



**HISTOSEMINAIRE CARREFOUR PATHOLOGIE 2011**

**« PIEGES ET NOUVEAUTES EN HEMATOPATHOLOGIE »**

**23 NOVEMBRE 2011**

Coordination : Philippe GAULARD

Avec la participation de :

Christiane Copie-Bergman, Thierry Molina,

Anne Moreau, Marie Parrens

## Sommaire

<b>Cas N°01 : Lymphome folliculaire de grade 1-2 selon la classification de l'OMS 2008, "pseudo-BCL2 négatif" et particulier par l'expression faible et hétérogène du CD10</b>	<b>3</b>
Christiane Copie-Bergman	
<b>Cas N°02 : Localisation ganglionnaire d'un lymphome du manteau dans une forme histologique dite de "phase précoce" ("early phase mantle cell lymphoma")</b>	<b>8</b>
Christiane Copie-Bergman	
<b>Cas N°03 : Lymphome à cellules du manteau, variante agressive pléomorphe (OMS 2008), particulière par l'expression de CD10</b>	<b>14</b>
Thierry Molina	
<b>Cas N°04 : Lésion lymphoïde non classable</b>	<b>20</b>
Thierry Molina	
<b>Cas N°05 : Lymphome B à grandes cellules ALK+</b>	<b>23</b>
Marie Parrens	
<b>Cas N°06 : Lymphome B avec double réarrangement MYC et BCL2 (lymphome B double hit) / lymphome B inclassable, avec caractéristiques intermédiaires entre un lymphome B diffus à grandes cellules et un lymphome de Burkitt (OMS 2008)</b>	<b>29</b>
Anne Moreau	
<b>Cas N°07 : Lymphome de Hodgkin à prédominance lymphocytaire nodulaire</b>	<b>35</b>
Anne Moreau	
<b>Cas N°08 : Lymphome T de type LAI dans une variante riche en grandes cellules B EBV+</b>	<b>41</b>
Marie Parrens	

## Cas N°01 Christiane Copie-Bergman

Service d'Anatomie et Cytologie Pathologiques, AP-HP, Hôpital Henri Mondor, 94010 Créteil Cedex

### Renseignements cliniques

Il s'agit d'un homme de 80 ans consultant son médecin pour une adénopathie cervicale d'évolution lentement progressive. L'examen clinique révèle la présence d'une adénopathie isolée de 1,5 cm, au contact de la glande parotidienne droite. Les autres aires ganglionnaires sont libres. Il n'existe pas d'altération de l'état général, ni de sueurs nocturnes. Le bilan biologique révèle un taux de LDH normal. Une biopsie ganglionnaire chirurgicale est réalisée.

### Diagnostic

Lymphome folliculaire de grade 1-2 selon la classification de l'OMS 2008, "pseudo-BCL2 négatif" et particulier par l'expression faible et hétérogène du CD10.

### Description histologique

L'examen morphologique des prélèvements montre au faible grossissement une adénopathie fragmentée dont l'architecture est détruite par la présence d'une hémopathie lymphoïde d'architecture nodulaire. Ces nodules sont caractérisés sur le plan cytotologique par une prédominance de petits centrocytes, au sein desquels on retrouve dispersés la présence de centroblastes en pourcentage variable selon les follicules analysés, mais restant inférieure à 15 centroblastes par champs à fort grossissement. Les cellules tumorales s'étendent dans les zones interfolliculaires et infiltrent le tissu adipeux péri-ganglionnaire.

Les cellules tumorales sont de phénotype CD20+ CD5-, expriment CD10 de façon faible et hétérogène d'un follicule à l'autre mais l'expression de BCL6 est plus nette sous la forme d'un marquage nucléaire prédominant dans les zones centrofolliculaires.

L'anticorps anti-BCL2 (clone 124) montre que les cellules tumorales sont BCL2 négatives mais qu'elles sont fortement BCL2+ avec l'anticorps anti-BCL2 reconnaissant les formes mutées de BCL2 (clone E17). Les autres marqueurs réalisés montrent que la population tumorale est CD23+ et MUM1- , et que l'index mitotique évalué à l'aide de l'anticorps MIB1 reste globalement faible avec moins de 20% de cellules en cycles selon les follicules analysés. Une étude en FISH interphasique à l'aide de la sonde *BCL2 (18q21)* a été réalisée et montre que les cellules tumorales présentent une translocation chromosomique impliquant le gène *BCL2* en accord avec le diagnostic de lymphome folliculaire.

### Commentaires

Les lymphomes folliculaires (LF) représentent environ 20% des lymphomes non-Hodgkiniens de l'adulte. Ils atteignent essentiellement les adultes avec un âge médian de 60 ans et un ration

homme femme de 1:1.7. Ces lymphomes surviennent rarement avant l'âge de 20 ans. Les atteintes sont le plus souvent ganglionnaires mais la rate, la moelle hématopoïétique, le sang périphérique et l'anneau de Waldeyer peuvent être atteints. Des localisations extraganglionnaires sont également rapportées, au niveau de l'intestin ou des tissus mous dans un contexte de maladie disséminée. Des formes primitivement extraganglionnaires existent, notamment au niveau du duodénum, de la peau, des annexes oculaires, du sein et du testicule. Les patients se présentent le plus souvent au diagnostic avec une maladie disséminée avec de multiples adénopathies. La biopsie ostéoméduleuse est envahie dans la majorité des cas. Malgré des stades le plus souvent avancés, les patients peuvent être asymptomatiques.

Ces lymphomes sont caractérisés sur le plan cytogénétique par la présence d'une translocation  $t(14;18)(q32;q21)$  impliquant le gène *BCL2* et le gène codant pour la chaîne lourde des immunoglobulines *IGH*.

#### ***Aspects histologiques :***

Le lymphome folliculaire est un lymphome d'origine centrofolliculaire, c'est-à-dire issu des cellules du centre germinatif des follicules lymphoïdes. L'architecture de la prolifération tumorale est le plus souvent nodulaire, constituée de follicules aux contours mal définis et étroitement accolés les uns aux autres. Dans de rares cas, le lymphome folliculaire peut présenter une architecture essentiellement diffuse. Les zones centrofolliculaires sont homogénéisées, dépourvues de macrophages à corps tingibles et sont constituées d'une population mixte de petits centrocytes et de centroblastes. Un grade histologique est attribué selon le pourcentage de centrocytes et de centroblastes. La classification OMS de 2008 regroupe d'un côté les grades 1-2 (grade1: 0 à 5 centroblastes par champ à G400; grade 2: 6-15 centroblastes/G400) et de l'autre côté les grades 3 composés majoritairement de centroblastes. Les grades 3A associent une prédominance de centroblastes avec persistance de quelques centrocytes alors que les formes 3B sont composées uniquement de centroblastes et d'immunoblastes. Cette dernière forme histologique est importante à individualiser car la prise en charge thérapeutique des patients atteints de lymphome folliculaire de grade 3B est celle d'un lymphome diffus à grandes cellules B contrairement aux autres formes histologiques.

#### ***Immunohistochimie :***

Les cellules tumorales sont de phénotype CD20+, CD5-, et expriment les marqueurs centrofolliculaires CD10 et BCL6. Certains LF n'expriment pas CD10 ou de façon hétérogène, en particulier dans les grades 3B, mais l'expression de BCL6 est en général conservée. La translocation  $t(14;18)(IGH-BCL2)$  induit une forte expression de la protéine

BCL2 dans les cellules tumorales des zones centro- et inter-folliculaires, détectée en immunohistochimie à l'aide de l'anticorps anti-BCL2 clone 124, clone utilisé par la majorité des laboratoires. Les follicules sont sous tendus par un réseau de cellules folliculaires dendritiques CD23+ et/ou CD21+.

Cependant, malgré la présence d'une translocation t(14;18), l'expression de la protéine BCL2 par les cellules tumorales peut être hétérogène, et elle est observée dans 90% des grade 1-2 et seulement 50% des grades 3 [1]. L'absence d'expression de BCL2 peut être liée à la présence de mutations touchant la partie du gène *BCL2* codant pour l'épitope reconnu par le clone 124 de l'anticorps anti-BCL2. Ces lymphomes folliculaires dits "pseudo BCL2 négatifs" peuvent être "récupérés" en utilisant l'anticorps anti BCL2 clone E17 reconnaissant les formes mutées de BCL2 comme dans le cas rapporté ici [2,3]. Cet immunomarquage complémentaire est particulièrement utile dans le diagnostic différentiel avec une hyperplasie folliculaire réactionnelle. Il a également été montré que la perte d'expression de BCL2 était corrélée à l'index mitotique et que les cellules tumorales présentant un index mitotique élevé avaient tendance à perdre l'expression de BCL2 [3].

#### ***Anomalies génétiques :***

Les LF sont caractérisés par la présence de la translocation t(14;18)(q32;q21) entraînant une juxtaposition du gène *BCL2* au gène de la chaîne lourde des immunoglobulines *IGH* et induisant une surexpression de la protéine anti-apoptotique BCL2. Cette translocation est détectée dans 70 à 100% des lymphomes folliculaires selon la technique utilisée. Lorsque cette recherche est effectuée sur du tissu tumoral fixé et inclus en paraffine, la technique de FISH est plus sensible que la technique de PCR pour détecter la t(14;18) [4].

Les LF peuvent être t(14;18) négatifs et être associés à d'autres anomalies chromosomiques. Un réarrangement de la région 3q27 du gène *BCL6* est observée dans 5 à 15% des LF [1]. Ces formes sont plus fréquemment associées à des grades élevés 3B mais pas toujours [5,6]. Sur le plan morphologique, les LF avec réarrangement en 3q27/*BCL6* peuvent être de diagnostic difficile car constitués de cellules d'allure monocytoïde agencées en volumineux follicules et avec une expression variable et hétérogène des protéines BCL2 et CD10 et pouvant également exprimer MUM1 en immunohistochimie [7].

Plus récemment, une forme particulière de LF a été rapportée avec dellp36 sans réarrangement des gènes *BCL2* ou *BCL6*. Les patients se présentent dans la majorité d'entre eux avec une volumineuse adénopathie inguinale isolée et une prolifération tumorale d'architecture diffuse de grade 1-2, un phénotype CD10+, BCL6+ CD23+ mais avec une

expression variable de la protéine BCL2. Ces formes seraient associée à une évolution clinique plus indolente [8].

### **Diagnostic différentiel :**

Le principal diagnostic différentiel est l'hyperplasie folliculaire réactionnelle qui se caractérise par de volumineux follicules lymphoïdes hyperplasiques à centre clair. En faveur d'une lésion réactionnelle, on notera la conservation de la polarisation du centre germinatif avec l'organisation en 2 zones: une zone claire et une zone sombre plus riche en centroblastes, la présence de macrophages à corps tingibles et de nombreuses mitoses. En immunohistochimie, ces follicules lymphoïdes sont de phénotype CD20+, CD5-, CD10+, BCL2-.

### **Points importants à retenir**

1. Un petit nombre de LF n'expriment pas la protéine BCL2 en immunohistochimie malgré la présence d'une t(14;18) (*IGH-BCL2*) et correspondent à des LF "pseudo BCL2 négatifs".
2. Cette absence de détection de la protéine BCL2 dans les cellules tumorales peut être liée à des mutations du gène *BCL2* affectant l'épitope reconnu par l'anticorps anti-BCL2 (clone 124).
3. En cas de forte suspicion de LF sur le plan morphologique et immunohistochimique mais pour lequel l'analyse immunohistochimique montre un phénotype BCL2 négatif, il est recommandé d'utiliser l'anticorps anti-BCL2 clone E17 reconnaissant les formes mutées de BCL2.
4. De rares cas de LF sont dépourvus de t(14;18) et sont associés à d'autres anomalies cytogénétiques comme le réarrangement en *3q27/BCL6* ou une *del1p36*. Ces formes sont de diagnostic histologique difficile car elles peuvent présenter des aspects cytologiques particuliers (monocytoïde par exemple) et être dépourvues d'expression de la protéine BCL2 et/ou de CD10.

### **REFERENCES**

- [1] Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri S, Stein H, et al. World Health Organization Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Lyon : IARC Press; 2008.
- [2] Masir N, Campbell LJ, Jones M, Mason DY. Pseudonegative BCL2 protein expression in a t(14;18) translocation positive lymphoma cell line: a need for an alternative BCL2 antibody. *Pathology* 2010;42:212-6.

- [3] Masir N, Campbell LJ, Goff LK, Jones M, Marafioti T, Cordell J, et al. BCL2 protein expression in follicular lymphomas with t(14;18) chromosomal translocations. *Br J Haematol* 2009;144:716-25.
- [4] Einerson RR, Kurtin PJ, Dayharsh GA, Kimlinger TK, Remstein ED. FISH is superior to PCR in detecting t(14;18)(q32;q21)-IgH/bcl-2 in follicular lymphoma using paraffin-embedded tissue samples. *Am J Clin Pathol* 2005;124:421-9.
- [5] Katzenberger T, Ott G, Klein T, Kalla J, Müller-Hermelink HK, Ott MM. Cytogenetic alterations affecting BCL6 are predominantly found in follicular lymphomas grade 3B with a diffuse large B-cell component. *Am J Pathol* 2004;165:481-90.
- [6] Jardin F, Gaulard P, Buchonnet G, Contentin N, Leprêtre S, Lenain P et al. Follicular lymphoma without t(14;18) and with BCL-6 rearrangement: a lymphoma subtype with distinct pathological, molecular and clinical characteristics. *Leukemia* 2002;16:2309-17.
- [7] Karube K, Guo Y, Suzumiya J, Sugita Y, Nomura Y, Yamamoto K, et al. CD10-MUM1+ follicular lymphoma lacks BCL2 gene translocation and shows characteristic biologic and clinical features. *Blood* 2007;109:3076-9.
- [8] Katzenberger T, Kalla J, Leich E, Stöcklein H, Hartmann E, Barnickel S, et al. A distinctive subtype of t(14;18)-negative nodal follicular non-Hodgkin lymphoma characterized by a predominantly diffuse growth pattern and deletions in the chromosomal region 1p36. *Blood* 2009;113:1053-61.

## Cas N°02 Christiane Copie-Bergman

Service d'Anatomie et Cytologie Pathologiques, AP-HP, Hôpital Henri Mondor, 94010 Créteil Cedex

### Renseignements cliniques

Il s'agit d'un homme de 40 ans chez lequel sont découvertes de façon fortuite lors d'une visite de routine à la médecine du travail, de multiples adénopathies, de topographie cervicale, axillaire, et inguinales bilatérales infracentimétriques pour la plupart d'entre elles, sauf dans le territoire inguinal où des adénopathies bilatérales de 2cm sont observées. L'état général est conservé. Le reste l'examen clinique est strictement normal. Le scanner thoraco-abdomino-pelvien retrouve des adénopathies iliaques externes prédominant à droite atteignant 2cm de grand axe. Le bilan biologique (numération formule sanguine, LDH, électrophorèse des protéines) est normal. Une biopsie ganglionnaire chirurgicale d'une adénopathie inguinale est réalisée.

### Diagnostic proposé

Localisation ganglionnaire d'un lymphome du manteau dans une forme histologique dite de "phase précoce" ("early phase mantle cell lymphoma").

### Description histologique

L'examen morphologique montre au faible grossissement une adénopathie dont l'architecture est conservée. On observe au niveau de la zone corticale d'assez nombreux follicules lymphoïdes à centre clair. La médullaire montre des vaisseaux lymphatiques dilatés et une fibrose du hile ganglionnaire.

L'analyse des follicules lymphoïdes de la zone corticale montre qu'il s'agit de follicules lymphoïdes de type secondaire, présentant un centre germinatif bien individualisable caractérisée par une population mixte d'éléments lymphoïdes de petite taille, de centroblastes, associés à des macrophages à corps tingibles. Ces follicules lymphoïdes présentent cependant une expansion de la couronne du manteau caractérisée par une population monotone de petits lymphocytes, à cytoplasme parfois clair modérément abondant, et dont les noyaux sont atypiques, aux contours irréguliers et à chromatine fine.

L'étude immuno-histochimique réalisée montre que ces follicules lymphoïdes sont de phénotype B CD20+ et que cette population lymphocytes B est restreinte aux zones folliculaires avec de très rares éléments B CD20+ de petite taille dispersés dans les zones interfolliculaires. L'anticorps anti-CD3 montre une répartition normale de la population lymphocytaire T qui est restreinte aux zones interfolliculaires. Les zones centro-folliculaires

sont de phénotype CD10+, BCL2- comme l'on peut l'observer dans des follicules lymphoïdes réactionnels.

L'analyse de l'expression du CD5 montre cependant que les lymphocytes atypiques de la couronne du manteau expriment le CD5 et à un niveau d'intensité modéré contrastant avec les lymphocytes T réactionnels des zones interfolliculaires qui expriment le CD5 de façon nette et intense.

Ces aspects doivent faire suspecter un lymphome dérivé des cellules du manteau et des immuno-marquages complémentaires ont été réalisés à l'aide de l'anticorps anti-IgD et de l'anticorps dirigé contre la cycline D1 (anti-BCL1) confirmant que la population cytologiquement atypique de la couronne du manteau présente un phénotype IgD+ BCL1+ et que cette population tumorale BCL1+ reste cantonnée à la couronne du manteau des follicules lymphoïdes sans extension dans les zones interfolliculaires.

Une étude en FISH interphasique a été réalisée à l'aide de la sonde *CCND1 (11q13)*, montrant que les cellules tumorales de la couronne du manteau présentent une translocation chromosomique impliquant le gène de la cycline D1 (*CCND1*) en accord avec le diagnostic de lymphome du manteau.

### **Commentaires**

Le lymphome du manteau représente 4 à 10% des lymphomes non Hodgkiniens de l'adulte. Il survient de façon prépondérante chez des patients dont la médiane d'âge est de 60 ans. Il existe une prédominance masculine avec un sexe ratio de 2:1. Le siège d'envahissement le plus fréquent est le ganglion, mais la rate et la moelle hématopoïétique avec ou sans envahissement du sang périphérique sont également atteints. Les autres sites extranodaux fréquemment envahis sont le tube digestif et l'anneau de Waldeyer. La majorité des cas de polyose lymphomateuse représente des lymphomes dérivés des cellules du manteau. La majorité des patients se présentent à un stade avancé de la maladie (stade III ou IV selon Ann Arbor), avec de multiples adénopathies, une hépato-splénomégalie et un envahissement médullaire. L'envahissement du sang périphérique est fréquent et retrouvé dans la majorité des patients par cytométrie en flux [1,2].

### ***Aspects anatomo-pathologiques :***

Le lymphome du manteau présente un certain spectre morphologique, tant sur le plan de l'architecture de la prolifération tumorale, que des aspects cytologiques. Dans le lymphome du manteau dit **classique**, les cellules tumorales sont monomorphes, de taille petite à moyenne, pourvues de noyaux aux contours très irréguliers et à chromatine fine.

Le mode d'envahissement tumoral est variable et 3 formes histologiques sont décrites [3]:

- **du manteau**, où les cellules tumorales sont restreintes à la couronne du manteau des follicules lymphoïdes ("mantle zone growth pattern"). Cette forme histologique correspond vraisemblablement à une forme débutante de lymphome du manteau d'où son appellation « phase précoce » (« early phase mantle cell lymphoma »). Cette forme histologique inclut également les lymphomes du manteau dits « in situ » où la population tumorale est uniquement constituée d'une fine couronne de cellules tumorales situées dans la partie interne de la couronne du manteau autour du centre germinatif des follicules lymphoïdes réactionnels. Cette forme histologique est très difficile à distinguer d'une hyperplasie folliculaire réactionnelle.

- **nodulaire**, où les cellules tumorales colonisent et infiltrent le centre germinatif qui est alors remplacé en totalité, réalisant ainsi une infiltration tumorale d'architecture nodulaire.

- **diffuse**, effaçant l'architecture ganglionnaire.

A côté de la forme classique, il existe des **variantes cytologiques**:

- la forme **blastoïde** où les cellules tumorales ressemblent à des lymphoblastes avec des noyaux à chromatine fine « poudrée » et qui présentent souvent un index mitotique très élevé.
- la forme **pléomorphe** par définition constituée de cellules plus pléomorphes souvent de grande taille, qui ne doit pas être confondue avec un lymphome diffus à grandes cellules B sans autres spécifications (« Diffuse large B-cell lymphoma not otherwise specified »).

#### ***Immunohistochimie :***

Sur le plan immunohistochimique, les cellules tumorales sont de phénotype CD20+, expriment le CD5, et sont CD10-, BCL2+, IgD+, CD23-. Le réseau de cellules folliculaires dendritiques est souvent dissocié et désorganisé. De rares cas de lymphome du manteau sont CD5- [4]. La mise en évidence d'une expression de la cycline D1 dans le noyau des cellules tumorales en immunohistochimie est indispensable pour faire le diagnostic de lymphome du manteau.

#### ***Cytogénétique :***

Une translocation t(11;14)(q13;q32)(*CCND1-IGH*) juxtaposant le gène codant pour la Cycline D1 (*CCND1*) et le gène codant pour la chaîne lourde des immunoglobulines *IGH* est observée dans la grande majorité des cas. Cette anomalie cytogénétique constitue l'évènement oncogénique primaire associé à la survenue de la maladie. Cette translocation induit une surexpression de la protéine cycline D1 dans le noyau des cellules tumorales qui est alors détectée par immunohistochimie. De rares cas de lymphomes du manteau sont dépourvus de

translocation t(11;14) et sont associés à une surexpression de la cycline D2 ou de la cycline D3 détectable par des technique de RT-PCR (« Reverse Transcription-Polymerase Chain Reaction ») [5].

### ***Evolution clinique :***

Les patients atteints de lymphome du manteau présentent une évolution agressive, sont habituellement traités par une chimiothérapie intensive avec greffe de moelle et présentent une médiane de survie de 3 à 4 ans. Cette agressivité biologique est liée aux anomalies moléculaires et cytogénétiques observées dans ces lymphomes et notamment la dérégulation du cycle cellulaire induite par la translocation t(11;14)(q13;q32) qui entraîne une surexpression de la cycline D1, l'instabilité chromosomique liée à l'altération des mécanismes de réparation de l'ADN et l'activation des mécanismes de survie cellulaire [2].

Cependant les études de ces dernières années ont montré que l'évolution clinique de ces patients était plus hétérogène et ont permis de mettre en évidence des formes d'évolution indolente, ne nécessitant pas de traitement et avec une survie de plus de 7 à 10 ans. Ces formes indolentes ont souvent une présentation leucémique. Au niveau moléculaire, les gènes *IGVH* codant pour la chaîne lourde des immunoglobulines sont hypermutés et sur le plan génétique, ces formes indolentes présentent un caryotype simple c'est-à-dire avec la translocation t(11;14)(q13;q32) mais peu d'anomalies chromosomiques ajoutées [6].

L'évolution clinique du lymphome du manteau en fonction des différentes formes histologiques reste controversée. Dans une étude ancienne portant sur 46 cas de lymphomes du manteau, la fréquence des formes histologiques diffuse, nodulaire, et du manteau était respectivement de 61%, 13% et 26%. Cette étude montrait que les patients atteints de lymphome du manteau dans une forme diffuse et nodulaire présentaient plus fréquemment un envahissement de la moelle et une réponse moins bonne à une chimiothérapie à base de doxorubicine et une survie à 3 ans de l'ordre de 50%. En comparaison, les patients présentant une forme histologique "du manteau" présentaient une survie à 3 ans de 100% [3].

Concernant les lymphomes du manteau *in situ* ou en phase précoce, plusieurs cas cliniques ont été rapportés dans la littérature avec des évolutions cliniques variables [7-10]. Les 2 observations rapportées par Richard et al présentaient un stade IIAa selon Ann Arbor sans infiltration médullaire, une bonne réponse initiale à un traitement par R-CHOP mais une rechute précoce pour un des patients à un an avec une maladie alors plus disséminée [7]. En revanche, Nodit et al rapportent le cas d'une jeune femme avec une évolution beaucoup plus prolongée sur 12 ans restée asymptomatique sans traitement avec un envahissement discret de la moelle et du sang périphérique, forme qui s'apparente aux formes indolentes décrites

précédemment [6,8]. Dans ce cas, un diagnostic erroné d'hyperplasie folliculaire bénigne avait été porté initialement.

La fréquence de ces formes *in situ* reste encore indéterminée. Elles sont souvent de découverte fortuite comme le cas présenté ici. Néanmoins, il est important de souligner que ces formes histologiques ne sont pas forcément associées avec une évolution indolente.

### ***Diagnostic différentiel des lymphomes du manteau "in situ" ou en "phase précoce" :***

Dans ces formes histologiques, le lymphome du manteau peut être particulièrement difficile à diagnostiquer. Lorsque la population tumorale est restreinte à une fine couronne de cellules autour du centre germinatif, le diagnostic d'hyperplasie folliculaire simple peut être porté par erreur [7, 8]. Lorsque la population tumorale est un peu plus abondante avec une zone du manteau plus large, le diagnostic différentiel est celui d'un lymphome B de la zone marginale. Les immunomarquages à l'aide de l'anticorps anti-CD5 et la Cycline D1 permettent de redresser le diagnostic. Il faut noter que les lymphomes du manteau *in situ* sont plus fréquemment CD5 négatifs.

### **Points importants à retenir**

1. Les lymphomes du manteau *in situ* ou de phase précoce sont des formes histologiques rares.
2. Il peut s'agir d'une découverte fortuite chez des patients asymptomatiques.
3. Le diagnostic différentiel est celui d'une hyperplasie folliculaire réactionnelle.
4. L'étude immunohistochimique avec l'anticorps dirigé contre la cycline D1 (anti-BCL1) est indispensable pour faire le diagnostic en association avec le CD5.
5. Ces formes histologiques peuvent être CD5 négatives.
6. L'évolution clinique des patients atteints de lymphome du manteau *in situ* est variable, des évolutions indolentes et alternativement agressives ayant été décrites dans la littérature.

### **REFERENCES**

- [1] Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri S, Stein H, et al. World Health Organization Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Lyon : IARC Press; 2008.
- [2] Jares P, Campo E. Advances in the understanding of mantle cell lymphoma. Br J Haematol 2008;142:149-65.

- [3] Majlis A, Pugh WC, Rodriguez MA, Benedict WF, Cabanillas F. Mantle cell lymphoma: correlation of clinical outcome and biologic features with three histologic variants. *J Clin Oncol* 1997;15:1664-71.
- [4] Liu Z, Dong HY, Gorczyca W, Tsang P, Cohen P, Stephenson CF, et al. CD5- mantle cell lymphoma. *Am J Clin Pathol* 2002;118:216-24.
- [5] Wlodarska I, Dierickx D, Vanhentenrijk V, Van Roosbroeck K, Pospíšilová H, Minnei F, et al. Translocations targeting CCND2, CCND3, and MYCN do occur in t(11;14)-negative mantle cell lymphomas. *Blood* 2008;111:5683-90.
- [6] Fernández V, Salameo O, Espinet B, Solé F, Royo C, Navarro A, et al. Genomic and gene expression profiling defines indolent forms of mantle cell lymphoma. *Cancer Res* 2010;70:1408-18.
- [7] Richard P, Vassallo J, Valmary S, Missouri R, Delsol G, Brousset P. "In situ-like" mantle cell lymphoma: a report of two cases. *J Clin Pathol* 2006; 59:995-6.
- [8] Nodit L, Bahler DW, Jacobs SA, Locker J, Swerdlow SH. Indolent mantle cell lymphoma with nodal involvement and mutated immunoglobulin heavy chain genes. *Hum Pathol* 2003;34:1030-4.
- [9] Aqel N, Barker F, Patel K, Naresh KN. In-situ mantle cell lymphoma-a report of two cases. *Histopathology* 2008; 52:256-60.
- [10] Espinet B, Solé F, Pedro C, Garcia M, Bellosillo B, Salido M, et al. Clonal proliferation of cyclin D1-positive mantle lymphocytes in an asymptomatic patient: an early-stage event in the development or an indolent form of a mantle cell lymphoma? *Hum Pathol* 2005;36:1232-7.

### **Cas N°03 Thierry Jo Molina**

**Service Central d'Anatomie et Cytologie pathologiques, AP-HP, Hôtel-Dieu, 75181**

**Paris Cedex 04**

#### **Renseignements cliniques**

Homme de 85 ans, polyadénopathies, altération de l'état général. Biopsie d'un ganglion cervical droit.

#### **Diagnostic proposé**

Lymphome à cellules du manteau. Il s'agit d'une variante agressive pléomorphe (OMS 2008), particulière par l'expression de CD10.

#### **Description macroscopique**

Un fragment de 2x1.5x1.5 cm ayant fait l'objet d'appositions, de congélation.

#### **Description histologique**

L'étude histologique montre une destruction complète de l'architecture ganglionnaire en rapport avec l'existence d'une infiltration lymphoïde d'allure tumorale massive constituée de cellules pléomorphes de taille moyenne à grande. Les cellules tumorales ont des noyaux le plus souvent arrondis à chromatine fine avec des petits nucléoles centraux et par place des cellules comportant un nucléole central bien visible. Les cytoplasmes sont étroits peu basophiles au Giemsa. Il existe de très nombreuses mitoses ainsi que de nombreux macrophages avec par place des macrophages à corps tingible. Il s'y associe un nombre modéré de lymphocytes T. Les cellules tumorales expriment CD20, CD5, CD10, la cycline D1 pour la grande majorité des cellules tumorales. Elles n'expriment pas IgD, et moins de 10% expriment bcl-6. Plus de 50% des cellules tumorales expriment Ki-67. Il existe un réseau de cellules folliculaires dendritiques CD21+, disloqué et par place expansif.

#### **Commentaires**

Les lymphomes à cellules du manteau sont des lymphomes dérivés de cellules lymphoïdes B le plus souvent de taille petite à moyenne avec des cellules à contours nucléaires irréguliers et une translocation impliquant la cycline D1 et le gène de la chaîne lourde des Immunoglobulines. Il existe toutefois un spectre morphologique et phénotypique important de cette entité [1].

#### **Caractéristiques cliniques :**

Les lymphomes à cellules du manteau sont des lymphomes d'évolution agressive avec le plus souvent un pronostic péjoratif en dehors d'environ 15% de formes indolentes [1,2]. Dans les formes non indolentes, il existe classiquement une prédominance masculine nette, un âge médian au-delà de 60 ans, une polyadénopathie chez un patient en mauvais état général avec

environ dans la moitié des cas une splénomégalie, une atteinte du tractus gastro-intestinal et de l'anneau de Waldeyer et le plus souvent une atteinte médullaire déœmblée. La présence d'œune phase leucémique est classique.

**Aspects histologiques :**

En dehors des phases précoces (cf cas N°02), l'œarchitecture de la prolifération tumorale est nodulaire et/ou diffuse avec parfois par place une topographie du manteau comme en tœmoigne la persistance de restes de centres germinatifs réactionnels. Les cellules sont classiquement monomorphes de taille petite à moyenne avec des contours nucléaires irrœguliœrs et une chromatine fine avec des nucléoles peu visibles. Ces cellules ont un aspect rappelant les centrocytes (centrocyte-like).

Signes négatifs importants de la forme classique :

- absence de centroblaste ou d'œimmunoblaste (cellules de grande taille à noyau vœsiculeux)
- absence de centres de prolifœration
- absence habituelle de différenciation plasmocytaire de la population tumorale
- absence de transformation en lymphome diffus à grandes cellules B.

A cœté des formes classiques, il existe une grande variabilitœ morphologique avec des variantes agressives (10 à 20% des cas) et d'œautres variantes plus rares. Parmi les variantes morphologiques rares, il existe la variante à petites cellules où les noyaux sont arrondis, avec une chromatine mœttœe simulant un lymphome lymphocytaire et la variante de type zone marginale, liœ à la présence de territoires pâles marginaux ou monocytoïdes avec cytoplasme clair et noyau ovoïde (notamment au niveau splœnique).

Les variantes qui posent toutefois le plus de problœme diagnostique car les moins rares (entre 10 et 15% des cas) sont les variantes agressives comportant deux types : le type blastoïde et le type plœomorphe.

Le type agressif, blastoïde est caractœrisœ par des cellules de taille moyenne ressemblant à des lymphoblastes avec une chromatine fine et de nombreuses mitoses.

Le type agressif, plœomorphe est sans nul doute le type le plus difficile à diagnostiquer car il ressemble à un lymphome diffus à grandes cellules B. Toutefois, une coloration de Giemsa permettra de montrer que les cellules les plus grandes n'œont habituellement pas les noyaux vœsiculeux des centroblastes et les nucléoles pœriphœriques mais ces critœres cytologiques ne sont pas suffisants pour affirmer le diagnostic de lymphome à cellules du manteau.,

L'analyse du stroma permet de mettre en évidence souvent des histiocytes régulièrement dispersés mais rarement avec des corps tingibles sauf dans les formes agressives. Il existe également des cellules folliculaires dendritiques par place nombreuses.

### ***Immunohistochimie :***

Les cellules tumorales des lymphomes à cellules du manteau expriment CD20, CD5, la cycline D1 avec une positivité nucléaire vive (par comparaison au signal de la cellule stromale toujours présent) dans la grande majorité des cellules tumorales dans la forme classique. Elles sont positives pour FMC7 (cytométrie de flux), IgD et CD43 et n'expriment habituellement pas CD23, ni CD10, ni bcl-6. Il existe toutefois des variations phénotypiques [1,3] notamment pour CD5 (cas CD5-), bcl-6 et CD10 (cas bcl6+ ou CD10+), et CD23 (cas CD23+). Ces variations phénotypiques sont plus fréquemment rencontrées dans les formes morphologiques agressives ou cliniquement indolentes. Elles peuvent être variables au cours du temps [3,4].

L'index de prolifération Ki-67 est plus élevé dans les formes agressives souvent au-delà de 50%.

C'est la démonstration de la cycline D1 dans la majorité des cellules qui représente le critère phénotypique majeur bien que la classification OMS 2008 identifie d'exceptionnels lymphomes à cellules du manteau cycline D1 négatifs.

Il existe souvent un réseau expansif mal limité de cellules folliculaires dendritiques CD21+ et CD23+ mais ce réseau bien visible dans les formes nodulaires est parfois disloqué dans les formes agressives.

### ***Diagnostic différentiel :***

Il est important à prendre en compte surtout pour les variantes morphologiques et sera à considérer selon la variante.

**Le lymphome lymphocytaire/LLC-B** pour la variante à petites cellules mais l'absence de centres de prolifération, l'architecture souvent nodulaire, la présence d'un réseau expansif de cellules folliculaires dendritiques, l'absence d'expression de CD23 par la population lymphoïde tumorale et surtout l'expression vive de la cycline D1 par les cellules tumorales permettent d'évoquer le diagnostic de manteau

**Le lymphome de la zone marginale** (notamment splénique) pour la variante de type marginal soulignant l'importance d'étudier l'expression de CD5 systématiquement dans les lymphomes à petites cellules B et de ne pas hésiter au moindre doute à étudier l'expression de la cycline D1.

**Le lymphome lymphoblastique B** pour la variante agressive, blastoïde. L'expression habituelle mais non obligatoire de CD5, l'expression de la cycline D1, l'expression vive de CD20 par toutes les cellules tumorales, l'absence d'expression de Tdt, CD10, CD34 permet le diagnostic.

**Le lymphome diffus à grandes cellules B** dans la variante agressive, pléomorphe. La cytologie des cellules tumorales est habituellement un peu différente (cf supra).

La situation peut être d'autant plus complexe qu'une expression de CD10 n'est pas inhabituelle notamment dans les variantes agressives [4] et qu'un premier screening ne comportant pas CD5 peut sur un algorithme CD20/CD3/CD10/Mib-1/bcl-2 évoquer le diagnostic de lymphome diffus à grandes cellules B de type centre-germinatif like. Ces données soulignent l'importance capitale d'évaluer CD5 dans les lymphomes diffus à grandes cellules B et une des options est de le faire d'emblée, associé ou à la place de CD3 avec un contrôle positif interne des petits lymphocytes. Si les cellules tumorales sont CD5+, il est préférable de faire une cycline D1 systématiquement avant d'évoquer le sous type immunohistochimique CD5+ des lymphomes diffus à grandes cellules B NOS. Il faut toutefois savoir que les lymphomes diffus à grandes cellules B peuvent exprimer partiellement la cycline D1 dans une minorité de cellules mais les cas publiés sont habituellement CD5 négatifs [5]. En cas de doute diagnostique, une étude moléculaire à la recherche de la translocation du gène cyclineD1 par FISH est souhaitable, la PCR bcl-1 MTC (protocole Biomed-2) n'étant positive que dans 40% des cas de translocation cycline D1. En effet, cette PCR n'explore que le point de cassure le plus fréquent de la translocation.

#### ***Anomalies génétiques et caractéristiques moléculaires :***

La cellule tumorale est dans la majorité des cas des formes classiques non indolentes dérivée des cellules naives pré-centre germinatif sans mutation des régions variables des gènes des immunoglobulines.

L'anomalie moléculaire caractéristique est la dérégulation de la cycline D1 par translocation avec le gène de la chaîne lourde des immunoglobulines soulignant le rôle majeur de la dérégulation du cycle cellulaire dans cette maladie. Toutefois d'autres partenaires de la régulation du cycle cellulaire peuvent être amplifiés ou délétés dans ce lymphome (CDK4, p16, BMI1). Il existe de plus une atteinte des voies de signalisation de la réponse à la lésion de l'ADN avec une implication de p53, ATM, ARF ainsi qu'une atteinte de la voie de la PI3 kinase (AKT/mTOR) [6]. Il existe dans les formes morphologiquement agressives un caryotype complexe avec de nombreuses délétions ou amplifications de gènes cibles des différentes voies oncogéniques et un caryotype tétraploïde plus fréquent.

### ***Evolution et pronostic :***

En dehors des facteurs pronostiques cliniques, le facteur biologique pronostique le plus important est celui de la prolifération cellulaire (profil d'expression, Ki-67, index mitotique). Les variantes morphologiques agressives sont habituellement associées à une prolifération plus élevée et ne sont pas retrouvées dans les formes cliniquement indolentes. Toutefois la valeur pronostique de la variante morphologique agressive blastoïde/pléomorphe n'est pas retrouvée de façon claire dans toutes les études [1, 7, 8, 9]. Ces variantes sont surtout importantes à connaître pour les diagnostics différentiels à évoquer dans la mesure où les approches thérapeutiques sont radicalement différentes.

### **Points importants à retenir**

1. Les lymphomes à cellules du manteau ont un spectre morphologique très large dans les formes non classiques pouvant mimer un lymphome lymphocytaire, de la zone marginale, lymphoblastique ou un lymphome diffus à grandes cellules B.
2. Il est prudent d'évaluer CD5 dans les lymphomes diffus à grandes cellules B afin de ne pas passer à côté des formes morphologiques de manteaux pléomorphes qui seront affirmés par l'expression vive et majoritaire de la cycline D1
3. CD10 est exprimé parfois dans les lymphomes à cellules du manteau et notamment dans les formes morphologiquement agressives.
4. Un sous-groupe minoritaire de lymphomes diffus à grandes cellules B exprime partiellement la cycline D1 et il est classiquement CD5 négatif.
5. En cas de doute entre un lymphome à cellules du manteau pléomorphe et un lymphome diffus à grandes cellules B, la recherche d'un réarrangement de la cycline D1 idéalement par FISH est nécessaire.

### **REFERENCES**

[1] Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri S, Stein H, et al. World Health Organization Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Lyon : IARC Press; 2008.

[2] Dreyling M, Kluijn-Nelemans HC, Beà S, Hartmann E, Salaverria I, Hutter G, et al. Update on the molecular pathogenesis and clinical treatment of mantle cell lymphoma: report of the 10th annual conference of the European Mantle Cell Lymphoma Network. *Leuk Lymphoma* 2011 Aug 18. [Epub ahead of print]

- [3] Gao J, Peterson L, Nelson B, Goolsby C, Chen YH. Immunophenotypic variations in mantle cell lymphoma. *Am J Clin Pathol* 2009;132:699-706
- [4] Zanetto U, Dong H, Huang Y, Zhang K, Narbaitz M, Sapia S, et al. Mantle cell lymphoma with aberrant expression of CD10. *Histopathology* 2008;53:20-9
- [5] Ehinger M, Linderöth J, Christensson B, Sander B, Cavallin-Ståhl E. A subset of CD5-diffuse large B-cell lymphomas expresses nuclear cyclin D1 with aberrations at the CCND1 locus. *Am J Clin Pathol* 2008;129 :630-8.
- [6] Nogai H, Dörken B, Lenz G. Pathogenesis of non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2011;29:1803-11.
- [7] Espinet B, Salaverria I, Beà S, Ruiz-Xivillé N, Balagué O, Salido M, et al. Incidence and prognostic impact of secondary cytogenetic aberrations in a series of 145 patients with mantle cell lymphoma. *Genes Chromosomes Cancer* 2010;49:439-51.
- [8] Romaguera JE, Fayad LE, Feng L, Hartig K, Weaver P, Rodriguez MA, et al. Ten-year follow-up after intense chemoimmunotherapy with Rituximab-HyperCVAD alternating with Rituximab-high dose methotrexate/cytarabine (R-MA) and without stem cell transplantation in patients with untreated aggressive mantle cell lymphoma. *Br J Haematol* 2010;150:200-8.
- [9] Tiemann M, Schrader C, Klapper W, Dreyling MH, Campo E, Norton A, et al.; European MCL Network. Histopathology, cell proliferation indices and clinical outcome in 304 patients with mantle cell lymphoma (MCL): a clinicopathological study from the European MCL Network. *Br J Haematol* 2005;131:29-38.

## Cas N°04 Thierry Jo Molina

Service Central d'Anatomie et Cytologie pathologiques, AP-HP, Hôtel-Dieu, 75181

Paris Cedex 04

### Renseignements cliniques

Femme de 60 ans ; masse du psoas gauche avec adénopathie iliaques primitive gauche.

Biopsie de la masse du psoas.

### Diagnostic

Lésion lymphoïde non classable caractérisée par une expansion lymphoïde B CD5- CD10- sans monotypie intracytoplasmique : biopsie exérèse du ganglion iliaque primitif souhaitable.

Cette biopsie sera réalisée dans un second temps et montrera la localisation d'un lymphome Hodgkinien classique dans une phase cellulaire et interfolliculaire avec des cellules de Sternberg au contact de territoires B expansifs notamment au niveau du manteau et de la zone marginale.

### Description histologique

Un fragment biopsique de 14 mm de grand axe.

L'étude histologique du fragment biopsique permet de mettre en évidence un infiltrat lymphoïde dense expansif constitué en majorité de petits lymphocytes à noyau à contours souvent arrondis, à chromatine dense présentant par place une architecture vaguement nodulaire. Ces cellules lymphoïdes siègent par endroit au sein d'une fibrose d'intensité variable associées à des histiocytes. Il s'y associe de rares cellules lymphoïdes de grande taille. L'analyse morphologique et phénotypique montre dans un territoire la persistance d'un follicule lymphoïde réactionnel avec un centre germinatif contenant des macrophages à corps tingibles et constitué de cellules centrofolliculaires n'exprimant pas la protéine BCL-2 avec persistance d'un manteau IgD+. La majorité de la population lymphoïde exprime CD20 mais il existe également de nombreux petits lymphocytes T réactionnels. Ces cellules lymphoïdes B n'expriment pas CD5 et seules de très rares cellules expriment CD10 ou bcl-6. Une partie de la population lymphocytaire B exprime IgD et CD23 et il n'existe pas d'expression de la cycline D1. Il n'existe pas de réseau de cellules folliculaires dendritiques CD21+ ou CD23+ en regard de cette expansion lymphoïde B en dehors du follicule d'allure réactionnelle. Seul de rares plasmocytes polytypiques sont présents. Il n'existe pas de territoire monocytoïde.

### Commentaires

Le diagnostic de lymphome sur biopsie à l'aiguille est un diagnostic parfois difficile car la surface à étudier est de petite taille et les données architecturales par rapport à une biopsie exérèse sont très parcellaires. Certaines entités sont de diagnostic particulièrement difficile

comme les lymphomes hodgkiniens car les atteintes focales des ganglions ne sont pas rares, les lymphomes T angio-immunoblastiques où les cellules tumorales sont morphologiquement peu atypiques et où l'architecture de la prolifération tumorale dans les formes classiques joue un grand rôle dans le diagnostic [1]. La taille des fragments peut rendre difficile voire impossible l'appréciation d'une architecture nodulaire ou folliculaire de même que la présence d'une double composante (lymphome folliculaire transformé en lymphome diffus à grandes cellules B par exemple). Toutefois, en raison de la localisation ou du terrain, c'est parfois la seule approche possible. Une approche systématique en première intention dans le diagnostic de lymphome montre, en utilisant des aiguilles de 14 à 20G, une rentabilité variant de 73 à 96% [2-6] soulignant à la fois l'importance conjointe de l'expertise des radiologues (multiplicité, taille des fragments) et des pathologistes (séméiologie particulière des lésions élémentaires).

La présence de larges plages de petits lymphocytes B suggère habituellement un diagnostic de lymphome mais la petite taille de la biopsie permet difficilement d'affirmer le caractère diffus.

Il peut s'agir d'une composante diffuse d'un lymphome folliculaire dont la cytologie peut être parfois à petites cellules rondes mais ces cas expriment alors CD10 ou bcl-6. De plus la présence dans ce cas d'un reste de follicule réactionnel représente un argument supplémentaire contre une telle entité.

Un lymphome à cellules du manteau dans une variante à petites cellules pourrait se discuter mais l'absence d'expression de CD5 et de la cycline D1 vont contre ce diagnostic.

Un lymphome lymphocytaire pourrait également se discuter mais l'absence de centres de prolifération, d'expression de CD5 vont contre ce diagnostic.

Un lymphome de la zone marginale représente dans ce cas une des principales hypothèses diagnostiques. La topographie marginale pourrait se discuter sur la présence d'un reste de follicule réactionnel avec quelques cellules IgD du manteau témoignant d'une topographie marginale ainsi que sur la présence de quelques cellules lymphoïdes B de grande taille associées à la population B à petites cellules. La cytologie n'est pas incompatible bien qu'il n'y ait pas de cellules monocytoides. Toutefois ces lymphomes ont souvent une composante plasmocytaire [7] lorsqu'il n'y a pas de composante monocytoïde, qui n'existe pas dans ce cas. Il y a également un infiltrat lymphocytaire T réactionnel abondant dans ces territoires B expansifs ce qui est inhabituel pour un lymphome de la zone marginale et se voit plus souvent dans les lymphomes folliculaires. Il est ainsi difficile sur l'ensemble de ces arguments d'affirmer un diagnostic de lymphome de la zone marginale et ceci explique qu'une biopsie

de plus grande taille a été demandé. Celle-ci a montré un lymphome Hodgkinien classique avec des cellules de Sternberg, des cellules lacunaires, des cellules momifiées, dans une phase cellulaire et interfolliculaire avec de nombreuses cellules de Sternberg dans des territoires B de la zone marginale expansifs, ce qui pourrait expliquer le tableau observé sur la biopsie à l'aiguille.

### **Points importants à retenir**

1. Des expansions lymphocytaires B péri et interfolliculaires peuvent être réactionnelles.
2. Ne pas affirmer un diagnostic de lymphome sur une biopsie à l'aiguille si quelques critères diagnostiques morphologiques et phénotypiques classiques manquent.
3. Ne pas hésiter à demander une biopsie plus large au moindre doute.
4. Importance de l'expérience du radiologue pour la qualité des fragments biopsiques
5. Importance de l'expérience du pathologiste pour le diagnostic des lésions lymphoïdes sur biopsie à l'aiguille.

### **REFERENCES**

- [1] Delarue R. Diagnostic du lymphome: biopsie chirurgicale ou guide par l'imagerie? Revue du Praticien 2010;60:44.
- [2] Ben-Yehuda D, Polliack A, Okon E, Sherman Y, Fields S, Lebenshart P, et al.. Image-guided core-needle biopsy in malignant lymphoma: experience with 100 patients that suggests the technique is reliable. J Clin Oncol 1996;14:2431-4.
- [3] Agid R, Sklair-Levy M, Bloom AI, Lieberman S, Polliack A, Ben-Yehuda D, et al. CT-guided biopsy with cutting-edge needle for the diagnosis of malignant lymphoma: experience of 267 biopsies. Clin Radiol 2003;58:143-7.
- [4] Yuan J, Li XH. Evaluation of pathological diagnosis using ultrasonography-guided lymph node core-needle biopsy. Chin Med J 2010;123:690-4.
- [5] de Kerviler E, Guermazi A, Zagdanski AM, Meignin V, Gossot D, Oksenhendler E, et al. Image-guided core-needle biopsy in patients with suspected or recurrent lymphomas. Cancer 2000;89:647-52.
- [6] de Kerviler E, de Bazelaire C, Mounier N, Mathieu O, Brethon B, Brière J, et al. Image-guided core-needle biopsy of peripheral lymph nodes allows the diagnosis of lymphomas. Eur Radiol 2007;17:843-9.
- [7] Molina TJ, Lin P, Swerdlow SH, Cook JR. Marginal zone lymphomas with plasmacytic differentiation and related disorders. Am J Clin Pathol 2011;136:211-25.

## Cas N°05 Marie Parrens

Service de pathologie, Hôpital Haut-Levêque, CHU Bordeaux, 33604 Pessac Cedex

### Renseignements cliniques

Homme, 54 ans. Polyadénopathies superficielles (axillaires, inguinale gauche et sus-claviculaire droite) apparues en quelques semaines. Lymphome plasmoblastique ? Myélome ? Autre ?

### Diagnostic

Lymphome B à grandes cellules ALK+

### Description microscopique

L'architecture ganglionnaire normale est effacée par une prolifération lymphomateuse diffuse avec focalement une infiltration intra-sinusale. Les cellules lymphomateuses sont de grande taille, présentent un cytoplasme abondant et un noyau le plus souvent excentré, doté d'un volumineux nucléole central éosinophile.

### Commentaires (1-5)

Le lymphome B à grandes cellules ALK+ est un lymphome rare. Il présente des aspects morphologiques et phénotypiques qui le rapprochent du groupe des lymphomes B diffus à grandes cellules présentant une différenciation plasmoblastique incluant les lymphomes plasmoblastiques, les lymphomes B des séreuses et les lymphomes B survenant en association avec une maladie de Castleman multicentrique liée à HHV8. Il se distingue dans ce groupe par une anomalie récurrente cytogénétique correspondant à un réarrangement du gène ALK, le plus souvent CTCL-ALK, impliquant une t(2;17), responsable d'un marquage golgien, granulaire cytoplasmique caractéristique de la protéine ALK.

### *Epidémiologie et présentation clinique : (1, 3)*

Il s'agit d'un lymphome rare (inférieure à 1 % de tous les lymphomes B diffus à grandes cellules), pouvant se voir à tous âges, mais avec une atteinte préférentielle pour l'adulte jeune (médiane 36 ans) de sexe masculin (M/F 3/1). Il n'y a pas d'association avec les virus EBV et VIH comme on peut le voir dans d'autres lymphomes à différenciation plasmoblastique. La présentation clinique comporte fréquemment une atteinte ganglionnaire, mais des localisations médiastinales et extra-ganglionnaires ont été décrites (nasopharynx, langue, estomac, os et tissus mous). La plupart des patients se présentent avec une maladie disséminée, stade III ou IV.

### *Aspect Histologique : (2, 4, 5)*

Les ganglions sont le plus souvent massivement envahis. Des remaniements nécrotiques sont fréquents. De manière caractéristique, une infiltration intrasinusale est notée. La prolifération

associe des cellules de grande taille de type immunoblastique caractérisées par un cytoplasme abondant et un noyau pâle contenant un nucléole central proéminent. Une différenciation plasmoblastique et des cellules géantes multinuclées atypiques sont fréquentes. L'aspect est identique dans les localisations extra-ganglionnaires et médullaires, à l'exception de l'infiltration sinusale qui est absente.

**Données immunophénotypiques : (2, 4, 5)**

Les cellules lymphomateuses expriment l'EMA alors que le CD45 est négatif ou faiblement positif pouvant alors conduire de manière erronée à un diagnostic de carcinome. Les marqueurs plasmocytaires CD38 et CD138 sont positifs alors que les marqueurs B usuels sont négatifs (Pax5, CD79a et CD20). Il existe souvent une positivité intracytoplasmique granulaire de l'IgA (exceptionnellement IgG) associée ou non à une restriction kappa ou lambda. Le CD30 est négatif ou plus rarement faiblement positif. Les marqueurs T (CD2, CD3, CD5 et CD8) sont négatifs. Le CD4, le CD43, le Mum1, la perforine et le CD57 sont parfois positifs. L'EBV et l'HHV8 sont négatifs.

**Données cytogénétiques et moléculaires : (1, 4)**

Il s'agit d'un lymphome B et les gènes des immunoglobulines sont réarrangés de manière clonale. L'anomalie cytogénétique récurrente intéresse le plus souvent une t(2;17) dans laquelle le gène ALK situé sur le chromosome 2 se juxtapose au gène de la Clathrine (codant pour une protéine impliquée dans le transport intra cellulaire de différentes molécules) situé sur le chromosome 17 aboutissant à une protéine de fusion responsable du marquage cytoplasmique granulaire caractéristique de la protéine ALK. Plus rarement un réarrangement de type NPM/ALK t(2;5) (marquage intacytoplasmique, nucléaire et nucléolaire de la protéine ALK) est décrit ainsi que des insertions cryptiques 3' ALK au sein du chromosome 4q22-24 (marquage intracytoplasmique de la protéine ALK).

**Diagnostic différentiel : (1, 6, 7)**

Les diagnostics différentiels sont directement liés aux caractéristiques de ce lymphome à savoir :

- l'expression isolée de l'EMA (absence d'expression des marqueurs classiques de lignées lymphoïdes) et les carcinomes peu différenciés
- la différenciation plasmoblastique (marqueurs usuels B souvent négatifs : CD20, CD79a) et les lymphomes qui s'y rattachent (lymphomes plasmoblastiques, lymphomes B des séreuses, lymphomes B survenant en association avec une maladie de Castleman multicentrique liée à HHV8)

- l'expression de la protéine ALK et le lymphome anaplasique T ou nul ALK+ (ALCL).

**Le carcinome anaplasique :** Devant toutes tumeurs EMA+, CD45-, un marquage par ALK devrait être réalisé, même si quelques signaux paranucléaires sont visibles avec les cytokératines. En effet, ces derniers ont été rapportés de manière sporadique dans des lymphomes B à grandes cellules ALK+ mais aussi dans des lymphomes plasmoblastiques et des myélomes et ne doivent pas renforcer dans ce contexte un diagnostic de carcinome mais conduire à la réalisation d'un marquage de la protéine ALK.

**Le lymphome B plasmoblastique :** Contrairement au lymphome B ALK+, il survient préférentiellement chez le patient VIH et apparaît dans la plupart des cas lié à l'EBV. L'atteinte est essentiellement extra-ganglionnaire incluant la cavité orale. Cytologiquement la prolifération associe des cellules immunoblastiques avec différenciation plasmocytaire. Les corps apoptotiques et les macrophages à corps tingibles sont fréquents. On ne retrouve pas de manière significative d'infiltration sinusale. D'un point de vue phénotypique il existe une expression forte des marqueurs plasmocytaires CD38, CD138, Mum1 alors que le CD45 et les marqueurs B usuels (CD20, Pax5) sont négatifs à l'exception du CD79a positif dans 50 à 85% des cas. L'EMA et le CD30 sont fréquemment positifs. Une Ig intracytoplasmique est présente dans 50-70% des cas le plus souvent de type IgG. L'index de prolifération est marqué et l'EBV est détecté par les sondes EBER dans 60-75% des cas. L'EBV LMP1 est souvent négatif.

**Le lymphome B des séreuses :** Il survient également préférentiellement chez le patient HIV et est lié à l'HHV8 et à l'EBV. La présentation comporte classiquement un envahissement des séreuses (par ordre de fréquence : plèvre, péricarde et péritoine) auquel s'associent parfois des masses tumorales. Plus rarement, le tableau est celui d'un syndrome tumoral solide sans épanchement, de type extra-cavitaire. Cytologiquement la prolifération associe des cellules de type immunoblastique avec une différenciation plasmoblastique plus ou moins marquée. Les cellules lymphomateuses expriment le CD45 et les marqueurs plasmocytaires CD38, CD138, Mum1, EMA, CD30. Les marqueurs B sont négatifs (CD20, CD79a). Des marqueurs T aberrants peuvent être rencontrés. L'HHV8 est dans la plus part des cas positif ainsi que l'EBV détecté par les sondes EBER en hybridation in situ (EBV LMP1 négatif).

**Le lymphome B à grandes cellules survenant dans un contexte de maladie de Castleman multicentrique (MDC) associée à l'HHV8 :** Il s'agit d'une prolifération de plasmoblastes exprimant une IgM intracytoplasmique dans un contexte de MDC. Ces cellules sont

considérées comme naïves et ne présentent pas de mutations somatiques comparativement aux autres lymphomes à différenciation plasmoblastique. La prolifération infiltre massivement les ganglions et la rate avec effacement de leur architecture. Une atteinte hépatique, digestive et sanguine est possible. Les cellules proliférantes expriment de manière constante IL6, cIgM, une chaîne légère monoclonale et l'antigène de latence 1 nucléaire de l'HHV8 (LANA-1) et de manière variable le CD20. Le CD79a, le CD38 et le CD138 sont négatifs de même l'EBV.

**Le lymphome anaplasique à grandes cellules de phénotype T ou nul :** ce lymphome se présente volontiers chez l'enfant à l'inverse du LBDGC ALK+. L'aspect cytologique est différent, caractérisé par la présence de grandes cellules de type « Hallmark cells » au cytoplasme abondant et au noyau réniforme excentré encadrant un appareil de golgi turgescent. Le phénotype, à l'inverse du LBDGC ALK+ comprend le plus souvent une expression forte du CD30 et inconstante de l'EMA. La détection de la protéine ALK est le plus souvent cytoplasmique, nucléaire et nucléolaire du fait de la t(2;5) incluant comme partenaire le gène NPM. Des marquages cytoplasmiques non granulaires sont néanmoins rencontrés lorsque le gène ALK est réarrangé avec d'autres partenaires comme par exemple le gène de la tropomyosin TPNM3 et la t(1;2), le gène TFG et la t(2;3) et le gène ATIC et l'Inv2 (p23 q35). On retrouve de plus, une expression des marqueurs T comme le CD2, le CD5, le CD4, le CD43 et souvent les marqueurs cytotoxiques sont positifs (Tia1, perforine, granzyme B). L'expression du CD45 est variable. L'EBV est négatif comme l'ensemble des marqueurs B et plasmocytaires.

***Evolution et Traitement : (8)***

Il s'agit d'un lymphome particulièrement agressif, avec une médiane de survie de 12 mois et 25% de survie à 5 ans. Le traitement repose sur la chimiothérapie, le rituximab (anti-CD20) étant inefficace du fait de l'absence d'expression du CD20. Certaines équipes discutent l'intérêt de programme d'intensification.

**Points importants à retenir**

1. Le lymphome B à grandes cellules ALK+ est une entité rare, caractérisée sur le plan morphologique par une infiltration sinusale de grandes cellules immunoblastiques (différenciation plasmoblastique fréquente) et sur le plan immunohistochimique par une expression cytoplasmique granulaire de la protéine ALK.
2. C'est un piège diagnostique et son incidence de ce fait est probablement sous évaluée. De ce fait, toute tumeur EMA+ indifférenciée devrait bénéficier d'un marquage par la protéine ALK pour éviter le diagnostic erroné de carcinome anaplasique.

3. Le diagnostic de lymphome B à grandes cellules ALK+ devrait être évoqué devant tout lymphome présentant une différenciation plasmoblastique CD45-/EMA+, et la détection de la protéine ALK devrait alors être réalisée.
4. Le diagnostic différentiel avec le lymphome à grandes cellules anaplasiques de phénotype T ou nul repose essentiellement sur le phénotype (CD30+, marqueurs T) et le plus souvent sur la topographie du marquage ALK, le plus souvent intracytoplasmique, nucléaire et nucléolaire.
5. Il s'agit d'un lymphome agressif

## REFERENCES

- [1] Laurent C, Do C, Gascoyne RD, Lamant L, Ysebaert L, Laurent G, et al. Anaplastic lymphoma kinase-positive diffuse large B-cell lymphoma: a rare clinicopathologic entity with poor prognosis. *J Clin Oncol* 2009;27:4211-6.
- [2] Ke Li A WH. Anaplastic lymphoma kinase-positive diffuse large Bcell lymphoma presenting as an isolated nasopharyngeal mass: a case report and review of literature. *Int J Clin Exp Pathol* 2011;4:190-6.
- [3] Gascoyne RD, Lamant L, Martin-Subero JI, Lestou VS, Harris NL, Muller-Hermelink HK, et al. ALK-positive diffuse large B-cell lymphoma is associated with Clathrin-ALK rearrangements: report of 6 cases. *Blood* 2003;102:2568-73.
- [4] Delsol G CE, Gascoyne RD. ALK-positive large Bcell lymphoma. Lyon: International Agency for Research on Cancer (IARC); 2008.
- [5] Delsol G, Lamant L, Mariame B, Pulford K, Dastugue N, Brousset P, et al. A new subtype of large B-cell lymphoma expressing the ALK kinase and lacking the 2; 5 translocation. *Blood* 1997;89:1483-90.
- [6] Moreno SM MC, Piris MA. Large B cell Lymphomas with Plasmablastic Differentiation: A Biological and Therapeutic Challenge. *Leukemia lymphoma* 2011;in press.
- [7] Colomo L, Loong F, Rives S, Pittaluga S, Martinez A, Lopez-Guillermo A, et al. Diffuse large B-cell lymphomas with plasmablastic differentiation represent a heterogeneous group of disease entities. *Am J Surg Pathol* 2004;28:736-47.
- [8] Cerchiotti L, Damm-Welk C, Vater I, Klapper W, Harder L, Pott C, et al. Inhibition of anaplastic lymphoma kinase (ALK) activity provides a therapeutic approach for CLTC-ALK-positive human diffuse large B cell lymphomas. *PLoS One*;6(4):e18436.

**Tableau : critères cliniques, biologiques et phénotypiques permettant de différencier les lymphomes à différenciation plasmoblastique.**

	LBDGC ALK+	LBDGC plasmoblastique	Lymphome B des séreuses	LBDGC & MDC
Localisations	Ggls Extra-ggls	Extra-ggls	Cavités	Ggls - Rate Sang Extra-ggls
HIV	-	+	+	+
EBV	-	+	+	-
HHV8	-	-	+	+
cIg	cIgA	CiGg	-	cIgM
CD20	-	-	-	+/-
CD79a	-	+/-	-	-
CD38/CD138	+	+	+	-
EMA	+	+/-	-	-
CD30	-	+/-	+	+
CD45	-/+	-/+	+	-/+
Ki67	+++	+++	+++	+++
ALK	+	-	-	-

## Cas N°06 Anne Moreau

Service d'Anatomie et Cytologie Pathologiques A, Hôtel-Dieu, CHU, 44093 Nantes Cedex 1

### Renseignements cliniques

Homme de 73 ans. Apparition rapide d'une volumineuse masse sous-mandibulaire gauche, associée à des adénopathies cervicales bilatérales et des lésions nodulaires violacées du tronc. Altération de l'état général. Biologie: LDH x 11. Bilan d'extension: masse médiastinale et nodules hépatiques. Biopsie de la masse sous-mandibulaire.

### Diagnostic

Lymphome B avec double réarrangement MYC et BCL2 (lymphome B double hit) / lymphome B inclassable, avec caractéristiques intermédiaires entre un lymphome B diffus à grandes cellules et un lymphome de Burkitt (OMS 2008),

**Description macroscopique :** Prélèvement fragmenté et friable adressé à l'état frais. Un fragment a été adressé au laboratoire de cytogénétique hématologique, des lames d'empreintes réalisées, un fragment cryopréservé. Inclusion en 3 blocs après fixation formolée.

**Description histologique :** Infiltration tissulaire massive par une prolifération lymphomateuse d'architecture diffuse, d'aspect souvent cohésif. La prolifération est hétérogène, constituée d'un mélange de cellules de taille moyenne à grande, aux noyaux le plus souvent ovoïdes, ou parfois ébauchant des lobes, à chromatine fine, porteurs de plusieurs petits nucléoles. Présence de nombreuses mitoses, de cellules apoptotiques, de macrophages à corps tingibles dispersés réalisant un aspect de ciel étoilé et de quelques territoires de nécrose.

**Immunohistochimie :** Les cellules lymphomateuses sont de phénotype B CD20+, CD10+, bcl2+, bcl6+, CD5-, Mum1-. Le Ki67 montre un index de prolifération évalué à 90%.

**FISH** (Dr P Talmant, laboratoire de cytogénétique hématologique.): Présence d'un réarrangement MYC associé à un réarrangement BCL2-IGH sur 100 cellules.

### Commentaires

Dans la dernière classification de l'OMS est individualisée une nouvelle catégorie de LB agressifs : « lymphome B inclassable, avec caractéristiques intermédiaires entre un lymphome B diffus à grandes cellules et un lymphome de Burkitt » (BCLU). Ces lymphomes ont des caractéristiques morphologiques et génétiques à la fois des lymphomes B diffus à grandes cellules (DLBCL) et des lymphomes de Burkitt (BL), mais ne peuvent être inclus dans aucune de ces 2 catégories pour des raisons cliniques et biologiques (1). Les lymphomes B avec double translocation (lymphome double hit : DHL), comme dans l'observation présentée ici,

représentent la majorité de ces BCLU. Ils sont par définition caractérisés par un réarrangement MYC associé à un ou deux autres réarrangements. Ce sont des lymphomes rares, représentant de 3 à 5% des lymphomes B de haut grade. Un peu plus de 200 cas ont été rapportés dans la littérature (1, 2, 3, 4, 5, 6).

#### ***Clinique :***

Ces lymphomes surviennent le plus souvent de novo, mais une minorité de patients a des antécédents de lymphome folliculaire de faible grade. L'âge médian des patients est de 51-65 ans. Ces lymphomes sont caractérisés par un comportement clinique très agressif, avec un IPI (index pronostique international) élevé, et un taux de LDH plus élevé par rapport aux DLBCL. Ils présentent aussi une plus forte incidence d'atteintes extra-ganglionnaires, d'atteinte médullaire et du système nerveux central. Ils se caractérisent par un pronostic très défavorable lié à une mauvaise réponse au traitement. La médiane de survie est de seulement 5 mois et 70% des patients meurent dans les 8 mois suivant le diagnostic (1, 2, 3, 4, 5, 6).

#### ***Caractéristiques morphologiques et immunophénotypiques :***

Le diagnostic de ces lymphomes « double hit » est souvent difficile car ils se caractérisent par une grande hétérogénéité morphologique et peuvent prendre différents aspects :

- Aspect de DLBCL, avec une prédominance des formes immunoblastiques, mais avec un index de prolifération souvent > 80%,
- Morphologie de lymphome de Burkitt typique, mais avec un phénotype atypique (bcl2+, Mum1/IRF4+, index de prolifération faible); ces proliférations étaient auparavant appelées lymphome de Burkitt-like,
- Lymphome avec cellules de morphologie intermédiaire entre cellules du BL et DLBCL : cellules de taille moyenne à grandes, ou cellules de taille moyenne évocatrices de cellules de Burkitt mais avec des variations de taille et de contours nucléaires ou des nucléoles proéminents,
- Et plus rarement aspect de lymphome lymphoblastique ou lymphome folliculaire avec une morphologie blastoïde.

La majorité de ces lymphomes ont un phénotype de type centre germinatif avec une expression de CD10 dans 88% des cas, de bcl6 dans 75% des cas et une absence de Mum1/IRF4 dans 17%. La protéine bcl2 est détectée dans 95% des cas. L'index de prolifération varie entre 50 et 100% avec une médiane de 90% (2, 3, 4, 5, 6).

#### ***Cytogénétique :***

BCL2 et MYC sont 2 oncogènes qui peuvent être dérégulés à l'occasion d'une translocation chromosomique dans les lymphomes B. La translocation t(14;18)(q32;q21) permet la

juxtaposition de BCL2 avec la séquence stimulatrice (enhancer) du gène des chaînes lourdes des Ig, et induit une hyperexpression de la protéine bcl2. Cette translocation est caractéristique des lymphomes folliculaires mais est aussi retrouvée dans 15 à 30% des DLBCL de novo. La translocation t(8.14)(q24 ;q32) induit la dérégulation du gène MYC. Elle est caractéristique du BL, mais est aussi retrouvée dans 5 à 17% des DLBCL de novo (2, 3, 5). Les lymphomes « double hit » (DHL) avec double réarrangement MYC et BCL2 sont les plus fréquents, mais ont été également décrits des DHL BCL6+/MYC+ (8%), des DHL triple hit (BCL2+/MYC+/BCL6+)(16%), des DHL CCND1+/MYC+ (10%) (2, 3, 4).

La recherche de ces anomalies génétiques se fait le plus souvent par technique FISH (sur appositions ou coupes déparaffinées de tissu tumoral, ou à partir de prélèvements médullaires ou de séreuse), les études de cytogénétique conventionnelles étant moins accessibles. Les DHL ont un très mauvais pronostic comparativement aux BL et DLBCL, il est donc important de les diagnostiquer pour pouvoir faire une stratification pronostique appropriée et une prise en charge thérapeutique adaptée. Il apparaît cependant impossible de rechercher ces réarrangements sur tous les cas de Lymphomes B de haut grade diagnostiqués. L'étude par FISH doit donc être limitée à certains Lymphomes B de haut grade en fonction des critères suivants(2) :

- Critères cliniques : LB de haut grade avec maladie disséminée, atteinte extraganglionnaire ou du système nerveux central, ou LDH X&3,
- Tous les LB de haut grade ressemblant à un BL typique chez un adulte non immunodéprimé,
- Tous les BCLU.

#### ***Diagnostic différentiel :***

Le principal diagnostic différentiel du BCLU est le *lymphome de Burkitt*. Faire la distinction entre ces deux entités peut être difficile et repose sur la confrontation indispensable des données morphologiques, immunophénotypiques et cytogénétiques. Dans cette optique, Naresh et al propose un algorithme performant pour le diagnostic de BL et non-BL, basé sur un score en 3 étapes de données morphologiques et immunophénotypiques (étapes 1 et 2) puis cytogénétiques (étape 3), permettant une haute spécificité diagnostique (8).

#### ***Pathogénie :***

Le comportement clinique très agressif de ces DHL pourrait être lié à l'action synergique de MYC et BCL2 : promotion de la croissance cellulaire induite par MYC associée à l'effet anti-apoptotique dû à l'hyperexpression de la protéine bcl2. D'autres anomalies moléculaires

peuvent aussi jouer un rôle important, car ces DHL sont fréquemment caractérisés par des caryotypes complexes avec altérations génétiques additionnelles (2, 3).

La plupart des cas de DHL ayant fait l'objet d'une étude du profil d'expression génique ont une signature moléculaire intermédiaire entre celle du DLBCL et celle du BL, tandis qu'une minorité de cas ont une signature proche de celle du BL (7).

### **Conclusion :**

La classification des DHL reste actuellement problématique, en dépit de l'introduction de cette catégorie intermédiaire dans la classification OMS 2008. Les DHL sont effet de diagnostic difficile car ils présentent une hétérogénéité morphologique et immunophénotypique, avec des chevauchements avec les DLBCL et les BL. Leurs caractéristiques cliniques et génétiques moléculaires justifient cependant leur individualisation comme entité séparée dans les futures classifications (2, 3)

### **Points importants à retenir**

1. Les lymphomes B double hit sont caractérisés par un double réarrangement impliquant MYC et le plus souvent BCL2 et appartiennent à la catégorie, récemment individualisée dans la classification OMS 2008, des lymphomes B inclassables, avec caractéristiques intermédiaires entre les DLBCL et les BL.
2. Ces lymphomes rares ont la particularité d'être cliniquement très agressifs et de très mauvais pronostic, et doivent donc être absolument individualisés des autres lymphomes B agressifs.
3. Leur diagnostic est difficile en raison de leur hétérogénéité morphologique et immunophénotypique, avec des caractéristiques souvent intermédiaires entre les DLBCL et les BL. Si ce diagnostic est suspecté, il est important de rechercher les différents réarrangements impliqués dans cette pathologie par technique FISH à partir d'appositions ou de coupes déparaffinées de tissu tumoral.

### **REFERENCES**

[1] B-cell lymphoma, unclassifiable, with features intermediate between DLBCL and Burkitt Lymphoma. In : Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, Thiele J, Vardiman JW, eds. WHO Classification of Tumours of Hematopoietic and Lymphoid Tissues. IARC : Lyon 2008.

[2] Snuderl M, Kolman O, Chen YB, Hsu J, Ackerman A, Dal Cin P, et al. B-cell lymphomas with concurrent IGH-BCL2 and MYC réarrangements are aggressive neoplasms with clinical

and pathological features distinct from Burkitt Lymphoma and diffuse large B-cell lymphoma. *Am J Surg Pathol* 2010;34:327-40.

[3] Aukema S, Siebert R, Schuurin E, van Imhoff G, Kluin-Nelemans H, Boerma EJ, Kluin P. Double-hit B-cell lymphomas. *Blood* 2011;117:2319-31.

[4] Le Gouill S, Talmant P, Touzeau C, Moreau A, Garand R, Juge-Morineau N, et al. The clinical presentation and prognosis of diffuse large B cell lymphoma with t(14;18) and 8q24/c-MYC réarrangement. *Haematologica* 2007;92:1335-42.

[5] Johnson N, Savage K, Ludkovski O, Ben-Meriah S, Woods R, Steidl C et al. Lymphomas with concurrent BCL2 and MYC translocations : the critical factors associated with survival. *Blood* 2009;114:2273-9.

[6] Lin P, Dickason T, Fayad L, Lennon P, Hu P, Garcia M, et al. Prognostic value of MYC réarrangement in cases of B-cell lymphoma, unclassifiable, with features intermediate between diffuse large B-cell lymphoma and Burkitt lymphoma. *Cancer* 2011 aug 31.

[7] Hummel M, Bentink S, Berger H, Klapper W, Wessendorf S, Barth T et al. A biologic définition of Burkitt lymphoma from transcriptional and genomic profiling. *N Engl J Med* 2006;354:2419-30.

[8] Naresh K, Ibrahim H, Lazzi S, Rince P, Onorati M, Ambrosio M et al. Diagnosis of Burkitt lymphoma using an algorithmic approach- applicable in both resource-poor and resource-rich countries. *B J Haematol* 2011;154:770-76.

## Cas N°07 Anne Moreau

Service d'Anatomie et Cytologie Pathologiques A, Hôtel-Dieu, CHU, 44093 Nantes Cedex 1

### Renseignements cliniques

Homme de 73 ans. Antécédent de carcinome basocellulaire inguinal droit. Biopsie chirurgicale d'une adénopathie iliaque droite.

### Diagnostic

Lymphome de Hodgkin à prédominance lymphocytaire nodulaire.

**Description macroscopique :** Ganglion inguinal gauche de 3,5 x 2,5 x 2 cm, inclus partiellement en 3 blocs.

**Description histologique :** Le parenchyme ganglionnaire est détruit par une prolifération lymphomateuse d'architecture nodulaire. Ces nodules sont de grande taille et constitués d'un fond d'éléments lymphoïdes de petite taille, sans centre germinatif résiduel identifiable. Ces lymphocytes sont mêlés à d'assez nombreuses cellules épithélioïdes, mais il n'y a pas de polynucléaires neutrophiles ou éosinophiles. Ces nodules englobent d'assez nombreuses cellules tumorales de grande taille dispersées, de morphologie « en pop corn ». Elles sont caractérisées par des noyaux monolobés de contours irréguliers, ou multilobés, pourvus d'une chromatine fine et d'un ou plusieurs nucléoles. Elles ne sont pas retrouvées au sein des territoires internodulaires. Il n'existe pas de territoire de fibrose internodulaire.

**Immunohistochimie :** Les cellules tumorales sont de phénotype B CD20+ CD79a+ CD30- CD15- EMA+ LMP- bcl6+ Mum1- IgD-. Elles siègent dans des nodules lymphoïdes constitués d'une majorité de cellules B CD20+ et sont souvent entourées de rosettes de cellules T CD3+ PD1+ Tia1-. L'anticorps anti-CD30 met en évidence d'assez nombreux immunoblastes intra-folliculaires, qu'il ne faut pas interpréter comme des cellules tumorales positives. L'anticorps anti-CD21 met en évidence des réseaux expansifs de cellules folliculaires dendritiques au sein des nodules.

### Commentaires

Le lymphome de Hodgkin à prédominance lymphocytaire nodulaire (LHPLN), anciennement dénommé paragranelome nodulaire de Poppema et Lennert, est une entité rare, qui ne représente que 5% des tous les Lymphomes de Hodgkin (LH), et peut être de diagnostic difficile (1).

### Clinique:

Le LHPLN atteint préférentiellement les hommes d'âge moyen (30-50 ans). La plupart des patients présentent des adénopathies périphériques localisées, le plus souvent de topographie

cervicale, axillaire et inguinale, évoluant lentement depuis des mois ou années, sans signes généraux associés (stade I ou II). Les atteintes médiastinales et rétropéritonéales sont rares, contrairement au LH classique. 5 à 25% des patients présentent une maladie disséminée. L'atteinte médullaire (stade IV), rare, est en général de mauvais pronostic (1, 2, 3).

### ***Morphologie :***

L'architecture ganglionnaire est détruite par une prolifération d'architecture nodulaire ou nodulaire et diffuse. L'atteinte ganglionnaire est partielle dans la moitié des cas, respectant en périphérie une couronne de parenchyme ganglionnaire comprimé. Les nodules, souvent de grande taille, sont constitués de petits lymphocytes, histiocytes, histiocytes épithélioïdes, associés à des cellules tumorales de grande taille dispersées et peu nombreuses. Ces cellules tumorales « en pop corn » sont maintenant dénommées cellules LP (lymphocyte prédominant), selon la dernière terminologie. Elles sont caractérisées par un cytoplasme peu abondant et un large noyau à chromatine fine, souvent multilobé. Les nucléoles sont souvent multiples, basophiles et souvent plus petits que ceux des cellules de Sternberg du LH classique. Certaines cellules tumorales peuvent cependant présenter un nucléole proéminent ou plusieurs noyaux et ressembler ainsi aux cellules de Sternberg. Les plages diffuses sont principalement constituées d'un fond de cellules lymphoïdes associées à des cellules histiocytaires dispersées ou en amas. Les polynucléaires neutrophiles et éosinophiles, ainsi que les plasmocytes sont habituellement absents. Les remaniements fibreux internodulaires sont rares lors du diagnostic initial, mais peuvent être présents lors des récurrences. Des reliquats de centres germinatifs sont rares dans les nodules du LHPLN, alors qu'ils sont typiquement retrouvés dans les nodules du LH classique riche en lymphocytes. Une hyperplasie folliculaire avec des centres germinatifs en transformation progressive peuvent être observés en périphérie de la lésion, ou bien sur des biopsies ganglionnaires prélevées avant ou après le diagnostic de LHPLN (1, 3, 4, 5, 6, 7).

### ***Immunophénotype :***

Les cellules LP sont de phénotype lymphoïde B et ont un profil immunophénotypique distinct de celui des cellules de Sternberg du LH classique. Elles expriment habituellement le CD45 et les marqueurs B : CD20, CD79a, ainsi que le bcl6. Le EMA est exprimé dans plus de 50% des cas (marquage membranaire et golgien). Elles n'expriment pas le CD15 ni le CD30, excepté dans de rares cas où le CD30 peut être exprimé par quelques cellules tumorales. En revanche, le CD30 marque fréquemment des cellules de grande taille, mais plus petites que les cellules LP, correspondant à des immunoblastes intra- et interfolliculaires, et qu'il ne faut surtout pas confondre avec les cellules tumorales. La chaîne J est exprimée dans la majorité des cas. Les

cellules LP sont IgD positives dans 9 à 27% des cas. Elles ne sont jamais infectées par le virus d'Epstein Barr (anticorps anti LMP1 et sonde EBER négatifs) (1, 3, 4, 5, 6, 7). D'autres anticorps (BOB1 et OCT2) peuvent être utiles en cas de diagnostic différentiel difficile avec un LH classique : les cellules LP expriment toujours ces 2 facteurs de transcription des cellules B, à l'inverse des cellules de Sternberg du LH classique (8). Les nodules lymphoïdes sont constitués de cellules B CD20+ (ressemblant sur le plan immunophénotypique aux cellules du manteau), associées à de nombreux lymphocytes T helper intra-folliculaires (TFH) de phénotype CD3+ CD4+ CD57+ PD1+ bcl6+ (1, 3, 5). L'anticorps anti-PD1 (programmed-death 1), beaucoup plus sensible que l'anti-CD57 dans la détection des cellules TFH, est positif dans 87% des cas de LHPLN avec une architecture nodulaire classique et dans 40-50% des formes diffuses (3). Les cellules T cytotoxiques CD8+ Tia1+ sont absentes. Ces nodules sont sous-tendus par des réseaux élargis de cellules folliculaires dendritiques, bien mis en évidence avec les anticorps anti-CD21 ou CD23 (1, 3, 4, 5, 6).

Différentes variantes ont été décrites à partir de critères morphologiques et immunophénotypiques, et notamment la présence de réseaux de cellules folliculaires dendritiques identifiables et de cellules T PD-1+ autour des cellules tumorales (1, 3) : la forme nodulaire classique, la forme nodulaire serpiginieuse, la forme nodulaire avec une composante extra-nodulaire prédominante de cellules LP, la forme nodulaire riche en cellules T, la forme diffuse riche en cellules B, les formes avec plages diffuses riches en cellules T et ressemblant au lymphome B à grandes cellules riche en cellules T (actuellement dénommées LHPLN LBRCT-like). La reconnaissance de cette dernière forme a une pertinence clinique car elle est associée à la survenue de récurrences, mais pas à un comportement clinique agressif (3). Elle ne doit pas être confondue avec un lymphome B à grandes cellules riche en cellules T (cf. diagnostic différentiel). Selon les critères actuels, la détection d'un seul nodule typique de LHPLN au sein d'une prolifération par ailleurs diffuse suffit à exclure le diagnostic de LBRCT primitif (1). Le diagnostic peut cependant être difficile sur une biopsie à aiguille.

### ***Diagnostic différentiel :***

**LH classique riche en lymphocytes :** C'est le diagnostic différentiel principal du LHPLN. Il est important de faire la distinction entre ces deux entités car elles ont un pronostic et une prise en charge thérapeutique très différents. Le LHc riche en lymphocytes est peu fréquent (5% des LH), touche préférentiellement les hommes, avec un âge moyen de survenue de 50 ans. La présentation clinique ressemble à celle du LHPLN. Les principales caractéristiques histologiques en faveur du LHc riche en lymphocytes sont : la présence de nodules de plus petite taille et plus irréguliers que dans le LHPLN, la présence de centres germinatifs au sein

des nodules, la localisation préférentielle des cellules de Sternberg au sein de la zone du manteau. Des cellules tumorales ressemblant aux cellules LP sont cependant présentes dans la majorité des cas, et les polynucléaires neutrophiles et éosinophiles le plus souvent absents, comme dans le LHPLN. L'étude immunohistochimique permet de mettre en évidence le phénotype caractéristique des cellules de Sternberg : CD30+, CD15 souvent +. Le CD20 peut être exprimé mais de façon plus faible et moins uniforme que le CD30. Le CD79a et le EMA sont rarement exprimés par les cellules tumorales. BOB1 et OCT2 ne sont pas exprimés par les cellules de Sternberg (8). Le fond cellulaire comporte, comme le LHPLN, de nombreuses cellules B du manteau, mais les cellules T sont majoritairement de phénotype Tia1+ CD57- (4, 6, 7). Des cellules TFH PD1+ sont cependant présentes dans la majorité des cas (3, 5).

**Lymphome B à grandes cellules riche en cellules T (LBRCT) :** Ce lymphome B de mauvais pronostic se présente typiquement comme une maladie disséminée, avec atteintes extra-ganglionnaires, et symptômes systémiques, et nécessite un traitement agressif. Il se caractérise histologiquement par une prolifération diffuse, constituée d'un faible nombre de cellules tumorales de grande taille, pouvant ressembler aux cellules LP, se détachant sur un fond de cellules lymphoïdes et d'histiocytes. Ces LBRCT primitifs ne comportent pas de nodules B résiduels (pas de réseaux de cellules folliculaires dendritiques identifiables). La présence presque exclusive de cellules T CD3+, dont une majorité de cellules cytotoxiques CD8+ Tia1+, dans le fond lymphoïde sont en faveur de ce diagnostic (1, 4, 6, 7, 9). Cependant, des cellules T PD1+ peuvent être présentes dans l'environnement lymphoïde (3, 5).

**Hyperplasie folliculaire avec centres germinatifs en transformation progressive :** Cette lésion peut mimer un LHPLN cliniquement et histologiquement. Il s'agit d'un phénomène réactionnel, qui peut être associé à un LHPLN de façon concomitante ou différée. Il ne semble cependant pas qu'elle corresponde à une lésion pré-tumorale. Les centres germinatifs en transformation progressive sont constitués, comme les nodules du LHPLN, de cellules du manteau, mais sont dépourvus de cellules LP (1, 4, 7).

***Physiopathogénie :***

Les cellules LP dérivent de cellules lymphoïdes B du centre germinatif, comme en témoignent le profil immunophénotypique des cellules LP : phénotype B (CD20+, CD79a), expression des facteurs de transcription BOB1 et OCT2, expression de bcl6, expression de l'AID (activation-induced cytidine deaminase). Les études génotypiques montrent une grande fréquence des translocations impliquant le gène IgH et des réarrangements du gène BCL6, la

présence de réarrangements clonaux des gènes des Ig, le haut niveau de mutations somatiques de la région variable du gène des Ig (6, 8, 9, 10).

### ***Evolution et Traitement :***

Le LHPLN est le plus souvent cliniquement indolent mais a un taux de récurrence plus élevé que le LH classique. L'attitude thérapeutique est donc différente dans ces deux entités : le LHc est traité de façon plus agressive par chimiothérapie +/- radiothérapie, alors que le traitement du LHPLN est plus conservateur (résection/surveillance ou radiothérapie ou traitement par anticorps anti-CD20 pour les formes localisées). Le pronostic des patients avec un stade I ou II est très bon, avec une survie de 10 ans chez plus de 80% des patients. En revanche les stades disséminés sont de mauvais pronostic. La transformation en lymphome B à grandes cellules est rapportée dans 3 à 12% des cas (1, 2).

### **Points importants à retenir**

1. Le LHPLN est une pathologie rare, dont le diagnostic différentiel avec le lymphome de Hodgkin classique riche en lymphocytes dans les formes nodulaires d'une part et le lymphome B à grandes cellules riche en cellules T dans les formes diffuses d'autre part, peut être difficile. Il est important de faire la distinction entre ces entités car leur pronostic et leur prise en charge thérapeutique sont très différents.
2. Le diagnostic précis de ces différentes entités repose sur l'analyse morphologique, couplée à une étude immunohistochimique des cellules tumorales et de l'environnement lymphoïde. Le panel d'anticorps utiles en routine pour le diagnostic est le suivant : CD20, CD30, CD15, EMA, LMP, bcl6, CD45, CD21, CD3. En cas de diagnostic différentiel difficile, il peut être utile de tester les anticorps suivants : PD1, Tia1, CD8, BOB1, OCT2.

### **REFERENCES**

- [1] Poppema S, Delsol G, Pileri SA, Stein H, Swerdlow SH, Warnke RA, Jaffe ES. Nodular lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma. In : Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, Thiele J, Vardiman JW, eds. WHO Classification of Tumours of Hematopoietic and Lymphoid Tissues. IARC : Lyon 2008.
- [2] Biasoli I, Stamatoullas A, Meignin V, Delmer A, Reman O, Morschauser F et al. Nodular, lymphocyte-predominant Hodgkin Lymphoma. A long term study and analysis of transformation to diffuse large B-cell lymphoma in a cohort of 164 patients from the adult lymphoma study group. Cancer 2010;116:631-9.
- [3] Churchill HRO, Roncador G, Warnke RA, Natkunam Y. Programmed death 1 expression

in variant immunoarchitectural patterns of nodular lymphocyte predominant Hodgkin Lymphoma : comparison with CD57 ans lymphomas in the differential diagnosis. *Human Pathology* 2010;41:1726-34.

[4] Carbonnelle A, Delarue R, Canioni D, Brousse N. La maladie de Hodgkin nodulaire à prédominance lymphocytaire et ses diagnostics différentiels. *Ann Pathol* 2004;24:136-48.

[5] Nam-Cha SH, Roncador G, Schez-Verde L, Montes-Moreno S, Acevedo A, Dominguez-Franjo P et al. PD-1, a follicular T-cell marker useful for recognizing nodular lymphocyte-predominant Hodgkin Lymphoma. *Am J Surg Pathol* 2008;32: 1252-7.

[6] Mani H, Jaffe ES. Hodgkin Lymphoma : an update on its biology with newer insights into classification *Clin Lymphoma Myeloma* 2009;9:206-16.

[7] Smith LB. Nodular lymphocyte predemonant Hodgkin Lymphoma. *Arch Pathol Lab Med* 2010;134:1434-9.

[8] McCune RC, Syrbu SI, Vasef MA. Expression profiling of transcription factors Pax-5, Oct-1, Oct-2, Bob-1 and PU.1 in Hodgkinø and non-Hodgkinø lymphomas : a comparative study using high throughput tissue microarrays. *Mod Pathol* 2006;19: 1010-8.

[9] Schmitz R, Stanelle J, Hansmann ML, Küppers R. Pathogenesis of classical and lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma. *Annu Rev Pathol Mech Dis* 2009;4: 151-74.

[10] Brune V, Tiacci E, Pfeil I, Döring C, Eckerle S, van Noesel CJ, et al. Origin and pathogenesis of nodular lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma as revealed by global gene expression analysis. *J Exp Med* 2008;205:2251-68.

## Cas N°08 Marie Parrens

Service de pathologie, Hôpital Haut-Levêque, CHU Bordeaux, 33604 Pessac Cedex

### Renseignements cliniques

Femme, 72 ans. Polyadénopathies superficielles et profondes avec splénomégalie. Contexte d'altération de l'état général. Lymphome T ?

### Diagnostic

Lymphome T de type LAI dans une variante riche en grandes cellules B EBV+.

### Description microscopique

L'architecture ganglionnaire normale est effacée par une prolifération lymphomateuse diffuse. Associé à une hyperplasie des veinules postcapillaires (ramification et endothélium turgescents) et un fond polymorphe comprenant des plasmocytes, des histiocytes et des polynucléaires éosinophiles, on retrouve un contingent de cellules tumorales de taille intermédiaire présentant des noyaux à chromatine mature irréguliers. Le cytoplasme est parfois clair abondant. Il s'y mêle de nombreuses cellules de grande taille tantôt « blastique », Hodgkinoïde et Sternbergoïde. Une hyperplasie des cellules folliculaires dendritiques est également notée avec enroulement autour des vaisseaux.

### Commentaires (1-3)

Le Lymphome T angioimmunoblastique (T/LAI) est le plus fréquent des lymphomes T périphériques (25 à 30%). De récentes études ont montré que ce lymphome dérive des lymphocytes T helpers folliculaires (TFH) et de ce fait partage un phénotype en partie commun avec ces cellules comprenant l'expression du CD4, du CD10, du BCL6 et du PD1. Il se caractérise également par une expression du CXCL13, chémokine dont le gène est très fortement exprimé dans les TFH. Cette dernière joue un rôle crucial dans le recrutement des lymphocytes B au sein des centres germinatifs, dans l'activation et l'expansion des cellules B ainsi que dans la différenciation plasmacytique et l'hypergammaglobulinémie. En effet, la population inflammatoire polymorphe d'accompagnement, induite par de nombreuses cytokines dont CXCL13, domine et masque fréquemment le contingent tumoral et explique la présentation clinique qui découle plus d'une réponse immunologique ou inflammatoire dérégulée que d'une croissance tumorale. L'EBV est retrouvé dans une grande majorité de T/LAI et apparaît associé à la présence d'un contingent de grandes cellules B clonales. En effet, si un réarrangement du TCR est retrouvé dans 95% des cas, une expansion clonale ou oligoclonale de cellules B EBV+ est associée dans 30% des cas.

### *Epidémiologie et présentation clinique : (1-3)*

Le lymphome T de type LAI constitue 1 à 2% des lymphomes non Hodgkiniens et 25 à 30% des lymphomes T périphériques. Il survient préférentiellement chez l'adulte autour de 60 à 70 ans et se présente avec une polyadénopathie à laquelle s'associent fréquemment des manifestations extra-ganglionnaires comme une atteinte splénique, cutanée, osseuse, hépatique et pulmonaire. Il existe fréquemment une altération de l'état général et des anomalies biologiques comportant une anémie hémolytique (test de Coombs positif) et une hypergammaglobulinémie. La plupart des patients se présentent avec une maladie disséminée, stade III ou IV.

***Aspect Histologique : (1-4)***

La présentation classique intéresse une prolifération diffuse formée d'un infiltrat polymorphe contenant en proportion variable des cellules tumorales de taille intermédiaire au cytoplasme abondant, clair, mêlées à des lymphocytes, des plasmocytes, des polynucléaires éosinophiles et des histiocytes ou cellules épithélioïdes. Il s'y associe une hyperplasie vasculaire formée de veinules postcapillaires ramifiées à endothélium turgescent, et une hyperplasie des cellules folliculaires dendritiques avec enroulement périvasculaire caractéristique. Dans un nombre important de cas, on retrouve des cellules B EBV+ mimant des cellules de Hodgkin ou Sternberg. Selon la progression de la maladie, différents patterns architecturaux ont été décrits. Le premier est le moins fréquent et associe des follicules hyperplasiques (pattern I) qui peuvent masquer la prolifération dont la topographie est alors inter et périfolliculaire. Le deuxième se caractérise par des follicules régressifs (pattern II) et le troisième par l'absence de follicules (pattern III). Selon la prédominance d'un type cellulaire, des variantes ont été décrites, riche en cellules épithélioïdes ainsi que riche en grandes cellules tumorales T et/ou B.

***Données immunophénotypiques : (1-4)***

Les cellules lymphomateuses expriment les marqueurs T CD3, CD5, et CD2. Un trou phénotypique en CD7 est possible mais non constant. La plupart des cas sont CD4+ avec cependant un contingent important de lymphocytes T CD8+. Les cellules expriment les marqueurs TFH à savoir CD10, CXCL13 et PD1 dans 60 à 100% des cas avec une proportion variable de cellules positives selon les cas. Le BCL6 est rapporté positif, mais de lecture moins aisée en pratique courante. Le CD23 et le CD21 sont utiles pour souligner l'hyperplasie du réseau folliculaire dendritique. Le CD30 révèle le contingent de grandes cellules activées B CD20+, CD79a+ fréquemment EBV+. La détection de l'EBV repose préférentiellement sur l'étude en hybridation in situ à l'aide des sondes EBER, l'EBV LMP1 étant souvent pris en défaut.

***Données cytogénétiques et moléculaires : (1-4)***

95% des cas présentent un réarrangement clonal du TCR. Un réarrangement clonal ou oligoclonal B est retrouvé dans 30% des cas associé à une augmentation de cellules B « blastiques » souvent EBV+. Par cytogénétique conventionnelle des anomalies clonales sont retrouvées dans 90% des cas. Les plus récurrentes intéressent des trisomies des chromosomes 3, 5, 21 et des pertes des chromosomes X et 6q.

***Diagnostic différentiel : (5-7)***

Les diagnostics différentiels comprennent les autres lymphomes T périphériques et en particulier le type NOS, le lymphome de Hodgkin classique, le lymphome B riche en T et en cellules épithélioïdes et les lymphadénites réactionnelles. Parmi les lymphomes T périphériques, certaines variantes (Zone-T, folliculaire et lymphoépithélioïde) font discuter plus une appartenance à un spectre du lymphome T/LAI que d'authentiques diagnostics différentiels.

**Les lymphomes T périphériques :**

- *Lymphome T périphérique NOS versus T/LAI* : Sur le plan morphologique les critères importants pour le lymphome T/LAI sont le polymorphisme de la lésion, la présence de cellules claires et l'hyperplasie vasculaire et folliculaire dendritique soulignée par le CD23 ou le CD21. En effet, les lymphomes T périphériques NOS se présentent sous une forme beaucoup plus tumorale, monotone. D'un point de vue phénotypique, l'expression du CD10 et du CXCL13 et la présence de grandes cellules B EBV+ sont caractéristiques des lymphomes T/LAI. Ces dernières sont corrélées le plus souvent à un réarrangement B monoclonal qui s'associe au réarrangement T. Ces aspects ne sont pas retrouvés dans les lymphomes T périphériques NOS.

- *Lymphomes des zones T versus T/LAI* : Actuellement reconnu, selon l'OMS, comme une variante des lymphomes T périphériques, le diagnostic différentiel de lymphome des zones T se pose essentiellement avec le pattern I des AITL riche en follicules hyperplasiques. Sur le plan morphologique l'aspect est très similaire (prolifération interfolliculaire avec follicules hyperplasiques conservés, infiltrat polymorphe avec cellules claires, quelques cellules de Stenberg et Hodgkin-like et hyperplasie des veinules postcapillaires) pouvant poser la question d'une entité similaire, ceci d'autant plus qu'il existe des points communs sur la présentation clinique et des anomalies cytogénétiques comme la trisomie 3. L'expression de CD10 et CXCL13 semble, comme le suivi évolutif (évolution vers un pattern II ou III), des éléments clés en faveur du lymphome T/LAI.

- *Lymphome T lymphoépithélioïde versus T/LAI* : Actuellement reconnu, selon l'OMS, comme une variante des lymphomes T périphériques, le lymphome T lymphoépithélioïde se caractérise par une richesse en cellules épithélioïdes (amas), un phénotype fréquemment CD8+ et des cellules B EBV+. Il existe dès lors un recouvrement important avec les lymphomes de type LAI riche en cellules épithélioïdes posant également la possibilité d'identité similaire. Ces lymphomes présentent également, tous les deux, des évolutions cliniques et des anomalies cytogénétiques communes (trisomie 3). Comme précédemment, l'expression du CD4, du CD10 et du CXCL13 et la présence de grandes cellules B EBV+ sont des éléments clés en faveur du lymphome T/LAI.

- *Lymphome T folliculaire versus T/LAI* : Actuellement reconnu, selon l'OMS, comme une variante de lymphomes T périphériques, le lymphome T folliculaire se définit comme une prolifération de lymphocytes T principalement localisés dans les centres germinatifs et dans une moindre mesure dans les zones du manteau sous la forme de petits amas. Il s'agit de lymphocytes dérivés des TFH exprimant CD3, CD4, CD57, CD10, PD1, BCL6 et CXCL13. Il semble qu'un certain nombre de ces lymphomes font partie du spectre des lymphomes T de type LAI, caractérisés alors selon les cas par une présentation clinique similaire, des cellules claires, une expansion périfolliculaire des cellules folliculaires dendritiques, une hyperplasie vasculaire et quelques cellules immunoblastiques B EBV+.

**Lymphome de Hodgkin classique (LHC) versus T/LAI** : Le diagnostic différentiel se pose essentiellement avec le sous type « à cellularité mixte », du fait de la présence dans les lymphomes T de type LAI, de grandes cellules de type Hodgkin ou Sternberg. Sur le plan morphologique, il est important d'analyser le fond accompagnant ces cellules tumorales. Il est tumoral dans la T/LAI (repérage des cellules claires) et réactionnel dans le LHC. De même, il sera nécessaire de repérer l'hyperplasie vasculaire et folliculaire dendritique (intérêt du CD21 et ou du CD23), absentes dans le LHC. D'un point de vue phénotypique, les éléments Hodgkiniens, dans les deux cas, expriment le CD30 et parfois le CD15 qui est dès lors un marquage non discriminant. Par contre, ces cellules expriment dans la T/LAI, le plus souvent les marqueurs B CD20 et/ou CD79a de manière homogène ce qui diffère de l'expression tout à fait inconstante de ces derniers dans le LHC. Elles sont EBV+ dans la T/LAI et inconstamment positives dans le LHC (75% des cas dans le sous type à cellularité mixte), avec contrairement au LHC, un marquage par LMP1 souvent pris en défaut dans la T/LAI rendant nécessaire la réalisation d'une hybridation in situ à l'aide des sondes EBER.

**Lymphome B riche en T et en cellules épithélioïdes versus T/LAI** : Il se pose devant la présence de grandes cellules B blastiques sur un fond T. Dans le lymphome B riche en

cellules T et cellules épithélioïdes, les cellules expriment de manière variable l'EMA, sont généralement négatives pour le CD30 sans expression de l'EBV. De plus, le fond T est réactionnel et associe parfois de assez nombreuses cellules épithélioïdes mais est dépourvu de polynucléaires éosinophiles. Enfin, il n'existe pas d'hyperplasie vasculaire ni d'hyperplasie des cellules folliculaires dendritiques. D'un point de vue phénotypique, la population T n'exprime pas les marqueurs TFH à l'exception du PD1 qui reste dans tous les cas un marqueur TFH peu spécifique

**Lymphadénite réactionnelle** : Elle peut se discuter particulièrement chez les patients HIV et correspond au stade ultime de l'involution ganglionnaire où les follicules ont disparu. On observe alors une prolifération vasculaire et une population cellulaire polymorphe riche en plasmocytes et immunoblastes. Les données phénotypiques et moléculaires sont différentes et permettent d'éviter par excès un diagnostic de lymphome T/LAI.

**Evolution et Traitement** : (4, 8)

D'un point de vue morphologique, il existe un véritable spectre de la T/LAI avec des évolutions séquentielles sur biopsies de lymphome T folliculaire en lymphome T/LAI, de pattern I en II et III et de transformation le plus souvent en lymphome B diffus à grandes cellules B EBV+, plus rarement en lymphome T à grandes cellules. D'un point de vue clinique, l'évolution est variable, avec dans la plupart des études une survie médiane inférieure à 3 ans. Toutefois, ce lymphome n'est pas toujours létal, 30% des patients bénéficient d'une survie prolongée et de rares rémissions spontanées sont décrites. Le traitement repose sur la polychimiothérapie.

**Points importants à retenir**

1. 25 à 30% des lymphomes T périphériques, clinique caractéristique.
2. Dérivé des cellules TFH, importance de l'expression du CD10 et du CXCL13 (peu sensible mais très spécifique).
3. Spectre large, discutant un recouvrement avec d'autres entités en particulier les lymphomes T folliculaire, lymphoépithélioïde et des zones T.
4. Association fréquente à l'EBV corrélée à une expansion clonale de cellules B avec alors un profil moléculaire associant à la fois un clone T et un clone B caractéristique.
5. Diagnostic différentiel important : lymphome T périphérique NOS, lymphome de Hodgkin classique, lymphome B riche en T et lymphadénite réactionnelle.
6. Evolution possible en lymphome B diffus à grandes cellules EBV+, plus rarement en lymphome T à grandes cellules.

## REFERENCES

- [1] de Leval L, Gaulard P. Pathobiology and molecular profiling of peripheral T-cell lymphomas. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2008:272-9.
- [2]. de Leval L, Gisselbrecht C, Gaulard P. Advances in the understanding and management of angioimmunoblastic T-cell lymphoma. *Br J Haematol* 2010;148:673-89.
- [3] Dogan A GP, Jaffe ES, Ralfkiaer E, Müller-Hermelink HK. *Angioimmunoblastic lymphoma*. Lyon: International Agency for Research on Cancer (IARC); 2008.
- [4] Attygalle AD, Kyriakou C, Dupuis J, Grogg KL, Diss TC, Wotherspoon AC, et al. Histologic evolution of angioimmunoblastic T-cell lymphoma in consecutive biopsies: clinical correlation and insights into natural history and disease progression. *Am J Surg Pathol* 2007;31:1077-88.
- [5] Attygalle AD, Chuang SS, Diss TC, Du MQ, Isaacson PG, Dogan A. Distinguishing angioimmunoblastic T-cell lymphoma from peripheral T-cell lymphoma, unspecified, using morphology, immunophenotype and molecular genetics. *Histopathology* 2007;50:498-508.
- [6] Bacon CM, Paterson JC, Liu H, Payne K, Munson P, Du MQ, et al. Peripheral T-cell lymphoma with a follicular growth pattern: derivation from follicular helper T cells and relationship to angioimmunoblastic T-cell lymphoma. *Br J Haematol* 2008;143:439-41.
- [7] Huang Y, Moreau A, Dupuis J, Streubel B, Petit B, Le Guill S, et al. Peripheral T-cell lymphomas with a follicular growth pattern are derived from follicular helper T cells (TFH) and may show overlapping features with angioimmunoblastic T-cell lymphomas. *Am J Surg Pathol* 2009;33:682-90.
- [8] Willenbrock K, Brauninger A, Hansmann ML. Frequent occurrence of B-cell lymphomas in angioimmunoblastic T-cell lymphoma and proliferation of Epstein-Barr virus-infected cells in early cases. *Br J Haematol* 2007;138:733-9.