

## MANIFESTATIONS CUTANÉES DE LA LEUCÉMIE LYMPHOMÉ À HTLV 1 : A PROPOS D'UNE OBSERVATION

J. THARIAT

*Med. Trop.* 2001 ; **61** : 173-176

**RESUME** • Le virus HTLV-1 est un rétrovirus incriminé dans la leucémie-lymphome T de l'adulte, prolifération de lymphocytes T auxiliaires matures infectés. Les manifestations cutanées de la leucémie-lymphome T sont inconstantes et d'expression variable. Elles peuvent être révélatrices ou apparaître secondairement après le diagnostic de leucémie-lymphome T. Un cas de leucémie lymphome T séropositif pour le HTLV 1 est rapporté. Les manifestations initiales étaient frustes et pseudo tumorales au stade terminal de la maladie. Monsieur D., âgé de 27 ans, noir marron Surinamais, présentait des placards érythémato-squameux infiltrés de l'ensemble des téguments. Un an plus tard, il présentait une xérodermie et des nodules tumoraux sous cutanés de taille variable. Cette observation illustre le polymorphisme des lésions cutanées du lymphome T dû au virus HTLV-1.

**MOTS-CLES** • Lymphome T épidermotrope - Virus HTLV 1- Guyane Française.

### CUTANEOUS MANIFESTATIONS OF LEUKEMIA/LYMPHOMA DUE TO HTLV-1 INFECTION. A CASE REPORT

**ABSTRACT** • Human T-cell lymphotropic virus type 1 (HTLV-1) is a retrovirus implicated in adult T-cell leukemia/lymphoma characterized by proliferation of infected mature auxiliary T-cell lymphocytes. Cutaneous manifestations of T-cell leukemia/lymphoma are inconsistent and variable findings. In some patients, skin lesions are the presenting symptoms that lead to diagnosis and in others they are secondary occurrences. This report describes a case of T-cell leukemia/lymphoma associated with serologically documented HTLV-1 infection in a 27-year-old black man from Surinam. Manifestations were low-grade at the time of diagnosis and became tumor-like at the end stage of the disease. At the time of presentation, examination revealed plaques of infiltrated scaly erythematous lesions scattered over the entire body. One year later the patient exhibited xeroderma and variable-sized subcutaneous tumor-like nodules. This case illustrates the wide range of cutaneous manifestations that can be found in association with cutaneous T-cell lymphoma due to HTLV-1.

**KEY WORDS** • Cutaneous T-cell lymphoma - HTLV-1 - French Guiana.

Le virus HTLV 1 est un rétrovirus. Outre les 3 gènes majeurs des rétrovirus, il possède une phosphoprotéine Tax nucléaire capable d'activer la transcription du HTLV-1 dans la cellule et de nombreux gènes cellulaires. Cette protéine a un rôle important dans la pathogénèse du virus. Les infections à HTLV-1 sont assez rarement symptomatiques. Les pathologies les plus fréquentes sont la parésie spastique tropicale et la leucémie-lymphome T de l'adulte. Celle-ci est

surtout observée, après une latence importante, dans les cas de transmission verticale de mère à enfant par l'allaitement. Le HTLV-1 est aussi incriminé dans certaines polyarthrites, polymyosites, uvéites, et dermatites. (1) L'infection est présente en Guyane Française. Elle prédomine dans les populations Noir-Marron habitant les berges du fleuve Maroni. Nous rapportons un cas de leucémie-lymphome T associée à une infection par le rétrovirus humain HTLV1 avec localisations cutanées en Guyane française.

### OBSERVATION

Un homme de 27 ans, surinamais d'ethnie Noir Marron Pa ramaka (population habitant les berges du fleuve Maroni à la frontière du Surinam et de la Guyane Française, depuis le « marronnage », lutineries et désertion des grandes colonies Hollandaises du 19<sup>e</sup> siècle dont les esclaves étaient issus d'Afrique), aux antécédents de psychose maniaque et de toxicomanie au crack, est admis à l'hôpital

• Travail du Service de Dermatologie et Maladies Infectieuses Dr Pradinaud. (J.T., Docteur en médecine), Centre Hospitalier Général de Cayenne, Cayenne, Guyane Française •

• Correspondance : J. THARIAT, 3 rue de l'arquebuse, 21000 Dijon, France • e-mail : j.thariat@libertysurf.fr •

• Article reçu le 02/03/2000, définitivement accepté le 30/05/2001.

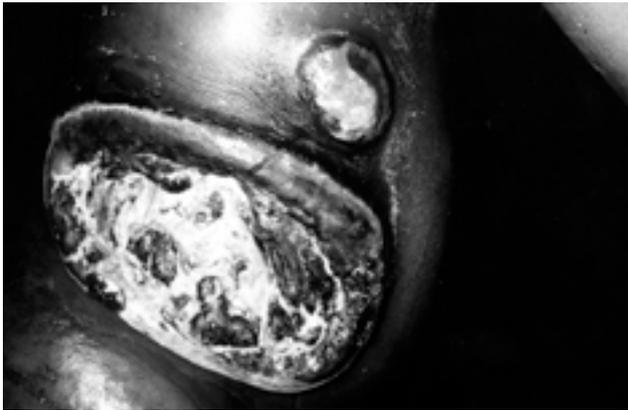


Figure 1 - Nodules lymphomateux ulcérés thoraco-lombaires droits.

de Cayenne pour fièvre, hépato-splénomélgie avec ascite et oedèmes des membres inférieurs. Un frottis sanguin met en évidence un *Plasmodium falciparum* et il est traité par méfloquine. Une fibroscopie haute montre une ulcération bulbaire salami et une muqueuse fundique en mosaïque. Après une hospitalisation de 5 jours, il fugue. Il est réhospitalisé 6 jours plus tard dans un état confusionnel. Il est apyrétique, confus, présente une volumineuse hépato-splénomélgie avec une lame d'ascite et des adénopathies volumineuses multiples, cervicales basses et axillaires bilatérales, et inguinale droite. Il présente également des lésions cutanées ichtyosiques. Ces placardsérythémato-squameux, discrètement infiltrés, sur l'ensemble des téguments, évoquent une dermatophytie profuse, mais les prélèvements mycologiques cutanés restent négatifs. La numération formule sanguine met en évidence une forme leucémique avec une hyperleucocytose à 16 600 leucocytes/mm<sup>3</sup> dont 7800 éléments lymphoïdes anormaux et une hyperéosinophilie à 2 400/mm<sup>3</sup>, une thrombopénie à 100 000/mm<sup>3</sup> et une anémie sévère à 5 g/dl. Le bilan hépatique et la calcémie sont normaux. La sérologie est positive pour le HTLV 1 en ELISA et confirmée par le western blot. La sérologie VIH 1 et 2 est négative. L'examen parasitologique des selles met en évidence de nombreuses larves d'anguillules (*Strongyloides stercoralis*). Une biopsie cutanée est réalisée. L'examen histopathologique objective des infiltrats cellulaires très denses du derme superficiel et moyen s'étendant sous la forme de manchons périvasculaires jusque dans le derme moyen. Ces infil-

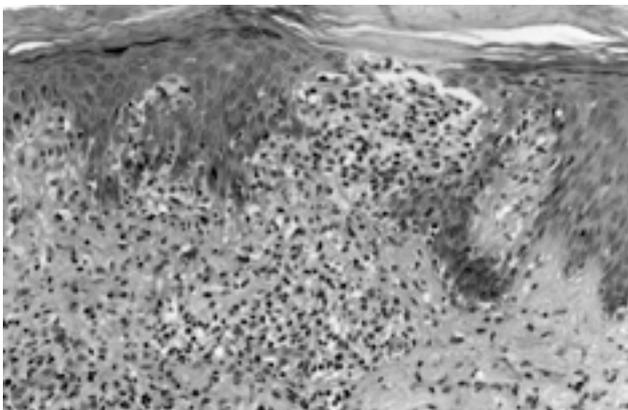


Figure 2 - Infiltrat du derme par des cellules lymphomateuses montrant un épidermotropisme net (HE \* 250).

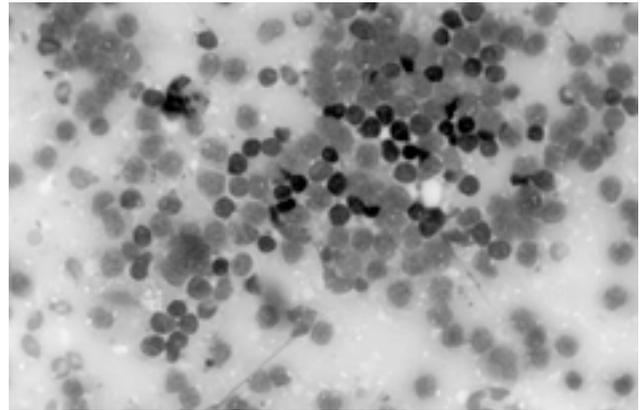


Figure 3 - Population lymphomateuse CD3+ (immunopéroxydase et complexe streptovidine biotine) sur empreinte ganglionnaire (HES \*630).

trats sont très nettement épidermotropes avec formation de microabcès ou nids intra-épidermiques de Pautrier. Parmi les cellules épidermotropes, certaines ont un gros noyau hyperchromatique. La biopsie ganglionnaire met en évidence un infiltrat lymphomateux. L'architecture est modifiée par une prolifération de cellules de taille petite à moyenne avec un noyau irrégulier, contourné. Quelques éosinophiles et de rares plasmocytes sont présents au sein de la prolifération. L'étude immuno-histochimique du ganglion paraffiné montre une population lymphomateuse T exprimant les marqueurs pan T CD3, CD5 et CD45 RO. La sous-population CD4+ est largement exprimée, quelques lymphocytes sont CD8+. L'index de prolifération est de 30 %. Le myélogramme met en évidence 40 % d'éléments lymphoïdes atypiques, de taille petite à moyenne, souvent clivés, nucléolés, à noyau quelquefois convoluté. Le scanner thoraco-abdominal révèle des adénopathies médiastinales et une hépato-splénomélgie, ainsi qu'un gros thymus. Le scanner cérébral est normal. Au total, il s'agit d'une infection par le virus HTLV 1 avec leucémie-lymphome T et localisations cutanée, ganglionnaire, médullaire, viscérale. Devant cette forme de très mauvais pronostic, une chimiothérapie est indiquée. L'antécédent de psychose chronique est une contre-indication relative au traitement de référence par Zidovudine®. La psychose est traitée par neuroleptiques retard. Le contexte socio-culturel, avec de la part de la famille le rejet du système médical occidental au profit de médecines traditionnelles exercées par les chamanes, fait craindre une non-observance. Le malade est très irrégulièrement vu aux consultations programmées de psychiatrie et de médecine à l'hôpital de Saint-Laurent du Maroni. Il est transféré à Cayenne pour avis spécialisé dermatologique. Un traitement palliatif est alors proposé, mais la famille refuse le traitement et le maintien en structure hospitalière. Une décision multidisciplinaire d'abstention thérapeutique avec retour au domicile est prise en raison de l'impossibilité de chimiothérapie et du refus des soins. Le patient est ensuite perdu de vue. Un an plus tard, il est revu en psychiatrie dans un tableau de décompensation psychotique. Il est réhospitalisé à Saint Laurent du Maroni. Il présente à ce moment une xérodémie diffuse avec des nodules tumoraux sous-cutanés, malaire droit, péri-ombilicaux et dorsaux de 3 à 8 cm, un nodule de la face interne de la cuisse droite, de 15 cm sur 15, surinfecté, ulcéré et une vaste ulcération thoraco-lombaire droite, à bords surélevés, profonde très délabrante, surinfectée, avec érosion costale, nécrose musculaire, perception des viscères. La biologie révèle une anémie, une thrombopénie modérée et une hyperleucocytose. Le bilan hépatique est normal. Les LDH sont augmentées à 2250 UI/l ([140-300]), la protéine C réactive à 30 mg/l. Le patient décède le lendemain de l'hospitalisation.

## DISCUSSION

Les lymphomes cutanés constituent un spectre de pathologies caractérisées par une infiltration de la peau par des lymphocytes malins. Ils sont divisés en lymphomes cutanés T et B. Les lymphomes cutanés T comprennent le syndrome de Sézary, le Mycosis fungoïde, le lymphome T CD30+ anaplasique à grandes cellules, la papulose lymphomatoïde et la leucémie-lymphome T de l'adulte. Des agents chimiques et infectieux et en particulier l'Epstein Bar Virus et le virus HTLV 1 ont été incriminés dans l'apparition de ces lymphomes cutanés. Le virus HTLV-1 est un rétrovirus qui infecte les lymphocytes CD4+. Les principales pathologies imputables à l'infection par le HTLV 1 sont la paraparésie spastique tropicale ou myélopathie associée au HTLV 1 et la leucémie-lymphome T de l'adulte (1). Les modes de transmission (sexuelle, sanguine ou par allaitement) sont inégalement contaminants. Ils détermineraient l'apparition de l'une ou l'autre de ces deux pathologies. Cette variabilité d'expression s'expliquerait par des mutations spécifiques des gènes de structure ou de régulation viraux. Le délai d'apparition des signes cliniques dépend également du mode de transmission : leucémie-lymphome T tardive après allaitement, paraparésie spastique rapide après contamination sexuelle ou sanguine, transfusionnelle. Les lésions cutanées entrent dans les critères diagnostiques de la leucémie-lymphome T adulte. Elles sont d'expression variable. Des présentations comme celles illustrées par ce cas clinique sont désormais exceptionnelles dans les pays développés. Le diagnostic d'infection par le HTLV-1 a reposé sur les méthodes de dépistage courantes : la mise en évidence des anticorps en ELISA, avec confirmation par un western blot. Le diagnostic de leucémie-lymphome T a été évoqué cliniquement sur l'hépatosplénomégalie persistante après traitement de l'accès palustre, et l'apparition rapide d'une polyadénopathie superficielle et profonde avec franche altération de l'état général. La formule sanguine a montré une hyperleucocytose à prédominance de lymphocytes atypiques au noyau convoluté, évocateurs d'une leucémie-lymphome T de l'adulte. L'immunophénotypage sur ganglion du cas observé a mis en évidence les marqueurs panT CD3 et CD 45 RO, ce qui est inhabituel puisque le clone T est caractérisé par un réarrangement du gène du récepteur des lymphocytes T et la perte des marqueurs panT. Les marqueurs de la population CD4 auxiliaires étaient exprimés. Les marqueurs pan B et les marqueurs CD56 des lymphocytes et de cellules NK activés étaient absents. Les caractéristiques immuno-phénotypiques classiques de la leucémie-lymphome T de l'adulte sont l'expression des marqueurs cellulaires CD4+ 25+ (2). Les techniques immuno-histochimiques et moléculaires avec *polymerase chain reaction* (PCR) pour étude des réarrangements du gène du récepteur TCR et recherche de produits du génome du virus HTLV-1 sont utiles pour préciser le diagnostic (3, 4). L'histologie cutanée peut mettre en évidence l'expression de produits du génome du HTLV1 dans les lésions cutanées de patients atteints de leucémie-lymphome T à

manifestations cutanées (5). Un lymphome non hodgkinien cutané, type mycosis fungoïde, un syndrome de Sézary, un lymphome T à grandes cellules CD30- pouvaient être suspectés.

Les atteintes cutanées liées au HTLV 1 sont d'expression variable. Elles peuvent mimer des dermatoses bénignes ou des atteintes viscérales malignes à extension cutanée (3, 6). Les manifestations cutanées peuvent révéler ou précéder la leucémie-lymphome T pendant des périodes allant jusqu'à plusieurs années (4, 7). La localisation hémato-dermique est classique en phase terminale d'une leucémie-lymphome T. Mais un prurit, un prurigo peuvent être le prodrome d'une leucémie-lymphome T chez un patient séropositif pour le HTLV1 (8). Des lésions papuleuses ou papulo-nodulaires, une érythrodermie, des tumeurs cutanées, une kératodermie palmo-plantaire, une ichtyose, une alopecie, un purpura, des dermatoses eczématiformes ou dyshidrosiques, psoriasiformes sont possibles à différents stades de la leucémie-lymphome T. (4), ainsi que des placards hypopigmentés type mycosis fungoïde achromique ou des lésions vitiligoïdes.

L'atteinte extra-cutanée et l'évolution temporelle et sous traitement des lésions confortent le diagnostic. Les infections opportunistes sont possibles. Des cas de gale (norvégienne) croûteuse, d'histoplasmoses sont décrits (9-11). L'immunodépression s'expliquerait par le dérèglement immunitaire dû à l'infection par le HTLV 1. Des infections cutanées à pyogènes sont rapportées. La dermatite infectieuse est parfois associée à l'infection par le HTLV 1. Le virus HTLV 1 est ubiquitaire, mais sa séoprévalence est particulièrement importante dans certains pays. L'infection par le HTLV 1 est endémique au Japon. L'incidence est élevée en Amérique du Sud et en Amérique centrale. En Guyane Française, l'incidence atteint 6 % et la population atteinte est majoritairement celle habitant les berges du fleuve Maroni. L'incidence est également élevée dans les Caraïbes, en Afrique de l'Ouest et du Nord, au Moyen Orient, et en Mélanésie (12-13).

Le traitement actuellement préconisé pour les lymphomes T leucémiques liés au HTLV 1 est une combinaison d'Interféron Alpha à fortes doses avec de la Zidovudine®. D'autres traitements, locaux (corticothérapie, électrothérapie, anti-mitotiques) ou généraux (rétinoïdes, Méthotrexate®, Chlorambucil®, VP16®, et polychimiothérapies avec Cyclophosphamide®-Oncovin®-Doxorubicine®-Prednisone®, photophérèse) sont aussi proposés dans les lymphomes cutanés T épidermotropes.

## REFERENCES

- 1- GEORGES-COURBOT M.C., GEORGES A.J. - HTLV-1 dans le temps et dans l'espace. *Med. Trop.* 1999 ; **59** : 469-474.
- 3 - FUKUNAGA Y., EVANS S.S., YAMAMOTO M. et Coll. - Increased density of ecto 5' nucleotidase antigen on leukemic T cells from patients with cutaneous T-cell lymphoma and adult T-cell leukemia/lymphoma. *Blood* 1989 ; **74** : 2486-2492.

- 3 - ABD-EL-BAKI J., STEFANATO C.M., KOH H.K. et Coll. - Early detection of cutaneous lymphoma. *Oncology* 1998; **12** : 1521-1534.
- 4 - WHITTAKER S.J., NG Y.L., RUSTIN M. et Coll. - HTLV-1-associated cutaneous disease: a clinicopathological and molecular study of patients from the U.K. *Br. J. Dermatol.* 1993; **128** : 483-492.
- 5 - SETOYAMA M., KATAHIRA Y., HAMADA T. et Coll. - Expression of human T-cell lymphotropic virus type-1 gene products in the short-term cultured skin tissues of an adult T-cell leukemia/lymphoma patient with cutaneous manifestations. *J. Dermatol.* 1992; **19** : 133-139.
- 6 - BOISNIC S., FRANCES C., BLETRY O., PRIN L. et Coll. - Granulomateuse lymphomatoïde avec hyperéosinophilie et infection par le HTLV 1. *Ann. Dermatol. Venereol.* 1989; **116** : 892-894.
- 7 - TONKIN K.S., RUSTIN G.J., PARADINAS F.J. - HTLV-1 associated T-cell lymphoma in a patient with a 10-year history of non-epidermotropic T-cell skin infiltrates. *Clin. Oncol.* 1990; **2** : 354-357.
- 8 - SETOYAMA M., MIZOGUCHI S., KANZAKI T. - Prurigo as a clinical prodrome to adult T-cell leukaemia/lymphoma. *Br. J. Dermatol.* 1998; **138** : 137-140.
- 9 - GEFFRAY L., VEYSSIER P., CEVALLOS R. et Coll. - Histoplasmosis africaine : aspects cliniques and thérapeutiques : relation avec le sida. A propos de 4 cas, incluant un cas de co-infection HIV-1-HTLV-1. *Ann. Med. Interne* 1994; **145** : 424-428.
- 10 - DEL GIUDICE P., SAINTE MARIE D., GERARDY. et Coll. - Is cru-sted (norwegian) scabies a marker of adult T cell leukemial lymphoma in Human T lymphotropic virus type 1 -seropositive patients? *J. Infect. Dis.* 1997; **176** : 1090-1092.
- 11 - BERGMAN J.N., DODD W.A., TROTTER M.J. et Coll. - Crusted scabies in association with human T-cell lymphotropic virus 1. *J. Cutan. Med. Surg.* 1999; **3** : 148-152.
- 12 - KANZAKI T., SETOYAMA M., KATAHIRA Y. - Human T lymphotropic virus-1 infection. *Australas. J. Dermatol.* 1996; **37** : S20-S22.
- 13 - FOUCHARD N., MAHE A., HUERRE M. et Coll. - Cutaneous T cell lymphomas : mycosis fungoides, Sezary syndrome and HTLV-I associated adult T cell leukemia (ATL) in Mali, West Africa : a clinical, pathological and immunovirological study of 14 cases and a review of the African ATL cases. *Leukemia* 1998; **12** : 578-585.

## Consultations de Prévention des Maladies du Voyageur Centres de Vaccination anti-amarile des Hôpitaux d'Instruction des Armées

ciens)

### BORDEAUX

Hôpital Robert-Picqué  
Route de Toulouse

**05 56 84 70 99**  
Du lundi au jeudi  
sur rendez-vous

Renseignements téléphoniques  
(réservés aux médecins et pharma-

**05 56 84 70 38**

### BREST

Hôpital Clermont-Tonnerre  
Rue du Colonel Fonferrier

**02 98 43 76 16**  
Lundi et mercredi après-midi  
sur rendez-vous

**02 98 43 76 16**  
**02 98 43 73 24**

### LYON

Hôpital Desgenettes  
108 Boulevard Pinel

**04 72 36 61 24**  
Du lundi au vendredi sur rendez-vous  
vendredi matin sans rendez-vous

**04 72 36 61 24**

### MARSEILLE

Hôpital Laveran  
Boulevard Laveran

**04 91 61 71 13**  
Vendredi sur rendez-vous

**04 91 61 71 13**

### METZ

Hôpital Legouest  
27 avenue de Plantières

**03 87 56 48 62**  
Lundi, mercredi et jeudi après-midi  
sur rendez-vous

**03 87 56 48 62**

### SAINT-MANDE

Hôpital Bégin  
59 avenue de Paris

**01 43 98 50 21**  
Lundi, mercredi et vendredi après-midi  
avec et sans rendez-vous

**01 43 98 50 21**