleroi, Belgique
Maryvonne Jurdan, Laboratoire de biologie clinique, secteur hématologie, Grand Hôpital de Charleroi, Charleroi, Belgique
Lucian Topciu, Centre d'anatomopathologie, Institut de pathologie et de génétique, Charleroi (Gosselies), Belgique
Valérie Robin, Service d'oncohématologie, Grand Hôpital de Charleroi, Charleroi, Belgique
Anne Kornreich, Laboratoire de biologie clinique, secteur hématologie, Grand Hôpital de Charleroi, Charleroi, Belgique

Tirés à part : B. Lambert
barbara.anne.lambert@gmail.com

Liens d'intérêt : Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt en rapport avec cet article.

Blastic morphology of a hepatosplenic T cell lymphoma in a patient treated by immunosuppressive drugs for ulcerative colitis

Immunosuppresseurs, cytopénies, dysplasie, morphologie blastique, lymphome T hépatosplénique
Immunosuppressive drugs, cytopenias, dysplasia, blastic morphology, hepatosplenic T cell lymphoma

Résumé
Nous rapportons ici le cas d'un lymphome T hépatosplénique et nous soulevons les difficultés diagnostiques de cette hémopathie maligne. Une présentation clinique peu spécifique, avec une ou plusieurs cytopénies, des symptômes B et une absence d'adénopathie chez un patient traité par immunosuppresseur au long court, doivent interpeller. En cas de doute sur l'origine des cytopénies chez un patient porteur

Abstract
We hereby report a case of a hepatosplenic T-cell lymphoma and highlight the importance of considering this diagnosis. Our patient was receiving a long-term immunosuppressive treatment and presented cytopenias, B-symptoms, no lymphadenopathy and non-specific clinical characteristics. When cytopenias are discovered in a patient under an immunosuppressive treatment for a digestive auto-

Pour citer cet article : Lambert B, Jurdan M, Topciu L, Robin V, Kornreich A. Lymphome T hépatosplénique de morphologie blastique chez un patient traité par immunosuppresseur Lymphome T hépatosplénique de morphologie blastique chez un patient traité par immunosuppresseur pour une rectocolite ulcérohémorragique. *Hématologie* 2020 ; 26(1) : 50-57. doi : 10.1684/hma.2020.1504

d'une pathologie auto-immune digestive traitée par immunosuppresseur, une ponction-biopsie de moelle osseuse ne doit pas être retardée et l'hypothèse d'un lymphome T hépatosplénique doit être envisagée. Bien que ce lymphome puisse présenter une grande variabilité morphologique, l'histoire clinique du patient, l'immunophénotypage, ainsi que la distribution sinusoidale des cellules permettent d'orienter le diagnostic.

immune disease, a bone marrow aspiration and biopsy are required and a diagnosis of hepatosplenic T-cell lymphoma must be considered. Despite a large variability in morphology, the clinical presentation, the immunophenotype and the sinusoidal distribution of the cells allow the diagnosis to be established.

Le système immunitaire peut être divisé en deux grandes entités : le système immunitaire inné et le système immunitaire acquis. Le système immunitaire inné correspond à la première ligne de défense. Il est impliqué dans la défense des barrières cutanées et muqueuses, et fait intervenir les lymphocytes NK (pour *natural killer*) et les lymphocytes T/NK-like. La seconde ligne de défense, le système immunitaire acquis, comprend les interactions antigène/anticorps et implique les lymphocytes B, les lymphocytes T ainsi que les cellules présentatrices d'antigènes [1]. Les lymphocytes T $\gamma\delta$, dont l'activité exacte reste incertaine, sembleraient agir à l'intersection de ces deux systèmes inné et acquis [2].

Les hémopathies malignes dérivant de l'immunité innée touchent préférentiellement les enfants et les jeunes adultes. Les lymphomes T représentent environ 12 % de tous les lymphomes non hodgkiniens (LNH) [1, 3]. Ce type de lymphome présente une prévalence plus importante en Asie, pour deux raisons :

- les lymphomes B sont moins fréquents en Asie,
- les lymphomes T sont souvent associés aux virus T-lymphotrope humain 1 (HTLV1) et d'Epstein-Barr (EBV), tous deux à haute prévalence sur le continent asiatique [1-4].

Les lymphomes T hépatospléniques (HSTCL) sont des lymphomes T extranodaux très rares (1-2 % des lymphomes T périphériques et < 1 % des LNH). Ils sont également très agressifs et touchent préférentiellement les hommes jeunes, avec un âge médian de 35 ans [1-3, 5]. La présentation clinique est peu spécifique et comporte des symptômes B (fièvre, amaigrissement, sueurs nocturnes et fatigue), une splénomégalie, une hépatomégalie, une absence d'adénopathie et une ou plusieurs cytopénies [1, 2, 6]. Certains auteurs suggèrent que les cytopénies procèdent d'un mécanisme de séquestration splénique, quand pour d'autres elles résultent de la présence fréquente d'une dysplasie modérée au sein des trois lignées hématopoïétiques [7, 8]. L'envahissement médullaire est présent chez les deux tiers des patients au moment du diagnostic, ce qui classe d'emblée les patients au stade IV de la classification d'Ann Arbor [1-3, 9].

Plus de 20 % des HSTCL se développent chez des patients présentant un contexte d'immunodépression au long cours (postgreffe par exemple) ou souffrant d'une maladie inflammatoire chronique de l'intestin et traités par thiopurines et/ou anti-facteur de nécrose tumorale alpha (TNF α) [2, 5, 6, 10]. Les HSTCL sont des lymphomes très agressifs, envahissant souvent la moelle osseuse au moment du diagnostic et de mauvais pronostic. Même après une réponse thérapeutique initiale, les rechutes sont fréquentes et la survie moyenne est inférieure à deux ans [1]. Le taux de survie à cinq ans est de 7 % avec une médiane de 16 mois [5, 6].

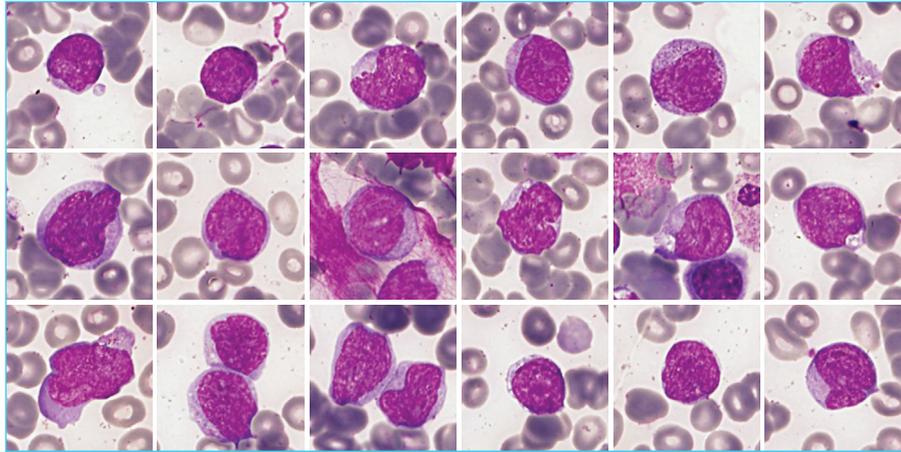
Cas clinique

Nous rapportons ici le cas d'un homme de 51 ans chez qui une rectocolite ulcérohémorragique (RCUH) a été diagnostiquée 17 ans plus tôt. Ce patient, traité par azathioprine, a présenté plusieurs poussées de la maladie intestinale jusqu'en 2014, moment où la maladie s'est stabilisée.

Une bicytopénie (thrombopénie de grade 2 et neutropénie de grade 4) est mise en évidence lors d'un contrôle de routine, en mai 2018. Ces cytopénies sont, dans un premier temps, mises sur le compte d'une toxicité de l'azathioprine, conduisant à l'arrêt du médicament. Un mois plus tard, le patient se présente dans le service des urgences pour douleurs abdominales et fièvre. Le patient est abattu, dyspnéique et en sueur. Il rapporte une perte de poids de 5-6 kg en six mois. Devant ce tableau peu spécifique mais inquiétant, le patient est hospitalisé pour mise au point. Un bilan par tomodensitométrie (CT-scan) ne permet pas de mettre en évidence la présence de lésions focales au niveau

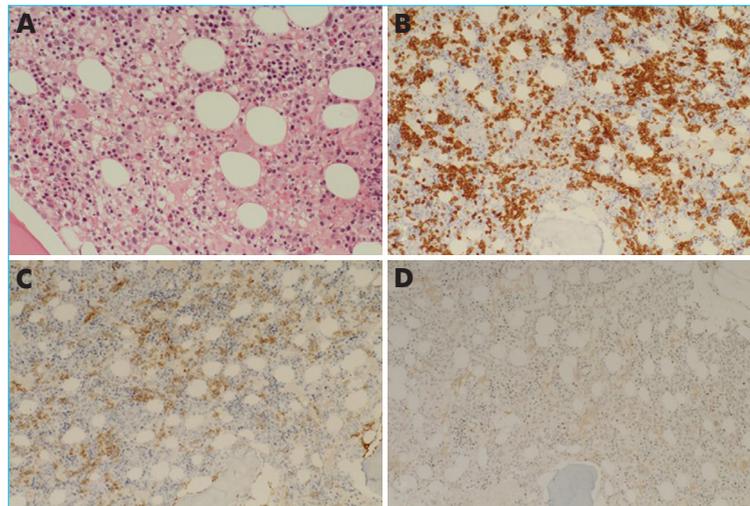


FIGURE 1



abdominal ; l'échographie montre un aspect normoéchogène et homogène du foie ainsi qu'une splénomégalie à 17 cm. Devant l'absence d'amélioration des cytopénies malgré l'arrêt de l'azathioprine, une ponction-biopsie médullaire est réalisée. Celle-ci montre un contexte dysplasique des trois lignées hématopoïétiques au sein desquelles on trouve une importante population de cellules d'allure blastique, parfois finement granulaires, hétérogènes en taille, à la chromatine fine laissant apparaître un ou plusieurs nucléoles (*figure 1*). À l'immunophénotypage, ces cellules sont CD34⁻, CD3⁺, CD4⁻, CD8⁻, CD5⁻, CD2⁺, CD7⁺, CD56⁺ (partiel), CD16⁺ et expriment le récepteur des cellules T $\gamma\delta$ (TCR $\gamma\delta$). L'analyse histobiochimique montre la présence d'un abondant infiltrat cellulaire, souvent sinusoidal, de lymphocytes T EBV négatifs, exprimant la protéine TIA1 et très suspect d'un processus lymphoprolifératif de phénotype T ou de phénotype T/NK (*figure 2*). La biologie

FIGURE 2



Biopsie de moelle osseuse : Infiltration souvent sinusoidale de lymphocytes de petite taille ou parfois de taille intermédiaire, exprimant fortement le CD3 et le CD2, d'expression significative pour le CD7, le CD56, le TCR $\gamma\delta$ et la protéine TIA1. **A)** HE 20x ; **B)** CD3 10x ; **C)** CD56 10x ; **D)** EBV neg 10x. Illustrations réalisées par le docteur L. Topciu.

moléculaire met en évidence la présence d'un réarrangement monoclonal de type T.

L'ensemble de ces données oriente le diagnostic vers un lymphome non hodgkinien T $\gamma\delta$ /NK, stade IV. Une tomographie par émission de positrons (PET-scan) confirmera l'atteinte médullaire diffuse ainsi que la présence d'un nodule hypercaptant au niveau splénique et le diagnostic de lymphome T hépatosplénique sera retenu.

Le patient a été traité selon le schéma d'induction de type cytarabine, ifosfamide, étoposide (IVAC) sur cinq jours, avec prévention neuroméningée par injection intrathécale de dépôt de méthylprednisolone et méthotrexate. Le nombre de cycles d'IVAC programmé était de deux et un bilan intermédiaire après les deux cures avait démontré une réponse complète au PET-scan. Après un total de quatre cycles d'IVAC avec une réponse complète, une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques familiale a été réalisée.

Discussion

Les HSTCL sont des hémopathies malignes rares et agressives, de diagnostic difficile et pour lesquels il n'existe actuellement pas de traitement standardisé [5, 11].

Morphologie des lymphomes T hépatospléniques

Le diagnostic d'un HSTCL est particulièrement délicat. D'une part, à l'inverse d'autres lymphomes, le HSTCL a la particularité de ne pas présenter d'adénopathies périphériques à l'examen clinique [1, 3, 6]. D'autre part, morphologiquement, le HSTCL est très pléomorphe [16]. À côté des formes à petits lymphocytes, il a été rapporté des HSTCL se présentant avec des lymphocytes d'allure blastique, au cytoplasme agranulaire et à la chromatine fine laissant apercevoir un seul gros ou plusieurs petits nucléoles comme cela était le cas chez notre patient [2, 9, 10, 12, 13]. Benayoun et Wagner-Ballon rapportent une présentation d'allure métastatique avec des cellules en amas [14]. D'autres auteurs soulignent une association entre un syndrome d'hémophagocytose et les lymphomes T/NK extraganglionnaires. Cependant, dans le cas des HSTCL, seuls 5 % des patients présenteraient cette association [2, 15]. En périphérie, l'essaimage sanguin peut parfois être très discret [10, 11].

Rappelons que dans le cas que nous présentons ici, le médullogramme mettait en évidence une population de cellules lymphomateuses d'allure blastique avec un cytoplasme parfois finement granulaire, dispersées parmi des cellules hématopoïétiques dysplasiques (*figure 1*). Nous n'avons pas observé d'image d'hémophagocytose pouvant correspondre à ce syndrome, qui n'était d'ailleurs pas soupçonné au vu des résultats biologiques. Dans le sang périphérique, seuls quelques rares lymphocytes réactionnels avaient retenu notre attention.

Histobiochimie des lymphomes T hépatospléniques

Alors que le médullogramme peut parfois prêter à confusion, l'examen anatomopathologique permet de poser le diagnostic en mettant en évidence une infiltration cellulaire de distribution sinusoidale typique [7]. Ces cellules expriment la protéine cytotoxique TIA1 ainsi que le granzyme M et sont généralement négatives pour l'EBV [1].

L'analyse histobiochimique de la moelle de notre patient montrait une infiltration lymphocytaire significative de cellules de petite taille ou de taille intermédiaire exprimant fortement le CD3 et le CD2. Cette distribution était le plus souvent sinusoidale. La protéine TIA1, le CD7, le CD56 ainsi que le TCR $\gamma\delta$ présentaient également une expression significative. L'hybridation *in situ* à la recherche de séquences virales de type EBV était négative (*figure 2*).



Immunophénotypage des lymphomes T hépatospléniques

À l'immunophénotypage, les cellules des HSTCL sont généralement CD3⁺, CD4⁻, CD8⁻, CD2⁺, CD7⁺, CD16/56⁺, TCRγδ⁺ et CD5⁻ [1, 10-12, 16]. Cependant, certains auteurs rapportent une absence d'expression du CD56, alors que d'autres mentionnent l'expression du CD8 ou une expression du TCRαβ, voir une absence totale d'expression des TCR [1, 2, 7, 10, 11].

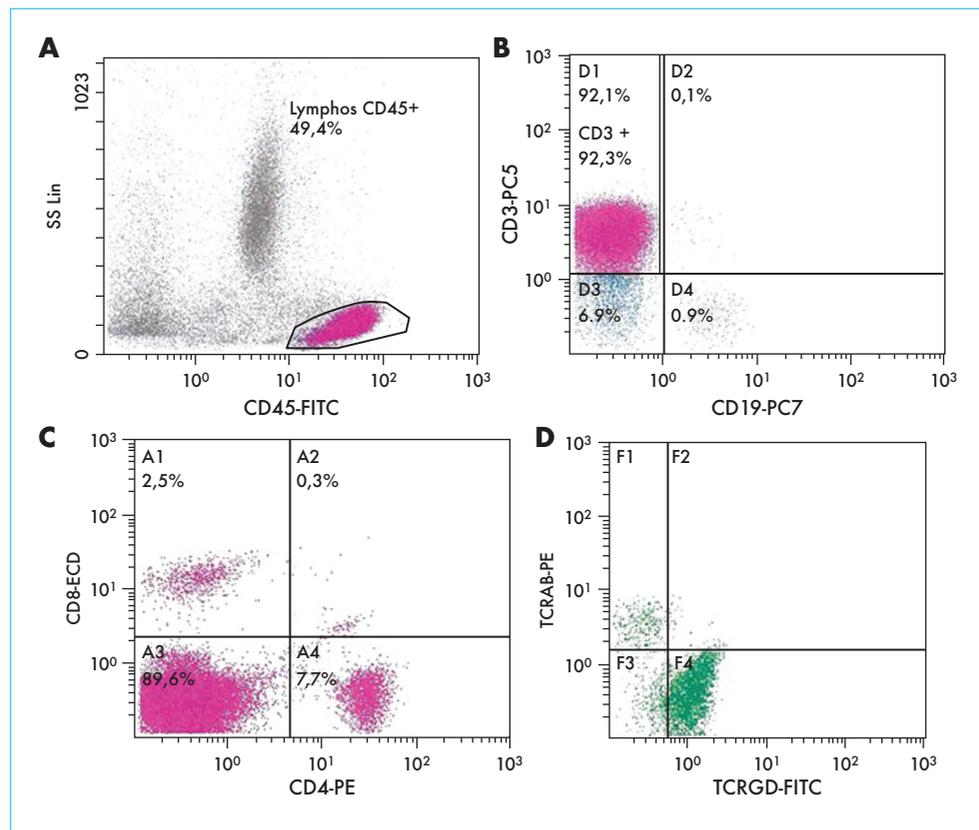
Dans le cas que nous présentons, l'immunophénotypage ne montrait pas de population blastique à CD45⁺ faible ou à CD34⁺ augmentée mais mettait en évidence une importante population CD3⁺, CD4⁻, CD8⁻, CD2⁺, CD7⁺, CD16/56⁺, TCRγδ⁺, CD5⁻ (figure 3).

Génétique des lymphomes T hépatospléniques

Dans près de la moitié des HSTCL, la génétique permet de mettre en évidence une anomalie chromosomique récurrente. L'anomalie génétique identifiée dans les HSTCL est un isochromosome 7q et/ou une trisomie 8. Ces anomalies chromosomiques, toutefois non spécifiques des HSTCL, peuvent être observées au diagnostic ou, parfois, lors d'une rechute [2, 5, 10].

Aucune anomalie chromosomique n'a pu être notée chez notre patient au moment du diagnostic.

FIGURE 3



Immunophénotypage. **A)** ciblé sur l'ensemble de la population cellulaire ; **B)** ciblé sur l'ensemble de la population lymphocytaire CD45 ; **C, D)** ciblé sur les lymphocytes T CD3⁺ totaux.

Pathogenèse des lymphomes T hépatospléniques

Des études sur les mécanismes physiopathologiques des HSTCL ont permis de montrer que ces cellules malignes présentent des mutations au niveau de gènes impliqués dans différentes voies de signalisation cellulaire (oncogène, tyrosine kinase, gène suppresseur de tumeur, trafic vésiculaire, etc.). C'est cette diversité des voies de signalisation pouvant être atteintes qui, en partie, expliquerait la résistance au traitement, les rechutes fréquentes et le pronostic sombre de cette hémopathie [2, 5]. Cependant, la pathogenèse des HSTCL n'est pas encore complètement comprise. Une hypothèse pour expliquer leur physiopathologie serait une surexpression de la voie JAK/STAT ou une mutation au sein de gènes impliqués dans les modifications de la chromatine (par exemple *SETD2*). Ces mutations mèneraient, dans un premier temps, à la prolifération clonale de lymphocytes T $\gamma\delta$. Dans un second temps, les transformations de type isochromosome 7q et/ou trisomie 8 conduiraient au tableau clinique complet des HSTCL [2, 8].

Facteurs de risques des lymphomes T hépatospléniques

Les traitements immunosuppresseurs (l'azathioprine, son métabolite la 6-mercaptopurine ou les anti-TNF α) sont connus pour augmenter le risque de développer un LNH [2, 16, 17]. Dans le cas des anti-TNF α , il semble que ce soit une cascade d'événements qui aboutit à la sélection de clones T $\gamma\delta$ présentant un avantage en termes de survie. Cependant, les inhibiteurs du TNF α ne sont pas indispensables au développement d'un HSTCL [2]. Alors que la littérature relate des cas d'HSTCL chez des patients sous immunosuppresseurs pour maladie de Crohn, le cas que nous présentons ici concerne un patient traité par azathioprine depuis plusieurs années pour une rectocolite ulcérohémorragique.

Pronostic et thérapeutique

Les multiples mutations pouvant être impliquées dans les HSTCL contribuent à leur sombre pronostic et à leur résistance reconnue aux anthracyclines. Ainsi, dans le cas qui nous occupe ici, le choix a été fait d'un traitement de première ligne par cytarabine, ifosfamide et étoposide. En cas d'échec, un schéma à base de gemcitabine aurait été envisagé. Cependant, notre patient ayant répondu favorablement au traitement de première ligne, une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques a pu être réalisée. Le choix de l'allogreffe a été dicté par la chimiorésistance connue des HSTCL et par l'effet bénéfique de la réaction du greffon contre le lymphome (GVL) que provoque l'allogreffe sur cette lymphopathie [18]. Cet effet GVL se base sur la capacité du système immunitaire du donneur à reconnaître et à détruire les cellules lymphomateuses du receveur. À l'opposé, l'autogreffe présente non seulement un risque de rechute mais pourrait également fragiliser le patient avant une allogreffe ultérieure. Ainsi, il a été montré que l'allogreffe présente un avantage important en termes de survie par rapport à l'autogreffe [18, 19].

Conclusion

Les patients sous immunosuppresseurs au long court sont des personnes à risque de développer un HSTCL. L'apparition de symptômes B et/ou de cytopénies chez ces patients doit alerter le clinicien et conduire à la réalisation d'une ponction-biopsie de moelle osseuse lors de la mise au point.

Les HSTCL sont des lymphomes rares, de diagnostic délicat et de pronostic sombre. La morphologie des cellules lymphomateuses peut être très variable, allant des petits lymphocytes sans particularité à des cellules de taille intermédiaire et d'allure blastique. À cet égard, les HSTCL se développant parfois dans un contexte dysplasique, le diagnostic différentiel avec un syndrome myélodysplasique avec



excès de blastes est parfois difficile. Il est donc important de connaître l'histoire clinique du patient et de tenir compte de l'ensemble des données morphologiques, immunophénotypiques, histobiochimiques, génétiques et cliniques afin de ne pas passer à côté du diagnostic.]

Remerciements : Les auteurs adressent un tout grand merci au Pr B. Chatelain (CHU UCL, Namur, Belgique & La Défense, MHKA-HMRA, Bruxelles, Belgique) pour la réalisation des illustrations cytologiques.

Références

- [1] Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, *et al.* WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. Lyon : International Agency for Research on Cancer, 2017.
- [2] Yabe M, Miranda RN, Medeiros LJ. Hepatosplenic T-cell lymphoma: a review of clinicopathologic features, pathogenesis and prognostic factors. *Hum Pathol* 2018 ; 74 : 5-16.
- [3] Armitage JO. The aggressive peripheral T-cell lymphomas: 2017. *Am J Hematol* 2017 ; 92 : 706-15.
- [4] Anderson JR, Armitage JO, Weisenburger DD. Epidemiology of the non-Hodgkin's lymphomas: distributions of the major subtypes differ by geographic locations. *Ann Oncol* 1998 ; 9 : 717-20.
- [5] McThenia SS, Rwwas J, Oliviera JL, Khan SP, Rodriguez V. Hepatosplenic $\gamma\delta$ T-cell lymphoma of two adolescents: case report and retrospective literature review in children, adolescents, and young adults. *Pediatr Transpl* 2018 ; 22 : e13213.
- [6] Cho MW, Chin BB. F-FDG PET/CT findings in hepatosplenic gamma-delta T-cell lymphoma: case reports and review of literature. *Am J Nucl Med Mol Imag* 2018 ; 2 : 137-42.
- [7] Butler LA, Juneja S. Intrasinusoidal pattern of bone marrow infiltration by hepatosplenic T-cell lymphoma. *Clin Case Rep* 2018 ; 6 (4) : 756-7.
- [8] Yabe M, Medeiros LJ, Tang G, *et al.* Dyspoietic changes associated with hepatosplenic T-cell lymphoma are not a manifestation of myelodysplastic syndrome: analysis of 25 patients. *Hum Pathol* 2016 ; 50 : 109-17.
- [9] Sharma P, Nampootheri RV, Sharma P, Naseem S, Malhotra P, Varma N. Leukemic conversion of hepatosplenic T-cell lymphoma with pleomorphic morphology and an aggressive course. *Indian J Pathol Microbiol* 2018 ; 61 : 292-3.
- [10] Navarro JT, Ribera JM, Mate JL, *et al.* Hepatosplenic T-gammadelta lymphoma in patient with Crohn's disease treated with azathioprine. *Leuk Lymphoma* 2003 ; 44 : 531-3.
- [11] Kojima M, Matsushita H. Hepatosplenic T-cell lymphoma appearing in the peripheral blood. *Blood* 2013 ; 122 : 1103.
- [12] Neff JL, Chen D. Hepatosplenic T-cell lymphoma with blastoid morphology in a patient with Crohn disease. *Blood* 2016 ; 128 : 2275.
- [13] Arnoux I, Loosveld M. Hepatosplenic T-cell lymphoma: an acute leukemia presentation. *Blood* 2016 ; 127 : 269.
- [14] Benayoun E, Wagner-Ballon O. Hepatosplenic T-cell lymphoma mimicking bone marrow metastasis. *Blood* 2015 ; 126 : 2071.
- [15] Ferlicot S, Okada M, Brunaud MD, *et al.* Lymphome NK systémique associé à l'EBV, révélé par un syndrome hémophagocytaire. *Hématologie* 1999 ; 5 : 414-7.
- [16] Acharki M, Ajana FZ, Benazzouz M, Essaid A, Amrani N. Lymphome malin non hodgkinien secondaire à un traitement par azathioprine au cours d'une hépatite chronique auto-immune (deuxième cas de la littérature). *Cancerol Digest* 2009 ; 1 : 22-4.
- [17] Koeberle-Ramon S, Goldfarb G. *Cas de lymphome hépatosplénique à lymphocytes T chez des patients traités par HUMIRA.* Communication directe aux professionnels de santé. ABBOTT France, 2008.
- [18] Rashidi A, Cashen AF. Outcomes of allogeneic stem cell transplantation in hepatosplenic T-cell lymphoma. *Blood Cancer J* 2015 ; 5 : e318.
- [19] Tanase A, Schmitz N, Stein H, *et al.* Allogeneic and autologous stem cell transplantation for hepatosplenic T-cell lymphoma: a retrospective study of the EBMT Lymphoma Working Party. *Leukemia* 2015 ; 29 : 686-8.