



## **HISTOSEMINAIRE CARREFOUR PATHOLOGIE 2007**

### **‘PIEGES MORPHOLOGIQUES ET IMMUNOHISTOCHIMIQUES EN PATHOLOGIE GANGLIONNAIRE’ 20 novembre 2007**

Pr Pierre Brousset, Toulouse

Dr. Paul Caverivière, Toulouse

Dr Bruno Chetaille, Marseille

Dr. Christiane Copie, Créteil

Dr. Camille Laurent, Toulouse

## SOMMAIRE

Observation N°1, <b>Christiane Copie-Bergman</b> .....	3
Observation N°2, <b>Christiane Copie-Bergman</b> .....	7
Observation N°3, <b>Bruno Chetaille</b> .....	13
Observation N°4, <b>Bruno Chetaille</b> .....	19
Observation N°5, <b>Paul Caverivière</b> .....	24
Observation N°6, <b>Camille Laurent</b> .....	31
Observation N°7, <b>Camille Laurent</b> .....	35
Observation N°8, <b>Pierre Brousset</b> .....	40
Observation N°9, <b>Pierre Brousset</b> .....	44

## Observation N°1, Christiane Copie-Bergman.

Département de Pathologie, Hôpital Henri Mondor, AP-HP, 51 avenue du Maréchal de Lattre de Tassigny, 94010 Créteil, France.

### RENSEIGNEMENT CLINIQUES

Il s'agit d'un homme de 23 ans hospitalisé pour altération de l'état général, asthénie, hyperthermie à 39°C, associées à des sueurs nocturnes très importantes évoluant depuis 4 semaines. L'examen clinique révèle des adénopathies cervicales jugulaires bilatérales dures indolores et mobiles de 3 cm, une hypertrophie amygdalienne bilatérale et une splénomégalie.

Bilan biologique : hyperleucocytose, cytolyse hépatique et élévation des LDH à 1900.

Le MNI test est négatif. Les sérologies de la rubéole et de la toxoplasmose sont négatives.

Une amygdalectomie bilatérale est réalisée.

### DIAGNOSTIC PROPOSE

Mononucléose infectieuse (MNI)

### DESCRIPTION HISTOLOGIQUE

L'examen morphologique de l'amygdale montre une architecture globalement conservée (*figure 1*) avec au niveau des cryptes un abondant matériel fibrinoleucocytaire et des foyers de nécrose au contact (*figure 2*). Quelques follicules lymphoïdes sont observés dont certains à centre clair. Il existe une importante hyperplasie des zones interfolliculaires au sein desquelles sont observées des plages de cellules lymphoïdes très polymorphes (*figure 3*). Ces éléments lymphoïdes présentent tous les stades de différenciation avec des lymphocytes de petite taille, puis moyenne et enfin de nombreux immunoblastes (*figures 4 et 5*). De nombreuses figures d'apoptose sont observées ainsi que des macrophages à corps tingibles. A proximité des cryptes, au contact de la nécrose, il existe des cellules plus volumineuses dispersées, à

cytoplasme abondant, à noyaux plurilobés et fortement nucléolés ressemblant à des cellules de Reed Sternberg (*figure 6*).

L'étude immunohistochimique montre que la population lymphoïde à grandes cellules interfolliculaire exprime en partie le CD20 (*figures 7 et 8*), le CD30 (*figure 9*), mais que la majorité de ces cellules présente un phénotype T cytotoxique activé CD3+ (*figure 10*), CD5+, CD7+, CD8+ (*figure 11*), Granzyme B+ (*figure 12*). Ces cellules présentent un index mitotique très élevé mis en évidence à l'aide de l'anticorps Mib1 (*figure 13*). Les grandes cellules ayant une morphologie de cellules de Reed Sternberg sont de phénotype CD30+, CD15-, expriment partiellement le CD20 et CD79a. La recherche d'une association avec le virus Epstein Barr (EBV) montre que les cellules de grande taille expriment les protéines LMP1 (marquage membranaire) (*figure 14*) et EBNA2 (marquage nucléaire) (*figure 15*) et renferment les transcrits EBERs du virus EBV détectés par hybridation in situ (*figure 16*).

## COMMENTAIRES

La MNI représente la forme symptomatique de la primo-infection à l'EBV. Celle-ci survient de façon précoce dans la petite enfance avant 3 ans dans les pays en voie de développement, souvent sous une forme asymptomatique. Dans les pays industrialisés, la primo-infection à l'EBV a lieu plus tardivement en général à l'adolescence, et près de la moitié des cas sont symptomatiques [1]. La transmission de l'infection se fait par la salive où de nombreux virus sont détectés. Cliniquement, la primo-infection à l'EBV se manifeste par de la fièvre, une hyperplasie amygdalienne, des adénopathies cervicales et une hépatosplénomégalie. Des lymphocytes atypiques sont observés dans le sang périphérique. Cette symptomatologie clinique traduit la réponse immunitaire à médiation cellulaire secondaire à l'infection des lymphocytes B par l'EBV. La MNI est habituellement d'évolution bénigne, de régression spontanée sans nécessité de traitement. Exceptionnellement des complications peuvent être observées : rupture spontanée de rate, hépatite, méningite, lymphadénite nécrosante, myocardite, arthrite, uvéite, pneumonie.

Le diagnostic de MNI repose en général sur le contexte clinique et les sérologies virales. Néanmoins l'anatomopathologiste peut être amené à examiner un ganglion ou des amygdales. Le diagnostic histopathologique de lymphadénite ou d'inflammation amygdalienne induite par le virus EBV est difficile [2,3]. L'aspect morphologique peut être très inquiétant d'autant qu'il peut exister des cellules lymphoïdes ayant une morphologie de

cellules de Reed Sternberg [4]. La symptomatologie clinique est généralement bruyante, peu rassurante et oriente souvent d'emblée vers un lymphome. Dans le cas présent, l'hypothèse d'une MNI avait été évoquée puis récusée devant un MNI test négatif, un aspect morphologique et une symptomatologie clinique particulièrement inquiétantes. La sérologie EBV renouvelée quelques semaines plus tard s'est révélée positive.

Les éléments qui permettent de porter un diagnostic de MNI sont malgré la densité de l'infiltrat la conservation de l'architecture. Il existe une hyperplasie folliculaire à centres clairs et aux contours irréguliers. Néanmoins, c'est en général l'hyperplasie des zones T paracorticales qui prédomine. L'infiltrat lymphoïde des zones interfolliculaires et paracorticales est constitué de cellules petites, moyennes et grandes témoignant d'un processus d'activation lymphoïde continu. Cet aspect permet de distinguer la MNI d'un lymphome de Hodgkin classique dans lequel il existe habituellement un « hiatus » de maturation entre les cellules de Reed Sternberg et l'infiltrat lymphoïde réactionnel, ou d'un lymphome à grandes cellules où les cellules tumorales sont beaucoup plus monomorphes. De nombreuses figures d'apoptose sont observées ainsi que des macrophages à corps tingibles. L'étude immunohistochimique montre que cette population à grandes cellules présente un phénotype mixte, associant des lymphocytes B de grande taille et une population prédominante de lymphocytes T cytotoxiques CD8+ Granzyme B+. Enfin, la mise en évidence de l'EBV dans les cellules lymphoïdes est essentielle pour affirmer le diagnostic de MNI, par immunohistochimie (LMP1 et EBNA2) et/ou hybridation in situ à l'aide des sondes dirigés contre les transcrits EBERs du virus EBV.

### **Diagnostic différentiel**

Le diagnostic différentiel le plus important à éliminer, en particulier dans une biopsie ganglionnaire, est celui de **lymphome de Hodgkin classique**. La présence de cellules ayant une morphologie de cellules de Reed Sternberg de phénotype CD30+ peut être déroutante. Les éléments histologiques permettant de récuser cette hypothèse sont l'absence de microenvironnement approprié, c'est-à-dire l'absence de polynucléaires éosinophiles, histiocytes, plasmocytes dans la MNI.

Le second diagnostic différentiel est celui de **lymphome à grandes cellules B**. Cette hypothèse est récusée devant le phénotype mixte B et surtout T prédominant des grandes cellules.

L'hypothèse d'un **syndrome lymphoprolifératif lié à l'EBV** doit être discuté dans un contexte d'immunosuppression. Dans ce cas, les cellules tumorales présentent un phénotype B prédominant.

### **POINTS IMPORTANTS A RETENIR**

Sujet jeune, fièvre, douleurs pharyngées, adénopathies, lymphocytose avec lymphocytes atypiques

Conservation de l'architecture avec hyperplasie paracorticale prédominante associée à une hyperplasie folliculaire

Infiltrat cellulaire polymorphe associant des lymphocytes à tous les stades de maturation, immunoblastes et cellules de type Reed-Sternberg

Phénotype mixte CD20+ et CD3+ des immunoblastes avec prédominance des lymphocytes T cytotoxiques CD8+, Granzyme B+.

Mise en évidence de l'EBV dans les lymphocytes atypiques par immunohistochimie (LMP1) et/ou hybridation in situ à l'aide des sondes EBERs.

### **REFERENCES**

1. Okano M. Haematological associations of Epstein-Barr virus infection. *Baillière's Clinical Haematology* 2000;13(2):199-214.
2. Ioachim H, L. *Lymph node pathology*; 1994.
3. Kafe H, Wechsler J, Gaulard P, Gosselin B. [Epstein-Barr virus: pathologic implications]. *Ann Pathol* 1998;18(1):16-28.
4. Isaacson PG, Schmid C, Pan L, Wotherspoon AC, Wright DH. Epstein-Barr virus latent membrane protein expression by Hodgkin and Reed-Sternberg-like cells in acute infectious mononucleosis. *J Pathol* 1992;167(3):267-71.

## Observation N°2, Christiane Copie-Bergman.

Département de Pathologie, Hôpital Henri Mondor, AP-HP, 51 avenue du Maréchal de Lattre de Tassigny, 94010 Créteil, France.

### RENSEIGNEMENT CLINIQUES

Il s'agit d'une femme de 43 ans hospitalisée pour polyadénopathies cervicales, occipitales et médiastinales associées à une altération de l'état général, une anorexie, une perte de poids de 4 kgs, des douleurs diffuses et des épisodes de frissons et de sueurs avec fièvre à 39.5°C. L'échographie révèle une hépato-splénomégalie avec une rate à 16 cm, des adénopathies latéro-aortiques et du pédicule hépatique. Le bilan biologique montre une leucopénie, une thrombopénie modérée et une élévation des LDH à 1500. La recherche d'auto-anticorps antinucléaires (ANCA) est négative. Les sérologies EBV, CMV et Yersinia sont négatives. Une biopsie ganglionnaire est réalisée.

### DIAGNOSTIC PROPOSE

Lymphadénite histiocytaire nécrosante de Kikuchi (LHK)

### DESCRIPTION HISTOLOGIQUE

L'examen morphologique montre au faible grossissement une architecture ganglionnaire remaniée par des plages de nécrose éosinophile confluentes de topographie paracorticale (*figure 1*). Ces plages de nécrose renferment de nombreux débris nucléaires associés à différents types d'histiocytes et à des lymphocytes de taille petite et moyenne et de rares immunoblastes (*figure 2*). Certains histiocytes phagocytent des débris nucléaires, d'autres présentent un cytoplasme spumeux (*figure 3*). Des lymphocytes atypiques de taille moyenne à grande sont observés au sein de la nécrose et en périphérie (*figure 4*). Ces lymphocytes présentent une activité mitotique élevée (*figure 5*). Il n'existe pas de polynucléaires neutrophiles ou éosinophiles au sein de la nécrose. Le parenchyme ganglionnaire résiduel est caractérisé par quelques follicules lymphoïdes primaires et des zones diffuses de petits lymphocytes.

Les colorations spéciales de Ziehl, Auramine et PAS ne révèlent pas d'agents pathogènes.

L'étude immunohistochimique montre à l'aide l'anticorps anti-CD20 la persistance de rares follicules lymphoïdes résiduels CD20+ au niveau du parenchyme ganglionnaire sain résiduel (*figure 6*). Les plages de nécrose renferment de nombreux histiocytes CD68+ (*figure 7*) et sont étroitement mêlés à une population lymphoïde de phénotype T cytotoxique activé CD3+ (*figure 8*), CD4-, CD8+, Granzyme B+ (*figures 9 et 10*). Cette population T cytotoxique présente un index mitotique élevé mise en évidence à l'aide de l'anticorps Mib1 avec près de 60% de cellules en cycle (*figure 11*). La recherche d'une association avec le virus Epstein Barr et le cytomégalovirus par immunohistochimie à l'aide des anticorps anti-LMP et anti-CMV est négative.

## COMMENTAIRES

La lymphadénite histiocytaire nécrosante de Kikuchi est une entité mal connue, dont le diagnostic repose sur l'examen histopathologique d'une pièce d'exérèse ganglionnaire.

Décrite initialement par Kikuchi et Fujimoto en 1972, la maladie de Kikuchi est fréquente en Asie et plus rare dans les pays occidentaux [1,2]. Elle touche en général la femme jeune dont la moyenne d'âge est de moins de 30 ans. Elle est révélée par une adénopathie cervicale le plus souvent, isolée et unilatérale, mais les adénopathies peuvent être bilatérales et multiples. Habituellement asymptomatiques, les adénopathies peuvent être accompagnées de fièvre, sueurs, myalgies, de rash cutané et être douloureuses. Les localisations extraganglionnaires, notamment cutanées, sont exceptionnelles. L'évolution est indolente et les symptômes régressent spontanément en quelques semaines ou mois. Quelques cas ont été rapportés associés à une hépatosplénomégalie. Les signes biologiques sont dominés par un syndrome inflammatoire non spécifique. Une leucopénie peut être observée. Il existe parfois une élévation des LDH. Des lymphocytes atypiques circulants sont décrits chez 25 à 30% des patients. La biopsie ostéomédullaire est normale.

## **Aspects anatomopathologiques**

L'architecture ganglionnaire est partiellement conservée et des follicules lymphoïdes réactionnels, parfois à centre clair, sont observés [3]. Les régions corticales et paracorticales sont remaniées par des plages de nécrose mal limitées et confluentes. Celles-ci renferment des débris nucléaires et sont limitées en périphérie par des plages diffuses d'histiocytes à cytoplasme clair. La composante histiocytaire peut être prédominante et les cellules nécrosées isolées et très focales. Des images de phagocytose des débris nucléaires peuvent être observées. Les mitoses sont présentes en nombre modéré. Les histiocytes sont étroitement mêlés à des lymphocytes de petite taille, des lymphocytes activés et de rares plasmocytes. L'absence de polynucléaires neutrophiles et éosinophiles est une des figures caractéristique de la maladie. En périphérie des lésions, il peut exister des plages de lymphocytes T activés, parfois de grande taille pouvant simuler un lymphome à grandes cellules [4-6]. Selon la composante histologique prédominante observée, 3 variétés histopathologiques sont décrites [7]:

- la forme nécrosante, qui représente plus de 50% des cas.
- la forme proliférative pseudotumorale, simulant un lymphome du fait d'une nécrose limitée
- la forme xanthomateuse

Selon Kuo *et al* [7], ces 3 types histologiques pourraient représenter différents stades de la maladie ou être le reflet de différentes étiologies ou réponses de l'hôte.

## **Immunohistochimie**

L'étude immunohistochimique montre une prédominance de la réaction T dans les zones paracorticales. Les lymphocytes B sont peu nombreux et se résument à quelques follicules lymphoïdes primaires résiduels. Les lymphocytes T CD3+ CD8+ prédominent par rapport aux lymphocytes T CD4+ et présentent un phénotype cytotoxique activé avec expression du Granzyme B. Cette population T activée présente un index mitotique élevé. Les histiocytes présentent un phénotype CD68+, expriment le lysozyme et la myéloperoxydase (MPO).

## **Evolution clinique**

L'évolution est spontanément favorable, en moyenne en 3 mois. Les récives sont très rares. La prise de corticoïdes pendant quelques jours permet de faire régresser les signes

systemiques. L'évolution vers une maladie auto-immune de type lupus systémique est possible mais très rare [8].

Dans le cas présent, le bilan auto-immun chez cette jeune femme était négatif, mais il existait un contexte familial de lupus.

### **Diagnostic différentiel**

Les principaux diagnostics différentiels sont :

- **l'adénite nécrosante lupique.** Les aspects morphologiques sont très superposables à ceux observés dans la LHK, mais certains signes histologiques peuvent orienter vers une adénite lupique : la présence de corps hématoxyphiles (débris nucléaires ayant réagi avec les ANCA) à la périphérie des zones nécrosées, des lésions de vascularite et de nombreux plasmocytes. Mais ces aspects sont parfois absents. Il est donc très difficile de distinguer l'adénite lupique de la maladie de Kikuchi sur des arguments morphologiques ce d'autant qu'une LHK peut précéder, être concomitante ou survenir après un lupus.

- une **étiologie infectieuse spécifique.** L'absence de polynucléaires altérés et de granulomes permet d'écartier l'hypothèse d'une maladie des griffes du chat ou d'une tuberculose. Une infection herpétique peut être caractérisée par un infiltrat histiocytaire associé à des débris nucléaires. Néanmoins, la présence d'inclusions virales et de lésions cutanées ou muqueuses dans le territoire de drainage permet d'évoquer le diagnostic.

- dans la forme proliférative pseudotumorale, la maladie de Kikuchi peut simuler un **lymphome à grandes cellules** [5]. Dans cette forme histologique, la composante nécrotique et histiocytaire est minime, et la composante T cytotoxique prédomine, pouvant réaliser des aspects histologiques inquiétants d'autant qu'elle présente un index mitotique élevé. Néanmoins l'architecture ganglionnaire est partiellement conservée et le phénotype T CD8+ GrB+ de la population lymphoïde atypique peut être un élément indicateur, les lymphomes T CD8+ cytotoxiques étant très rares dans les pays occidentaux.

### **Etiologie de la maladie de Kikuchi**

La pathogénie de la maladie de Kikuchi reste encore très controversée. L'hypothèse d'une réaction d'hypersensibilité retardée en réponse à un antigène a été évoquée. Différents agents pathogènes ont été incriminés, d'origine virale comme les virus Epstein Barr, HHV6, HHV8, HTLV1, le Parvovirus 19 et le CMV [9] ou bactérienne à *Yersinia enterocolitica* [10].

Certains cas ont été décrits associés à des maladies systémiques comme le lupus, des connectivites mixtes et suggèrent au contraire un processus auto-immun.

### **POINTS IMPORTANTS A RETENIR**

Prédominance de la maladie en Asie, Femme jeune, Adénopathies cervicales

Possibilité de fièvre, myalgie, dysphagie

Evolution clinique bénigne

Ganglions légèrement augmentés de volume, d'architecture partiellement conservée

Nécrose en plages confluentes paracorticales, renfermant des débris nucléaires et des histiocytes. Présence de lymphocytes activés CD3+ CD8+, GrB+

Absence de polynucléaires neutrophiles ou éosinophiles

Devant un aspect morphologique de lymphadénite histiocytaire nécrosante non suppurée, un bilan infectieux et autoimmun (recherche d'ANCA) doit être réalisé. Le diagnostic de maladie de Kikuchi est donc un diagnostic d'élimination qui ne peut être retenu qu'en l'absence d'étiologie infectieuse ou autoimmune retrouvée.

### **REFERENCES**

1. Meyer O. [Kikuchi disease]. *Ann Med Interne (Paris)* 1999;150(3):199-204.
2. Bosch X, Guilabert A, Miquel R, Campo E. Enigmatic Kikuchi-Fujimoto disease: a comprehensive review. *Am J Clin Pathol* 2004;122(1):141-52.
3. Ioachim H, L. *Lymph node pathology*; Lippincott, 1994.
4. Dorfman RF, Berry GJ. Kikuchi's histiocytic necrotizing lymphadenitis: an analysis of 108 cases with emphasis on differential diagnosis. *Semin Diagn Pathol* 1988;5(4):329-45.
5. Chamulak GA, Brynes RK, Nathwani BN. Kikuchi-Fujimoto disease mimicking malignant lymphoma. *Am J Surg Pathol* 1990;14(6):514-23.
6. Menasce LP, Banerjee SS, Edmondson D, Harris M. Histiocytic necrotizing lymphadenitis (Kikuchi-Fujimoto disease): continuing diagnostic difficulties. *Histopathology* 1998;33(3):248-54.
7. Kuo TT. Kikuchi's disease (histiocytic necrotizing lymphadenitis). A clinicopathologic study of 79 cases with an analysis of histologic subtypes, immunohistology, and DNA ploidy. *Am J Surg Pathol* 1995;19(7):798-809.

8. Hu S, Kuo TT, Hong HS. Lupus lymphadenitis simulating Kikuchi's lymphadenitis in patients with systemic lupus erythematosus: a clinicopathological analysis of six cases and review of the literature. *Pathol Int* 2003;53(4):221-6.
9. Yufu Y, Matsumoto M, Miyamura T, Nishimura J, Nawata H, Ohshima K. Parvovirus B19-associated haemophagocytic syndrome with lymphadenopathy resembling histiocytic necrotizing lymphadenitis (Kikuchi's disease). *Br J Haematol* 1997;96(4):868-71.
10. Feller AC, Lennert K, Stein H, Bruhn HD, Wuthe HH. Immunohistology and aetiology of histiocytic necrotizing lymphadenitis. Report of three instructive cases. *Histopathology* 1983;7(6):825-39.

## Observation N°3, Bruno Chetaille.

Laboratoire d'Anatomie Pathologique, Institut Paoli Calmettes, Marseille, France

### RENSEIGNEMENTS CLINIQUES

Il s'agit d'un ganglion inguinal gauche prélevé chez une patiente de 75 ans qui présente un tableau clinique de lymphome agressif : polyadénopathie superficielle (inguinale et cervicale) et profonde (iliaque et rétro-péritonéale), importante altération de l'état général, amaigrissement, augmentation des LDH (280, limite supérieure=240) et de la  $\beta$ 2microglobuline (6,4 limite supérieure=1,8). NFS normale en dehors d'une anémie (9g/dl) microcytaire. 5% de cellules lymphoïdes atypiques ont été signalées dans le sang circulant.

### DIAGNOSTIC PROPOSE

Lymphome à cellules du manteau, dans une forme blastoïde, avec expression faible du CD5 non mise en évidence en immunohistochimie.

### MACROSCOPIE

Le ganglion prélevé mesure 2cm et présente les caractéristiques macroscopiques classiques d'une atteinte lymphomateuse non Hodgkinienne : aspect blanchâtre, charnu (« chair de poisson »), homogène, sans remaniement nécrotique ni hémorragique. Un fragment a été mis en suspension pour étude en cytométrie de flux.

### DESCRIPTION HISTOLOGIQUE

L'architecture ganglionnaire est totalement détruite par une nappe diffuse de cellules lymphoïdes de taille petite à moyenne, noyau rond, chromatine assez fine, nucléole absent ou de petite taille. Il existe de nombreuses mitoses ainsi que des corps apoptotiques. En immunohistochimie sur tissu fixé (formol) les cellules lymphomateuses présentent un marquage franc et diffus pour le CD45 et le CD20. Elles sont marquées de façon plus faible et hétérogène par le CD43. Elles ne sont pas marquées par le CD10, le CD34, la TdT. Le CD5 est

superposable au CD3 : il ne marque que des petits lymphocytes T, sans marquage sur les cellules lymphomateuses. La cycline D1 marque intensément près de 100% des noyaux des cellules lymphomateuses et près de 70% sont marquées par le Ki67.

## COMMENTAIRES

Le cas présenté est particulier par sa présentation cytologique (variante blastoïde de lymphome à cellules du manteau) et par la négativité des cellules tumorales pour l'anti-CD5 en immunohistochimie sur tissu fixé.

### *Clinique :*

La présentation clinique de la forme blastoïde de lymphome à cellules du manteau n'est pas différente de celle de la forme classique : âge médian au diagnostic autour de 60 ans, prédominance masculine (2:1), maladie disséminée au moment du diagnostic (polyadénopathie, moelle/sang périphérique et rate fréquemment envahis). L'atteinte digestive est fréquente (jusqu'à 30% des cas) (1, 2). Dans notre cas, la présentation clinique particulièrement « bruyante » faisait suspecter d'emblée un lymphome agressif.

La forme blastoïde peut se rencontrer soit « de novo », soit lors d'une rechute d'un lymphome du manteau initialement de forme classique (1, 2).

### *Histologie, immunohistochimie :*

L'OMS reconnaît deux formes cytologiques de variante blastoïde de lymphome à cellules du manteau (1):

- ***La forme blastoïde classique (illustrée par notre cas):*** les cellules sont de taille petite à moyenne, à contours nucléaires assez régulier, ressemblent à des lymphoblastes par leur chromatine fine (mais néanmoins plus irrégulière que celle d'un lymphoblaste), avec un très fin nucléole. L'activité mitotique est intense (au moins 20-30 mitoses/10hpf).
- ***La forme blastoïde pléomorphe :*** cellularité hétérogène comportant des grandes cellules fortement nucléolées.

Comme pour le lymphome du manteau classique l'architecture peut être nodulaire ou, le plus souvent, diffuse.

Le profil immunohistochimique est identique à celui du lymphome à cellules du manteau classique : CD45+ (intense et diffus), marqueurs B (CD20, CD79a)+, CD5+, CD43+, CD10-, CD23-, bcl-2+, cycline D1+ (1, 2).

Cependant la forme blastoïde présente certaines particularités :

- L'index de prolifération Ki67 est volontiers plus élevé (>50%) (3). Cette donnée est en accord avec le lien désormais bien établi entre l'intensité de l'activité de prolifération du lymphome du manteau et son agressivité (4).
- Le nombre de cellules cycline D1+ est également volontiers plus élevé et le marquage plus intense que dans les formes classiques (3).
- La sur-expression de CDK4 est fréquente, parfois associée à une sur-expression de MDM2 (3, 5). Ces deux gènes sont tous les deux situés sur le locus 12q13 et interviennent au côté de la cycline D1 dans la régulation du cycle cellulaire : CDK 4 se lie à la cycline D1 pour phosphoryler pRB, MDM2 régule négativement p53. Le produit de la sur-expression de ces deux gènes peut être recherché en immunohistochimie : dans notre cas environ 40% des cellules lymphomateuses étaient positives en immunohistochimie pour l'anti-CDK4. Elles étaient négatives pour l'anti-MDM2.

**Concernant la négativité du CD5 en immunohistochimie dans notre cas :** le CD5 et le CD43 sont tous les deux des marqueurs des lymphocytes T normaux. Ils sont exprimés de façon aberrante par les lymphocytes B tumoraux des LLC/lymphomes lymphocytiques et des lymphomes du manteau. L'expression du CD43 est donc assez superposable à celle du CD5.

**Dans notre cas, la faible positivité du CD43 sur les cellules lymphomateuses en l'absence de positivité du CD5 doit faire envisager un bas niveau d'expression du CD5 non mis en évidence sur tissu fixé** et motiver la recherche d'une sur-expression de la cycline D1 qui permet de poser le diagnostic de lymphome à cellules du manteau. **L'étude en cytométrie de flux réalisée sur cellules non fixées en suspension confirme que près de 65% des cellules B lymphomateuses expriment le CD5 (figure 9).**

Le bas niveau d'expression du CD5 n'est pas rapporté dans la littérature comme étant particulièrement rattaché à la variante blastoïde.

### **Diagnostic différentiel :**

Il est largement dominé par les **lymphomes lymphoblastiques, MAIS :**

- **L'immense majorité des lymphomes lymphoblastiques sont T (plus de 90% des cas) et leur épidémiologie est très différente de celle des lymphomes du manteau:** il s'agit d'une tumeur de l'adolescent, le plus souvent de siège médiastinal (point de départ thymique).
- **Le lymphome lymphoblastique B est très rare :** ce diagnostic doit être porté avec beaucoup de prudence, après avoir éliminé un lymphome de Burkitt (cytologie différente), un lymphome B diffus à grandes cellules « burkitt-like » et une forme blastoïde de lymphome du manteau (cycline D1+). Le plus souvent il s'agira d'une localisation tissulaire d'une leucémie aigue lymphoblastique B dont le diagnostic est connu (porté sur le sang et/ou la moelle).
- Les « vrais » lymphoblastes sont volontiers plus petits et surtout ont une chromatine plus fine que la forme blastoïde de manteau.
- **Les lymphoblastes (B comme T) sont, sur tissu fixé, faiblement marqués par le CD45,** voire totalement négatifs (bas niveau d'expression), au contraire du manteau blastoïde qui exprime fortement le CD45. Ils expriment, de façon variable, la TdT, le CD34, le CD10. Bien sûr, ils n'expriment pas la cycline D1.

### **Les lymphomes B diffus à grandes cellules (LBGC) :**

- Par rapport à la forme blastoïde classique : les cellules de LBGC sont volontiers plus grandes, leur chromatine est irrégulière et claire (marginée contre la membrane nucléaire), le nucléole est marqué. Le CD5 et le CD43 ne sont que très rarement exprimés. La cycline D1 est négative.
- Par rapport à la forme pléomorphe blastoïde : le diagnostic différentiel repose essentiellement sur la négativité de la cycline D1.

### **Anomalies génétiques :**

Comme dans la forme classique de lymphome à cellules du manteau, la variante blastoïde est associée à une **translocation (11 ;14)(q13 ;q32)** qui entraîne une juxtaposition du gène codant pour la chaîne lourde des immunoglobulines et du gène CCND1 codant pour la cycline D1, avec pour conséquence une sur-expression de la cycline D1, protéine impliquée dans le

déclenchement de la phase S du cycle cellulaire (1). Des cas de lymphomes du manteau sans sur-expression de la cycline D1 ont été rapportés dans lesquels il a pu être mis en évidence une sur-expression en immunohistochimie d'autres cyclines D (cycline D2 et cycline D3) (4, 6).

Par rapport aux formes classiques, les formes blastoïdes ont volontiers un caryotype complexe aneuploïde, une amplification du gène CCND1 et un plus grands nombres d'anomalies chromosomiques impliquant notamment les oncogènes p53 et p16 (1, 2, 3).

### ***Evolution et pronostique :***

Les formes blastoïdes sont plus agressives que les formes classiques et leur pronostic est sombre, justifiant leur individualisation. Elles se caractérisent, par rapport aux formes classiques, par une rechute plus rapide après traitement et une survie significativement plus courte ( survie globale de 20 mois versus 42 mois dans la série de Parrens *et col.*).

### ***Points importants à retenir :***

- **Sur tissu fixé inclus en paraffine, certains bas niveau d'expression d'antigènes peuvent ne pas être mis en évidence** (niveau d'expression de l'antigène situé sous le seuil de détection de la technique). L'étude du profil d'expression en cytométrie de flux (technique plus sensible car travaillant sur cellules non fixées) est alors d'un grand apport.
- Le profil d'expression de la forme blastoïde de lymphome du manteau est identique à celui de la forme classique : **CD5+, CD43+, CD10-, CD23-, cyclin D1+**. L'index de prolifération Ki67 est volontiers plus élevé. La sur-expression de CDK4 (+/- MDM2) est fréquemment détectée en immunohistochimie.
- **Le lymphome lymphoblastique constitue est le principal diagnostic différentiel :** le contexte clinique est différent, importance de l'immunohistochimie anti-cycline D1.
- **Le pronostic de la forme blastoïde est nettement plus péjoratif** que celui de la forme classique.

## REFERENCES

1. ES Jaffe, NL Harris, H Stein, JW Vardiman. Tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. WHO classification of tumours. Lyon : IARC press, 2001.
2. Ioachim HL, Ratech H. Ioachim's lymph node pathology, Third Edition. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2002.
3. Parrens M, Belaud-Rotureau MA, Fitoussi O, Carerre N, Bouabdallah K, Marit G *et al.* Blastoid and common variants of mantle cell lymphoma exhibit distinct immunophenotypic and interphase FISH features. *Histopathology* 2006 ; 48 : 353-62
4. Rosenwald A, Wright G, Wiestner A, Chan WC, Connors JM, Campo E *et al.* The proliferation gene expression signature is a quantitative integrator of oncogenic events that predicts survival in mantle cell lymphoma. *Cancer Cell* 2003 ;3 : 185-97
5. Hernández L, Beà S, Pinyol M, Ott G, Katzenberger T, Rosenwald A *et al.* CDK4 and MDM2 gene alterations mainly occur in highly proliferative and aggressive mantle cell lymphomas with wild-type INK4a/ARF locus. *Cancer Res* 2005 ;65 : 2199-206
6. Fu K, Weisenburger DD, Greiner TC, Dave S, Wright G, Rosenwald A *et al.* Cyclin D1-negative mantle cell lymphoma: a clinicopathologic study based on gene expression profiling. *Blood* 2005 ;106 : 4315-21.

## Observation N°4, Bruno Chetaille.

Laboratoire d'Anatomie Pathologique, Institut Paoli Calmettes, Marseille, France

### RENSEIGNEMENTS CLINIQUES

Il s'agit d'un volumineux ganglion cervical, indolore et non inflammatoire, présent depuis plusieurs semaines chez un garçon de 2 ans sans antécédent notable.

### DIAGNOSTIC PROPOSE

Maladie de Destombes Rosai Dorfman (synonyme : histiocytose sinusale avec lymphadénopathie massive).

### DESCRIPTION MACROSCOPIQUE

Le ganglion mesure 2cm de grand axe. A la coupe il est charnu, blanchâtre, homogène, sans remaniement hémorragique ni nécrotique.

### DESCRIPTION HISTOLOGIQUE

*Appositions ganglionnaires* : elles sont très riches et montrent une population lymphoïde polymorphe associée à des macrophages épars. On est frappé par la présence de rares grandes cellules d'allure histiocytaire dont le cytoplasme renferme des lymphocytes intacts.

*Histologie* : La capsule est fibreuse, modérément épaissie. Les sinus sont particulièrement distendus et contiennent des amas de grandes cellules d'allure histiocytaire à cytoplasme clair abondant, renfermant souvent des petits lymphocytes intacts. En immunohistochimie, ces grandes cellules endosinuales sont marquées par le CD68 PGM 1, CD68 KP1 et la protéine S100. Elles ne sont pas marquées par le CD1a.

### COMMENTAIRES

Décrite en 1965 par Destombes, puis en 1969 par Rosai et Dorfman, la maladie de Destombes Rosai Dorfman est une histiocytose non Langerhansienne rare, d'évolution bénigne dans l'immense majorité des cas. Son étiologie n'est pas connue. Son diagnostic est histologique.

**Présentation clinique :** Elle a été décrite à tous les âges, avec une nette prédilection chez l'enfant, l'adolescent et l'adulte jeune (1, 2, 3). Elle se manifeste classiquement par de volumineuses adénopathies indolores. Dans près de 90% des cas il s'agit d'une localisation cervicale (1, 2, 3). L'état général est en règle conservé mais un syndrome fébrile peut être associé (1, 2, 3). Une localisation extraganglionnaire est rapportée dans 43% des cas, seule ou associée à une localisation ganglionnaire (2). Les sites extraganglionnaires les plus fréquents sont la peau et les tissus mous, la cavité nasale, l'œil et ses annexes, l'os, les glandes salivaires, le système nerveux central et les méninges, les voies aériennes supérieures (1, 2, 3, 4, 5). Des formes multifocales atteignant plusieurs sites extraganglionnaires simultanément sont possibles (1, 2, 3).

**Présentation biologique :** la présence de signes d'inflammation et de dysimmunité est très fréquente : augmentation de la vitesse de sédimentation, hypergammaglobulinémie polyclonale, anémie microcytaire, association à une anémie hémolytique autoimmune, présence d'un facteur rhumatoïde (2).

**Macroscopie :** il s'agit d'un volumineux ganglion charnu, blanchâtre, dont l'aspect est proche de celui d'un lymphome (aspect « chair de poisson ») (1, 2,)

**Histologie :** le signe histologique majeur consiste en l'obstruction et la distension des sinus par une population de grands histiocytes à cytoplasme clair, faiblement éosinophile, comportant un ou plusieurs noyaux à chromatine vésiculeuse nucléolée. Certains renferment dans leur cytoplasme des lymphocytes (plus rarement des plasmocytes ou des polynucléaires) intacts, entourés d'un liseré clair (images d'*empéripolèse* parfois aussi qualifiées de *lymphophagocytose*). Il n'y a pas de mitoses ni de nécrose. Dans les sinus, ces histiocytes sont associés à des lymphocytes et des plasmocytes. La distension des sinus entraîne une disparition plus ou moins complète du parenchyme lymphoïde. Celui ci, au stade initial de la maladie, peut comporter des follicules lymphoïdes secondaires. La capsule est volontiers épaissie et fibreuse. Les histiocytes endosinusaux ont un phénotype caractéristique : CD68 PGM1+, CD68 KP1+, PS100+, CD1a-. Les lymphocytes présents dans leurs cytoplasmes sont B ou T. Les plasmocytes sont polytypiques (1, 2, 3).

**Diagnostic différentiel** : c'est essentiellement celui, très large, des histiocytoses ganglionnaires chez l'enfant et l'adulte.

- **Histiocytose sinusale banale non spécifique (à proximité d'une tumeur ou d'un foyer infectieux)** : distension sinusale moindre, pas d'images d'empériolèse, PS100-.
- **Histiocytose langerhansienne (histiocytose X)** : morphologie langerhansienne des cellules (contours nucléaires « froissés »), polynucléaires éosinophiles souvent présents, CD1a+.
- **Histiocytose de résorption lipidique** (anciennement postlymphographie, aujourd'hui surtout dans le territoire de drainage de prothèses mammaires siliconées endommagées) : granulome de résorption, macrovésicules lipidiques, PS100-.
- **Granulomatoses (sarcoïdose, tuberculose)** : granulomes francs, fibrose (sarcoïdose), nécrose (tuberculose), PS100-.
- **Maladie de Whipple** : histiocytes fortement PAS+, PAS diastase+, PS100-.
- **Adénite dermatopathique** : hyperplasie paracorticale par une population de morphologie Langerhansienne, PS100+/CD1a+, dépôts de mélanine (Fontana+), contexte de dermatose chronique dans le territoire cutané drainé.
- **Maladie de Gaucher** : PS100-, pas d'empériolèse, pas de tropisme sinusal.
- **Adénite des mycobactéries atypiques** : PS100-, Ziehl+.
- **Lymphome anaplasique** : évoqué de principe en présence de volumineuses cellules ayant un tropisme sinusal. PS100-, CD30+, EMA+, ALK1+.
- **Maladie de Hodgkin** : évoquée de principe devant une adénopathie cervicale et un contexte cytologique polymorphe. Présence de cellules de Sternberg et/ou de Hodgkin, CD30+, CD15+.
- **Dans la cavité nasale, le rhinosclérome peut donner un aspect histologique très proche de celui de la maladie de Destombes Rosai Dorfman** : volumineuses cellules spumeuses dans lesquelles peuvent être mis en évidence *Klebsiella rhinoscléromatis*.

**Evolution et pronostic** : dans l'immense majorité des cas il s'agit d'une évolution chronique non inquiétante avec régression spontanée (1, 2, 3). Un traitement corticoïde peut être discuté dans les cas cliniquement plus agressifs ou multifocaux. Des récives sont possibles. Les rares cas d'évolution péjorative sont ceux dont la localisation et/ou l'importance du syndrome de masse mettent en jeu le pronostic vital (localisations méningée, thoracique, ou cervicale

compressives) (2). La présence de perturbations immunitaires serait un facteur de mauvais pronostic (2).

**Etiologie :** elle n'est pas connue. Cependant, la présence fréquente d'un syndrome inflammatoire biologique fait évoquer l'hypothèse d'une réaction immunologique exagérée à un agent infectieux non mis en évidence à ce jour (2). Les possibles rôles de HHV-6 (3) et du parvovirus B19 (6) ont été récemment soulevés. Par ailleurs le déficit en apoptose pourrait jouer un rôle dans l'accumulation de macrophages PS100+ intrasinusaux. En effet il semble exister une relation entre la maladie de Destombes Rosai Dorfman et les syndromes lymphoprolifératifs autoimmuns (SLPAI) liés à un déficit en apoptose médiée par la voie Fas-Fas ligand. En effet non seulement ces deux pathologies présentent des manifestations cliniques et biologiques proches (adénopathies, manifestations autoimmunes, hypergammaglobulinémie) mais certains cas de SLPAI présentent des images d'histiocytose sinusale PS100+ avec empériplèse rappelant la maladie de Destombes Rosai Dorfman. Bien que ces cas ne comportent pas de mutation du gène codant pour le récepteur Fas, ces observations suggèrent un lien entre les deux pathologies. Ainsi certains cas de maladie de Destombes Rosai Dorfman pourraient constituer une forme particulière, incomplète, de SLPAI (7).

**POINTS IMPORTANTS A RETENIR :**

- ENFANT et ADOLESCENT** essentiellement
- VOLUMINEUX GANGLIONS**, le plus souvent **CERVICAUX**
- Localisation extra-ganglionnaire possible
- Etat général conservé, syndrome fébrile fréquent
- syndrome inflammatoire biologique, anomalies immunologiques fréquemment présentes
- Dilatation sinusale
- GRANDS HISTIOCYTES ENDOSINUSaux PS100+, CD68+, CD1a-**
- IMAGES D'EMPERIPOLESE**
- EVOLUTION SPONTANEMENT FAVORABLE**

## Références

1. Ioachim HL, Ratech H. Ioachim's lymph node pathology, Third Edition. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2002.
2. Gaitonde S. Multifocal, extranodal sinus histiocytosis with massive lymphadenopathy: an overview. *Arch Pathol Lab Med* 2007 ; 131 : 1117-21.
3. Foucar E, Rosai J, Dorfman R. Sinus histiocytosis with massive adenopathie (Rosai-Dorfman disease): review of the entity. *Semin Diagn Pathol* 1990 ; 7 : 19-73.
4. Kong YY, Kong JC, Shi DR, Lu HF, Zhu XZ, Wang J, Chen ZW. Cutaneous Rosai-Dorfman disease: a clinical and histopathologic study of 25 cases in China. *Am J Surg Pathol* 2007 ; 31 : 341-50.
5. Huang Q, Chang KL, Weiss LM. Extranodal Rosai-Dorfman disease involving the bone marrow: a case report. *Am J Surg Pathol* 2006 ;30 : 1189-92.
6. Mehraein Y, Wagner M, Remberger K, Füzesi L, Middel P, Kaptur S *et al.* Parvovirus B19 detected in Rosai-Dorfman disease in nodal and extranodal manifestations. *J Clin Pathol* 2006 ; 59 : 1320-6.
7. Maric I, Pittaluga S, Dale JK, Niemela JE, Delsol G, Diment J *et al.* Histologic features of sinus histiocytosis with massive lymphadenopathy in patients with autoimmune lymphoproliferative syndrome. *Am J Surg Pathol* 2005 ; 29 : 903-11.

## Observation N°5, Paul Caverivière.

Laboratoire d'Anatomie Pathologique de Feuillants, Rue Laganne, 31000 Toulouse, France

### RENSEIGNEMENTS CLINIQUES

Patiente de 34 ans sans antécédent particulier présentant depuis 2 mois une adénopathie jugulo-carotidienne droite unique et isolée. Bon état général.

La coupe intéresse la totalité du ganglion.

### DIAGNOSTIC PROPOSE

Maladie de Hodgkin nodulaire classique riche en lymphocytes (MHNCR)

### DESCRIPTION MACROSCOPIQUE

Petite adénopathie de 1 cm, homogène à la coupe.

### DESCRIPTION HISTOLOGIQUE

A faible grossissement l'architecture ganglionnaire est remaniée par une prolifération lymphoïde nodulaire. Les nodules sont de grandes tailles, au contact les uns des autres, sans délimitation scléreuse. La capsule en périphérie n'est pas épaissie. Il persiste quelques sinus visibles, respectés par la prolifération.

Les populations cellulaires qui peuplent les nodules sont à forte prédominance de petites cellules lymphoïdes à noyaux ronds et réguliers, ponctués de rares cellules activées, de quelques cellules réticulaires dendritiques et de cellules atypiques très dispersées. Ces dernières ont plusieurs aspects. Les plus nombreuses et les mieux visibles ont des attributs de cellules de Reed Sternberg représentés par des noyaux volumineux et fortement nucléolés, et des cytoplasmes abondants.

D'autres présentent des noyaux hyperlobés clairs, à petits nucléoles, para-membranaires cernés par des cytoplasmes peu abondants qui leur donnent un aspect de cellules Pop-corn (L&H).

C'est à l'intérieur des nodules et plus rarement dans les zones interfolliculaires que sont observées les cellules atypiques.

Plasmocytes, polynucléaires et cellules épithélioïdes sont rares.

A ce stade on peut évoquer le diagnostic de maladie de Hodgkin nodulaire. Il reste à préciser s'il s'agit d'une maladie de Hodgkin nodulaire à prédominance lymphocytaire (MHNPL) ou d'une forme classique riche en lymphocytes de maladie de Hodgkin (MHNCRL)

### **Immunohistochimie :**

Les cellules atypiques ont un phénotype de maladie de Hodgkin classique.

Elles sont CD30 +, CD15 +, CD20 (-), CD79 alpha (-). CD3 (-). L'EMA marque quelques cellules de grandes tailles.

La population de fond est essentiellement faite de cellules B, CD20 +.

Les cellules T (CD3+) ne forment pas de rosettes caractéristiques autour des cellules atypiques. Les cellules NK CD57 + sont présentes en abondance modérée dans les nodules mais ne réalisent pas non plus de rosettes.

### **COMMENTAIRES**

**Clinique :** La maladie de Hodgkin nodulaire classique à prédominance lymphocytaire est une forme rare, récemment introduite (1) de maladie de Hodgkin (1 à 5 % des cas suivant les séries (2-3)). Elle survient en moyenne vers 38 ans, entre 16 et 74 ans, avec une prédominance masculine (2 :1). Les atteintes médiastinales sont rares et elle se voit plus souvent à des stades peu évolués (I ou II) et chez des patients un peu plus âgés que dans les autres types de maladie de Hodgkin classique. Cette présentation est proche de celle de la MHNPL dont elle partage l'excellent pronostic.

**Histologie :** La MHNCRL à été définie (1) par la présence de cellules de Reed Sternberg dispersées sur un fond de petits lymphocytes, sans polynucléaires neutrophiles ou éosinophiles et sans sclérose. Il existe deux variantes, une nodulaire, et l'autre diffuse.

**L'architecture** nodulaire qui nous intéresse est la plus fréquente (3/4 des cas). Soit comme ici les nodules sont de grandes tailles, au contact les uns des autres et occupent la quasi-totalité du ganglion. Soit ils sont plus petits et voisinent avec une zone interfolliculaire hyperplasique. Les nodules sont faits de petits lymphocytes à noyaux ronds et réguliers et peuvent renfermer des centres germinatifs atrophiques excentrés.

**Les cellules atypiques** se disposent le plus souvent dans les nodules plus rarement dans les zones internodulaires (3). Elles sont plus souvent en amas que dispersées. On peut voir des cellules épithélioïdes dans les nodules rappelant la MHNPL. Il n'y a pas de sclérose mais de fins tractus fibreux entre les nodules évoquant une condensation de la trame réticulinique laminée par l'expansion des nodules. Les cellules de Reed Sternberg sont une quasi-constante (90%). On identifie de manière tout aussi fréquente des cellules de type L&H (pop-corn) qui peuvent être majoritaires.

**L'immunohistochimie** est l'élément clef du diagnostic. Elle souligne le caractère nodulaire de la prolifération dont les petites cellules de fond sont de phénotype B (CD20, CD79 alpha, IgM, IgD). Le CD21 souligne une hyperplasie des cellules réticulaires dendritiques dans les nodules et peut identifier des centres germinatifs excentrés.

Le phénotype des cellules atypiques sur une série de 115 cas (3) est caractéristique CD30 + (93%), CD15 + (81 %) avec dans tous les cas l'expression d'un au moins de ces deux antigènes. Moins fréquents, l'expression de CD20 (32%), CD79 Alpha (8%), EMA (3%)

**L'association avec une infection EBV** se voit dans 41 % des cas sous forme d'une positivité dans les cellules atypiques, les petits lymphocytes ou les deux.

Les cellules T CD3 + peuvent former des rosettes autour des cellules atypiques mais les cellules NK CD57+ sont rares et n'interviennent pas dans la formation des rosettes.

**Sur le plan cytogénétique** il n'existe pas de translocation ou d'anomalie chromosomique caractéristique (4)

**Le diagnostic différentiel** de la maladie de Hodgkin nodulaire classique riche en lymphocytes (MHNCR) se pose avant tout avec la Maladie de Hodgkin nodulaire à prédominance lymphocytaire (MHNP) mais aussi avec le lymphome B à grandes cellules riche en T (LBGCRT). Le tableau qui suit schématise les grandes lignes phénotypiques.

	MHNCRL	MHNPL	LBGCRT
Cellules L&H	+	+++	+
Cellules de RS	+++	+	+
CD30	+++	-	-
CD15	+++	-	-
CD20	+	+++	+++
CD79alpha	+	+++	+++
EMA	+	++	+
EBV	++	0	+
Rosettes CD57	-	+	-
Chaîne J	-	+++	+

La maladie de Hodgkin nodulaire à prédominance lymphocytaire (MHPL) intéresse plutôt les hommes entre 30 et 50 ans, généralement sous forme d'une volumineuse adénopathie périphérique axillaire ou inguinale isolée. L'atteinte ganglionnaire est nodulaire, souvent partielle. Les cellules atypiques, classiquement de type L&H se dispersent en petit nombre dans des nodules où prédominent de petits lymphocytes B. Elles sont CD20+, EMA+, CD30-, CD15 -. Des rosettes CD3+, CD57+ soulignent les cellules atypiques. A noter que quelques cellules CD30+ sont généralement des cellules activées telles qu'on les observe dans bon nombre de pathologies réactionnelles.

Le lymphome à grandes cellules B riche en T se présente à des stades plus avancés, chez des hommes (ratio, 2.6) un peu plus âgés, avec des atteintes hépato-spléno-médullaires fréquentes. Sur le plan morphologique la maladie est plus souvent diffuse que nodulaire. Les cellules atypiques isolées ou en petits amas peuvent être de morphologie L&H ou Reed-Sternberg. Le fond renferme souvent des histiocytes. Une fibrose plus ou moins abondante peut souligner une architecture nodulaire. Les cellules sont CD20+, CD79+, parfois EMA+ ou CD30+. Peu de cellules CD57 + et peu de rosettes. On identifie rarement une infection par l'EBV.

**De nouveaux marqueurs** sont susceptibles de différencier ces entités. Il s'agit pour certains de facteurs de transcription impliqués dans la synthèse et la régulation des

immunoglobulines comme Oct2 et son coactivateur BOB1 ou encore PU1. D'autres interviennent dans le développement des B lymphocytes comme BSAP codé par le gène PAX5. IRF4, produit du gène MUM1 est exprimé par des centrocytes tardifs et lymphocytes B post germinatifs. La MHNPL exprime Oct2, Bob1, PU-1 et BSAP, mais pas iRF4. Dans la MHNCRL les cellules tumorales expriment BSAP et IRF4, mais pas PU1, Oct2, BOB1.

### **Physiopathologie.**

La cellule de Sternberg, d'origine longtemps mystérieuse commence à livrer ses secrets.

Les techniques de microdissection ont permis des avancées importantes dans l'origine de la maladie de Hodgkin. La forme classique comme la forme nodulaire à prédominance lymphocytaire sont d'origine clonale B, comme en témoigne le réarrangement clonal du gène des immunoglobulines et le taux élevés de mutations somatiques des régions variables des gènes de la chaîne lourde des immunoglobulines,

Ce qui différencie la cellule atypique « pop-corn ou L&H » de la MHNPL de celle de la MHNCRL est que l'une est capable au terme de ces réarrangements de fabriquer des immunoglobulines et l'autre non, sans doute parce que certaines de ces mutations ne seraient pas fonctionnelles. De plus on ne retrouve pas dans ces cellules de Maladie de Hodgkin classique les facteurs de transcription des Immunoglobulines que sont OCT2 (bob1) et PU-1. Enfin la fréquence des mutations de BCL6, marqueur des cellules centro-folliculaires (5), et l'expression de MUM1 et IRF4 identifiés dans les cellules centro-folliculaires tardives sont autant d'arguments qui plaident en faveur de l'origine centro-folliculaire de la maladie de Hodgkin. »

Quand à la population de fond, dont le phénotype est le même que celui des cellules de la zone du manteau (IgM-IgD), elle correspond sans doute à une expansion de la zone du manteau folliculaire.

**Sur le plan évolutif**, il n'y a pas de différence significative entre la MHNCRL et la MHNPL qui sont les deux formes de maladie de Hodgkin qui ont le meilleur pronostic, avec des rémissions complètes à 30 mois de l'ordre de 95%. A l'inverse les LBGCRD sont des lymphomes agressifs.

Ces trois entités obéissent chacune à des stratégies thérapeutiques très différentes qui font tout l'intérêt d'un diagnostic précis.

## **POINTS IMPORTANTS**

La Maladie de Hodgkin nodulaire classique riche en lymphocytes est une forme rare, récemment individualisée de maladie de Hodgkin.

Elle se présente souvent sous forme d'un ganglion périphérique isolé sans altération de l'état général.

On doit savoir y penser devant une architecture nodulaire comportant des cellules atypiques de type Reed Sternberg et/ou L&H.

Un panel immunohistochimique simple : CD30 + CD15 + CD20 – permet le plus souvent le diagnostic. On pourra le compléter dans les formes atypiques par la recherche d'une infection par l'EBV, et par des arguments négatifs : pas d'expression de BCL6, pas de rosettes CD57+, et pas d'expression d'Oct2.

L'évolution est très favorable avec un traitement qui s'apparente actuellement à celui d'une maladie de Hodgkin classique.

## **BIBLIOGRAPHIE**

- 1). Ashton-Key M, Thorpe PA, Allen JP, Isaacson PG. Follicular Hodgkin's disease. *Am J Surg Pathol* 1995; 19: 1294–1299.
- 2) D. de Jong, J. Bosq, K. A. MacLennan, J. Diebold, J. Audouin, J. Chasle, A.-M. Mandard, J. Marnay, M. Henry-Amar, and On behalf of the European Organization for Research Lymphocyte-rich classical Hodgkin lymphoma (LRCHL): clinico-pathological characteristics and outcome of a rare entity. *Ann. Onc.*, 2006; 17(1): 141 - 145.
- 3) Anagnostopoulos I, Hansmann ML, Franssila K et al. European task force on lymphoma project on lymphocyte predominant Hodgkin's disease: histologic and immunohistologic analysis of submitted cases reveals 2 types of Hodgkin disease with a nodular growth pattern and abundant lymphocytes. *Blood* 2000; 96: 1889–1899.
- 4) Jaffe S, Harris N Lee, Stein H, Vardiman JW (eds). *Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. World Health Organization Classification of Tumours Pathology and Genetics.* Lyon, France: IARC Press 2001.

5) Brauninger A, Wacker HH, Rajewski K, Kuppers R, Hansman ML. Typing the histogenetic origin of the tumor cells of lymphocyte-rich classical Hodgkin's lymphoma in relation to tumor cells of classical and lymphocyte predominance Hodgkin's lymphoma. *Cancer Res* 2003; 63: 1644–1651.

6) Carbonelle 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

7) Gaulard P, Brousse N. Maladie de Hodgkin classique : Biologie et formes frontières. *Ann Pathol* 2004 ; 24 : 330-48.

## Observation N°6, Camille Laurent.

Laboratoire d'Anatomie Pathologique, CHU Purpan, Place Baylac, 31059 Toulouse Cedex

### RENSEIGNEMENTS CLINIQUES :

Patient de 40 ans. Pas d'antécédent. Altération de l'état général avec fièvre. Polyadénopathies superficielles et profondes. Biopsie ganglionnaire.

### DIAGNOSTIC PROPOSE

Maladie de Whipple.

### DESCRIPTION MASCROSCOPIQUE :

Un ganglion lymphatique de 2 cm de diamètre de couleur blanc beige et de consistance ferme.

### DESCRIPTION HISTOLOGIQUE DU CAS :

Ce ganglion est hyperplasique et son architecture est partiellement remaniée par une infiltration histiocytaire inter-folliculaire. Les follicules sont le plus souvent atrophiques ou effacés. La médullaire est le siège d'une scléro-hyalinose avec des vaisseaux dystrophiques. L'infiltrat lympho-histiocytaire est constitué d'histiocytes regroupés en amas. Ces histiocytes prennent un aspect épithélioïde, ont un cytoplasme abondant, éosinophile renfermant un matériel gris-bleuté.

Ces granules sont fortement colorées par la coloration du PAS, amylase résistant. La coloration de Gram est négative alors que la coloration de Ziehl est positive.

## COMMENTAIRES :

### 1/ Aspects cliniques :

La maladie de Whipple une maladie infectieuse systémique caractérisée par une atteinte viscérale due à un germe apparenté aux mycobactéries nommé *Tropheryma Whippelii* [1]. Elle s'observe plus souvent chez l'homme que chez la femme

(H:F = 3,8:1), surtout chez l'adulte de 40 à 70 ans[2] . La sémiologie est très variable et le diagnostic clinique est souvent difficile. La maladie se révèle souvent par des arthralgies et une diarrhée chronique compliquée de malabsorption globale. Les manifestations articulaires précèdent généralement l'apparition des troubles digestifs. Il s'y associe fréquemment une altération de l'état général avec un important amaigrissement. La fièvre est plus rare mais peut être le seul symptôme. Il peut exister une atteinte des séreuses (pleurésie, épanchement péricardique), des symptômes cardiovasculaires (avec tableau d'endocardite lente) et un syndrome neurologique.

Cette maladie peut s'accompagner d'adénopathies multiples profondes (mésentériques) ou superficielles orientant à tort vers le lymphome.

### 2/ Aspects morphologiques :

Le *Tropheryma Whippelii* peut se disséminer dans le tube digestif ou autres organes profonds et dans les ganglions lymphatiques régionaux mésentériques, abdominaux profonds voire périphériques (cervicaux, axillaires et plus rarement inguinaux). Les ganglions montrent une conservation de l'architecture ganglionnaire mais avec une distension importante des sinus corticaux et médullaires. Les sinus sont infiltrés par des macrophages au cytoplasme abondant, parfois spumeux, parfois accompagnés de lymphocytes et de plasmocytes. Ces macrophages, encore appelés cellules SPC ou cellules de Sieracki, contiennent des granulations fortement colorées par le PAS (diastase résistant) [3] . Ces granulations sont classiquement négatives avec la coloration de Ziehl. Dans notre observation, les granules sont également positives avec la coloration de Ziehl. Il s'agit d'un marquage sensiblement différent de celui observé classiquement dans les mycobactérioses : dans la maladie de Whipple, on n'observe pas de petits bacilles colorés mais des granulations de taille variable. En immunohistochimie, ces cellules SPC sont positives avec l'anticorps anti-CD68 accompagnés de nombreux lymphocytes T CD3+ dont nombreux L T CD8+ représentant les cellules cytotoxiques exprimant le TiA1. On peut également s'aider d'un anticorps dirigé

contre le bacille Tropheryma [4-5] . Il existe fréquemment des images de cavitations constituées de cavités optiquement vides, mal limitées parfois entourées de cellules géantes plurinucléées ou plus rarement formant des granulomes épithélioïdes. Ces lésions ganglionnaires sont très évocatrices d'une maladie de Whipple.

### 3/ Diagnostics différentiels :

L'accumulation intra cytoplasmique pose le problème de maladie de surcharge :

- Ganglion post-lymphographie avec réaction granulomateuse lipophagique.
- Adénite lipophagique : il s'agit d'une accumulation d'histiocytes spumeux et de cellules géantes multinucléées phagocytant un matériel lipidique. Les ganglions les plus souvent atteints sont portes et mésentériques, secondaire à l'ingestion d'huile minérale.
- Surcharge en polyvinylpyrrolidone (PVP) secondaire aux injections de médicaments. Les ganglions sont infiltrés par des histiocytes spumeux et des cellules géantes. Ces cellules sont positives avec le mucicarmin, le rouge Congo, le noir Soudan et les colorations argentaffines. On affirme la surcharge en PVP par spectrophotométrie.

La présence de cellules épithélioïdes pose le problème de lymphadénite épithélioïde spécifique :

- Adénites avec granulomes épithélioïdes : sarcoïdose, maladie de Crohn (ganglions mésentériques) mais le PAS est négatif.

Il faut toujours éliminer une mycobactériose atypique où les histiocytes contiennent dans leur cytoplasme de nombreux germes mis en évidence par l'ensemble des colorations spéciales : colorations de Ziehl, du PAS, du Grocott et du Gram<sup>3</sup> :

- Mycobactérioses atypiques : coloration de Ziehl positive, PAS négatif, contexte clinique souvent évocateur (HIV+)

### 4/ Confirmation du diagnostic :

Le diagnostic est confirmé par des biopsies intestinales. L'infiltration prédomine dans l'intestin grêle et intéresse diversement tout le tube digestif où l'on observe des macrophages au volumineux cytoplasme acidophile renfermant des granules PAS+, siégeant dans les villosités intestinales [6]. Entre ces cellules de grande taille, les lymphatiques des villosités sont distendus.

Ce diagnostic peut être confirmé par la microscopie électronique qui montre des bactéries à différents stades de digestion et de lyse [7]. L'identification moléculaire par amplification génomique date de 1991. Ce germe, nommé *Tropheryma whippelii*, est apparenté aux mycobactéries. Cette technique paraît la plus sensible et la plus spécifique [8].

#### 5/ Evolution et pronostic :

Le traitement fait appel à une antibiothérapie prolongée (12-18 mois) avec une efficacité souvent spectaculaire mais de fréquentes rechutes [2-9].

### **REFERENCES**

- [1] Drancourt M. *Tropheryma whippelii*, an emerging intracellular pathogen causing Whipple disease. *Presse Med.* 1999.
- [2] Fenollar F, Puechal X, Raoult D. Whipple's disease. *N Engl J Med.* 2007 ; 356: 55-66.
- [3] Audouin J, Diebold J, Le Tourneau A, Molina T. *Pathologie ganglionnaire non tumorale.* Paris : Elsevier Masson 2007.
- [4] Baisden BL, Lepidi H, Raoult D, Argani P, Yardley JH, Dumler JS. Diagnosis of Whipple disease by immunohistochemical analysis: a sensitive and specific method for the detection of *Tropheryma whippelii* (the Whipple bacillus) in paraffin-embedded tissue. *Am J Clin Pathol.* 2002 ; 118: 742-8.
- [5] Lepidi H, Costedoat N, Piette JC, Harle JR, Raoult D. Immunohistological detection of *Tropheryma whippelii* (Whipple bacillus) in lymph nodes. *Am J Med.* 2002 ; 113:334-6.
- [6] von Herbay A, Maiwald M, Ditton HJ, Otto HF. Histology of intestinal Whipple's disease revisited. A study of 48 patients. *Virchows Arch.* 1996 ; 429: 335-43.
- [7] Roberts DM, Themann H, Knust FJ, Preston FE, Donaldson JR. An electron-microscope study of bacteria in two cases of Whipple's disease. *J Pathol.* 1970 ; 100: 249-55.
- [8] Gras E, Matias-Guiu X, Garcia A, Arguelles R, Espinosa I, Sancho FJ, *et al.* PCR analysis in the pathological diagnosis of Whipple's disease: emphasis on extraintestinal involvement or atypical morphological features. *J Pathol.* 1999 ; 188: 318-21.
- [9] Mahnel R, Marth T. Progress, problems, and perspectives in diagnosis and treatment of Whipple's disease. *Clin Exp Med.* 2004 ; 4: 39-43.

## Observation N°7, Camille Laurent.

Laboratoire d'Anatomie Pathologique, CHU Purpan, Place Baylac, 31059 Toulouse Cedex

### RENSEIGNEMENTS CLINIQUES :

Homme de 62 ans, altération de l'état général et douleurs abdominales

Masse mésentérique sans ADP. Rate et foie normaux. Laparotomie exploratrice : sarcome ?

### DIAGNOSTIC PROPOSE

Lymphome anaplasique à grandes cellules ALK+ de type sarcomatoïde

### DESCRIPTION MASCROSCOPIQUE :

Une masse nodulaire de 3,5 cm de diamètre de couleur blanc jaune et hémorragique, de consistance ferme.

### DESCRIPTION HISTOLOGIQUE DU CAS :

La masse correspond à un tissu ganglionnaire d'architecture largement détruite par une prolifération tumorale s'agencant en nappes au sein d'un stroma conjonctif épaissi par de la fibrose ou dissociée par un infiltrat inflammatoire riche en plasmocytes et en lymphocytes. Il s'y associe une infiltration intra-sinusale. Du point de vue cytologique, ces cellules tumorales sont de grande taille au noyau atypique nucléolé et aux contours irréguliers et entouré d'un cytoplasme éosinophile modérément abondant. Parfois ces cellules tumorales prennent un aspect Hallmark-like. L'index mitotique paraît élevé.

En immunohistochimie, ces cellules tumorales sont positives avec l'anticorps anti-CD30, ce marquage est cytoplasmique avec un renforcement membranaire. Elles sont fortement positives avec l'anticorps anti-ALK, ce marquage est strictement cytoplasmique. Les cellules tumorales sont également positives avec l'anticorps anti-EMA. Enfin, la majorité des cellules tumorales expriment des antigènes T CD3+ et CD4+. Certaines d'entre elles expriment également les protéines associées aux granules cytotoxiques de type Perforine.

## **COMMENTAIRES :**

### 1/ Définition :

Le lymphome anaplasique à grandes cellules correspond à un lymphome T constitué d'une prolifération de cellules atypiques pléomorphes, de grande taille, avec un cytoplasme éosinophile abondant. Ces cellules tumorales sont positives avec l'anticorps anti-CD30 et dans la plupart des cas, secrètent des protéines associées aux granules cytotoxiques. Dans la majorité des cas, les cellules tumorales sont positives avec l'anticorps anti-ALK [1].

### 2/ Aspects cliniques :

Le lymphome anaplasique à grandes cellules représente 3% des lymphomes non hodgkiniens de l'adulte et 10 à 30% des lymphomes de l'enfant. Il s'observe plus souvent chez l'homme que chez la femme (H:F = 6,5:1), surtout chez l'adulte jeune. Il se présente le plus souvent dans un tableau d'altération générale sévère avec fièvre, perte de poids et polyadénopathies [2,3].

### 3/ Aspects morphologiques :

Le lymphome anaplasique à grandes cellules est habituellement constitué d'une prolifération lymphoïde détruisant l'architecture ganglionnaire s'accompagnant d'une infiltration intra sinusale. Du point de vue cytologique, ces cellules sont de grande taille, de forme irrégulière avec souvent un noyau excentré, incurvé comme un boomerang et que l'on appelle Hallmark cells. Cet aspect morphologique concerne 60% des lymphomes anaplasiques à grandes cellules et correspond au groupe le plus fréquent des lymphomes anaplasiques de type commun [4]. A côté de ce dernier, il existe d'autres types de lymphome anaplasique : le lymphome anaplasique lympho-histiocytaire (10% des lymphomes anaplasiques), le lymphome anaplasique à petites cellules (5 à 10%) et le lymphome anaplasique Hodgkin like (3%) [5]. Dans notre observation, il s'agit d'un sous type rare de lymphome anaplasique : le lymphome anaplasique à grandes cellules de type sacomatoïde [6,7].

### 4/ Diagnostics différentiels :

- Maladie de Hodgkin.
- Lymphome B diffus à grandes cellules de morphologie anaplasique.

- Tumeur myofibroblastique inflammatoire exprimant ALK mais étant négatives avec les anticorps anti-CD30 et EMA.
- Sarcome, carcinome indifférencié.....

#### 5/ Immunophénotype :

Les cellules tumorales sont positives avec l'anticorps anti-CD30, ce marquage est cytoplasmique avec un renforcement membranaire. Elles sont positives avec l'anticorps anti-ALK dans 60 à 85% des cas. La localisation du marquage ALK varie selon le produit de fusion intéressant la protéine ALK. Dans la plupart des cas, ce marquage est cytoplasmique et nucléaire correspondant à la chimère nucléophosmine (NPM)-ALK résultant de la t(2;5). Dans certains cas, il est strictement cytoplasmique et parfois cytoplasmique et granuleux. Les cellules tumorales sont également positives avec l'anticorps anti-EMA. Enfin, la majorité des cellules tumorales expriment les antigènes T tels que CD3, CD2 et CD4 [8]. Par contre les antigènes CD5, CD8 et CD7 sont le plus souvent négatifs. Quelques cas de lymphomes anaplasiques expriment également les protéines associées aux granules cytotoxiques : Granzyme B, Perforine et TiA1 [8]. Les cellules tumorales expriment de manière variable l'antigène CD45 and CD45RO et sont fortement positives avec l'anticorps CD25. Dans quelques cas cellules tumorales peuvent être positives focalement avec l'anticorps anti-CD15. En revanche, elles sont négatives avec l'anticorps anti-BCL2. La recherche d'EBV est également négative dans la majorité des cas de lymphomes anaplasiques.

#### 6/ Etude Génétique :

90% des lymphomes anaplasiques à grandes cellules ont un réarrangement moléculaire des gènes du TCR. 65 à 80% des lymphomes anaplasiques exprimant la protéine ALK est due à un réarrangement du gène ALK situé sur le chromosome 2 en 2p23 et codant une protéine de 200 kda correspondant à un récepteur transmembranaire à activité tyrosine kinase apparentant à la famille des récepteurs à l'insuline. Différentes translocations impliquant le gène ALK ont été mises en évidence. La plus fréquente est la t(2;5) (p23;q35) entraînant une chimère NPM-ALK codant pour une protéine de 80kda et comportant la partie N terminale de NPM et la portion intracellulaire de ALK [8]. Grâce au domaine d'oligomérisation de NPM, les protéines NPM-ALK peuvent s'assembler en homodimères mais aussi en hétérodimères avec une protéine NPM sauvage. Grâce à sa partie C-terminale, seul l'hétérodimère NPM-

ALK peut s'observer dans le noyau. Ainsi le produit de fusion NPM-ALK peut avoir à la fois un marquage nucléaire et un marquage cytoplasmique [9,10]. Dans notre observation, l'étude génomique a permis d'identifier un autre produit de fusion intéressant la protéine ATIC et ALK résultant d'une inversion du chromosome 2 et entraînant un marquage strictement cytoplasmique [11].

#### 6/ Evolution et Pronostic:

Le pronostic dépend d'une part de l'international prognostic index (IPI) et d'autre part de la positivité de ALK qui est un facteur de bon pronostic dans l'évolution des lymphomes anaplasiques (80% de survie à 5 ans si ALK+ contre 30% de survie à 5 ans si ALK-). Aucune différence en termes de survie n'a été montrée en fonction du type de réarrangement ALK. Par contre, les lymphomes anaplasiques à petites cellules ont un pronostic plus défavorable que les autres lymphomes anaplasiques ALK+ avec une dissémination massive de la maladie au moment du diagnostic initial.

#### **REFERENCES**

- [1] Jaffe ES, Lee Harris N, Stein H, Vardiman JW. Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. World Health Organisation Classification of Tumours. Lyon : IARC, 2001.
- [2] Stein H, Mason DY, Gerdes J, O'Connor N, Wainscoat J, Pallesen G, *et al* The expression of the Hodgkin's disease associated with Ki-1 in reactive and neoplastic lymphoid tissue : evidence that Reed Sternberg cells and histiocytic malignancies are derived from activated lymphoid cells. Blood 1985 ; 66 : 848-858
- [3] Brugieres L, Deley MC, Pacquemnt H, Meguerian-Bedoyan Z, Terrier-Lacombe MJ, Robert A, *et al*. CD30+ anaplastic large -cell lymphoma in children : analysis of 82 patients enrolled in two consecutive studies of the French Society of Pediatric. Oncology. Blood 1998 ; 92 : 3591-3598.
- [4] Benharroch D, Meguerian-Bedoyan Z, Lamant L, Amin C, Brugieres L, Terrier-Lacombe MJ, *et al*. ALK positive lymphoma: a single disease with a broad spectrum of morphology. Blood 1998 ; 91 : 2076-2084.
- [5] Medeiros LJ, Elenitoba-Johnson KS. Anaplastic Large Cell Lymphoma. Am J Clin Pathol 2007 ; 127 : 707-22.

- [6] Chan JK, Buchanan R, Fletcher CD. Sarcomatoid variant of anaplastic large-cell Ki-1 lymphoma. *Am J Surg Pathol* 1990 ; 14 : 983-8.
- [7] Suzuki R, Seto M, Nakamura S, Nakagawa A, Hara K, Takeuchi K. Sarcomatoid variant of anaplastic large cell lymphoma with cytoplasmic ALK and alpha-smooth muscle actin expression: a mimic of inflammatory myofibroblastic tumor. *Am J Pathol* 2001 ; 159 :383-4.
- [8] Foss HD, Anagnostopoulos I, Araujo I, Assaf C, Demel G, Kummer JA, *et al.* Anaplastic large-cell lymphomas of T-cell and null-cell phenotype express cytotoxic molecules. *Blood* 1996 ; 88 : 4005-11.
- [9] Morris SW, Kirstein MN, Valentine MB, Dittmer KG, Shapiro DN, Saltman DL, *et al.* Fusion of a kinase gene, ALK, to a nucleolar protein gene, NPM, in non-Hodgkin's Lymphoma. *Science* 1994 ; 263 : 1281-4.
- [10] Mason DY, Pulford KA, Bischof D, Kuefer MU, Butler LH, Lamant L, *et al.* Nucleolar localization of the nucleophosmin-anaplastic lymphoma kinase is not required for malignant transformation. *Cancer Res* 1998 ; 58 : 1057-62.
- [11] Trinei M, Lanfrancone L, Campo E, Pulford K, Mason DY, Pelicci PG, *et al.* A new variant anaplastic lymphoma kinase (ALK)-fusion protein (ATIC-ALK) in a case of ALK-positive anaplastic large cell lymphoma. *Cancer Res* 2000 ; 60 : 793-8.

## Observation N°8, Pierre Brousset.

Laboratoire d'Anatomie Pathologique, CHU Purpan, Place Baylac, 31059 Toulouse Cedex

### RENSEIGNEMENTS CLINIQUES

Patient né le 28/01/52 : Adénopathie mésentère. Patient opéré en urgence pour péritonite pour perforation d'ulcère. Exploration : masse ganglionnaire + nodules spléniques. Lymphome ?

### DIAGNOSTIC PROPOSE

Lymphome B riche en T (OMS = lymphome B diffus a grandes cellules)

### DESCRIPTION HISTOPATHOLOGIQUE

Description morphologique : il s'agit d'une structure tissulaire pour laquelle on ne peut pas confirmer l'origine ganglionnaire lymphatique. Elle est composée de nappes d'éléments lymphoïdes de petite taille, plus ou moins denses associées à des aires hypocellulaires composées d'un matériel amorphe d'allure parfois fibrinoïde sur un support conjonctif relativement vascularisé. Les éléments lymphoïdes réalisent des nappes homogènes mais on n'observe pas de structure folliculaire. Dans les zones plus claires, on note la présence d'assez nombreux histiocytes parfois à cytoplasme spumeux associés à des plasmocytes. Ça et là, il n'est pas rares d'observer les cellules lymphoïdes plus volumineuses et des éléments d'aspect immunoblastique et des éléments plasmocytaires tout à fait matures. L'examen microscopique conventionnel suggère qu'il s'agisse d'une lésion granulomateuse. Il n'existe aucun élément suspect sur ce matériel.

L'immunohistochimie sur coupe en paraffine montre la présence de nombreux macrophages KP1, PGM1 +, ces derniers ont un cytoplasme relativement micro-vacuolaire ou spumeux. Les cellules T prédominent nettement, cellules CD3+ ; en revanche les cellules B sont

beaucoup plus rares. Néanmoins ces dernières sont essentiellement de grande taille, parfois groupées en petits amas. Elles sont de morphologie particulière, légèrement irrégulières, certains éléments ressemblant à des immunoblastes atypiques. Pas de marquage significatif avec l'anti-CD30, anti-EMA, anti-CD15. Absence de virus d'Epstein Barr en hybridation in situ. Les données de la morphologie de l'immunohistochimie permettent de suspecter le diagnostic de lymphome B riche en cellules T. Ce diagnostic confirmait sur une biopsie ostéo-médullaire montre une infiltration granulomateuse d'où se détache des cellules B CD20+ très volumineuses.

### **COMMENTAIRES**

Ce cas illustre la difficulté d'interprétation de telles lésions d'aspect granulomateux. Seule l'immunohistochimie a permis de résoudre le diagnostic aidée de l'étude de la biopsie ostéo-médullaire. Le diagnostic différentiel que l'on pouvait suspecter dans ce cas était une maladie de Rosai Dorfman, une formation xanthogranulomateuse d'origine inflammatoire éventuellement une pseudo-tumeur inflammatoire, on pouvait évoquer aussi sur les résultats d'immunohistochimie un lymphome T. Néanmoins des lymphomes T à petites cellules et de localisation rétro-péritonéale donnant une volumineuse masse ganglionnaire sont extrêmement rares. Il s'agit donc d'un lymphome B à grandes cellules riche en T. Le message important de cette observation est l'interprétation des immunomarquages. En effet dans une formation ganglionnaire on observe un équilibre entre les cellules B et les cellules T. Dans certains cas le déséquilibre ne plaide pas en défaveur de la population minoritaire. Dans notre cas les cellules B étaient extrêmement rares mais de grande taille et morphologiquement atypiques ce qui doit attirer l'attention dans de telles circonstances, la présence de cellules B de grande taille sur un fond de cellules T de petite taille réactionnelles doit faire suspecter un lymphome B riche en T. L'hypothèse d'une maladie de Hodgkin à prédominance lymphocytaire nodulaire est exclue car il n'existe pas de fond folliculaire B avec des centres germinatifs en transformation progressive. Enfin, l'hypothèse d'un lymphome de Hodgkin classique n'est pas soutenue par la présence de cellules atypiques.

Le lymphome B riche en T appartient au groupe des lymphomes B diffus à grandes cellules de la classification OMS de 2001[1-4]. Dans cette variante de lymphome seulement 10% de la

population est lymphomateuse et est constituée de cellules B. Ces cellules peuvent ressembler à des cellules L et H de la maladie de Hodgkin à des centroblastes, des immunoblastes, parfois des cellules de Reed Sternberg [1,4]. Contrairement à la maladie de Hodgkin à prédominance lymphocytaire, les petites cellules B matures, naïves, IgD + sont absentes de ces lésions. Quelques cas frontières avec des amas de petites cellules B existent et posent le problème d'une association avec une maladie de Hodgkin à prédominance lymphocytaire nodulaire ou possiblement d'une filiation entre ces deux lésions [1]. Le phénotype des cellules tumorales est celui de la maladie de Hodgkin à prédominance lymphocytaire nodulaire. Les cellules sont CD20+, EMA +/-, CD3-, CD30+/-, CD15 -, il n'existe pas d'infection par le virus d'Epstein Barr [1-5]. Les cellules sont Oct2+, contrairement à la maladie de Hodgkin à prédominance lymphocytaire nodulaire, les lymphomes B riche en T sont souvent des maladies disséminées avec infiltration multi-viscérale fréquent stade IV, infiltration médullaire comme c'est le cas dans notre observation.

### **CE QU'IL FAUT RETENIR**

- 1) Devant toute lésion granulomateuse ou inflammatoire qui ne fait pas sa preuve, il faut réaliser systématiquement une étude immunohistochimique basique (anti-CD20, anti-CD3). Compléter le panel si nécessaire.
- 2) La présence de cellules B isolées de grande taille (sans fond de petites cellules B) sur un fond granulomateux riche en cellules T réactionnelles doit faire suspecter un lymphome B à grandes cellules de type : lymphome B riche T.

### **REFERENCES**

- [1] Jaffe ES, Stein H, Wardiman JW (Eds). World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Lyon: IARC Press; 2001.
- [2] Chittal SM, Brousset P, Voigt JJ, Delsol G. Large B-cell lymphoma rich in T-cells and simulating Hodgkin's disease. *Histopathology*. 1991;19:211-20.

- [3] Wang J, Sun NC, Chen YY, Weiss LM..T-cell/histiocyte-rich large B-cell lymphoma displays a heterogeneity similar to diffuse large B-cell lymphoma: a clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular study of 30 cases. *Appl Immunohistochem Mol Morphol*. 2005;13:109-15 ;
- [4] Weshi AE, Akhtar S, Mourad WA, Ajarim D, Abdelsalm M, Khafaga Y, Bazarbashi S, Maghfoor I. T-cell/histiocyte-rich B-cell lymphoma: Clinical presentation, management and prognostic factors: report on 61 patients and review of literature. *Leuk Lymphoma*. 2007;48:1764-73
- [5] Isaacson PG.. Haematopathology practice: the commonest problems encountered in a consultation practice. *Histopathology*. 2007;50:821-34.

## Observation N°9, Pierre Brousset.

Laboratoire d'Anatomie Pathologique, CHU Purpan, Place Baylac, 31059 Toulouse Cedex

### RENSEIGNEMENTS CLINIQUES

Patient de 46 ans présentant une adénomégalie localisée à la région cervicale, jugulo-carotidienne, bilatérale. Il s'agit de petits ganglions en chapelet que le patient a découvert de manière fortuite. Pas de signe général ni altération de l'état général. Discret syndrome inflammatoire biologique (CRP = 30). Pas d'antécédent notable

### DIAGNOSTIC PROPOSE

Lymphome folliculaire « in situ ».

### DESCRIPTION MICROSCOPIQUE

L'aspect morphologique de cette adénopathie, à faible grossissement, est celui d'une hyperplasie folliculaire modérée, sans infiltration péri-ganglionnaire, avec respect de l'architecture ganglionnaire.

Les follicules ne sont pas confluent et les voies lymphatiques intra-ganglionnaires sont perméables. Le manteau périfolliculaire est persistant.

A un plus fort grossissement, les centres germinatifs hyperplasiques sont le siège d'une intense activité modérée associée à une phagocytose de débris nucléaires avec quelques structures présentant une répartition zonale. Sur d'autres plages, l'aspect des centres germinatifs apparaît plus monotone.

L'immunohistochimie montre une immunoarchitecture normale avec une répartition harmonieuse des zones B et T. L'anti-Bcl2 montre une absence de marquage de la plupart des centres germinatifs. Cependant, dans quelques formations, on note des amas de cellules fortement marquées. L'intensité de l'expression de Bcl2 est nettement supérieure aux cellules réactionnelles. Quelques cellules sont visibles dans les zones interfolliculaires.

## COMMENTAIRES

Le lymphome folliculaire (LF) représente en moyenne 40% des cas de lymphome non Hodgkinien dans les pays occidentaux et 70-75% des lymphomes de bas grade [1]. Il s'agit d'un lymphome développé à partir des cellules centro-folliculaires observées dans les follicules secondaires. On distingue 4 grades selon l'abondance des centroblastes (grade 1,2,3A,3B). Les lymphomes folliculaires ganglionnaires sont le plus souvent porteurs d'une translocation t(14;18)(q32;q21) qui juxtapose le gène de la chaîne lourde des immunoglobulines avec les gènes BCL2 qui se trouve donc surexprimé. BCL2 n'est pas exprimé dans les centres germinatifs normaux alors que plus des ¾ des lymphomes folliculaires expriment la protéine [1]. Il est important de signaler que les lymphomes folliculaires cutanés sont BCL2- et ne portent pas de translocation t(14;18). Les lymphomes folliculaires sont des pathologies relativement indolentes mais souvent largement disséminées aux autres organes (la moelle est infiltrée dans 50% des cas). Sur une période de 8 ans, l'équipe d'Elaine Jaffe à Bethesda a observé 23 cas de LF dits « in situ » sur un total de 900 LF diagnostiqués dans le centre [2]. Grâce à une approche de microdissection laser/PCR, ils ont pu montrer qu'un certain nombre de cas étaient monoclonaux et portaient la translocation t(14;18) [2]. Quelques cas étaient associés à une dissémination d'un authentique LF. Ces données suggèrent que les LF « in situ » sont soit des extensions minimales de LF classiques soit des formes débutantes de LF. Il n'existe pas assez de cas et de recul pour savoir si les formes purement folliculaires évoluent systématiquement vers des formes folliculaires et infiltrantes plus ou moins disséminées.

### DIAGNOSTICS DIFFERENTIELS

#### **- *HYPERPLASIE FOLLICULAIRE ASSOCIEE A L'INFECTION PAR LE VIH***

[3]

L'aspect observé dans la forme à hyperplasie folliculaire prédominante, est habituellement comparable à celui observé dans la toxoplasmose, associant :

- Hyperplasie folliculaire
- Amincissement du manteau péri-folliculaire
- Amas de cellules épithélioïdes
- Cellules B monocytoïdes
- Hyperplasie vasculaire avec prolifération des veinules post-capillaires

- Hémorragie des centres germinatifs et érythrophagocytose peuvent s'observer
- Cellules multinucléées de Warthin-Finkeldey parfois visibles
- En immunohistochimie, positivité des CRD du centre germinatif, pour l'anticorps anti-p24 qui reconnaît une protéine du VIH.

- *MALADIE DE CASTLEMAN* [4]

L'aspect observé dans la forme vasculo-hyaline associe :

- Hyperplasie folliculaire
- Prolifération vasculaire
- Hyalinisation des centres germinatifs
- Nombreuses CRD dans les centres germinatifs CD21 et CD35 +
- Aspect en pelure d'oignon, dans la zone du manteau
- Région interfolliculaire hyperplasique, comprenant de nombreux vaisseaux hyperplasiques de type veinules post-capillaires
- A ce niveau, présence également de nombreux plasmocytes, polynucléaires éosinophiles, immunoblastes et monocytes plasmocytoïdes KP1 +.
- Association fréquente au virus HHV8 (50 % des cas HIV- et 100 % des cas HIV+).

- *TOXOPLASMOSE* [4]

Les aspects sont assez similaires à ceux observés pour les adénites des patients HIV+. Ici, on notera une exubérance des amas de cellules histiocytaires épithélioïdes parfois visibles dans les centres germinatifs. Les trophozoïtes du parasite sont très rarement visibles.

- *LYMPHOME DE HODGKIN A PREDOMINANCE LYMPHOCYTAIRE NODULAIRE* [1]

Il s'agit d'une forme très particulière de la maladie de Hodgkin, à laquelle il faut savoir penser. L'aspect classiquement observé est le suivant :

- Hyperplasie folliculaire, avec effacement de l'architecture normale
- Colonisation des centres germinatifs par des lymphocytes du manteau (transformation progressive)
- Les cellules tumorales, lorsqu'elles sont nombreuses, peuvent se grouper
- Enfin, des histiocytes et cellules épithélioïdes sont parfois présents dans les centres ou à leur périphérie
- Présence possible de cellules de Warthin-Finkeldey.

- Ces cellules tumorales expriment le CD20, l'EMA, Oct2 et parfois le CD30. Elles n'expriment pas le CD15 .Absence d'infection EBV.

- **Table 1 : Critères morphologiques et immunohistochimiques utilisés dans le diagnostic différentiel entre lymphome folliculaire et hyperplasie lymphoïde folliculaire**

<b>CARACTERISTIQUES</b>	<b>HYPERPLASIE LYMPH. FOLL.</b>	<b>LYMPHOME FOLL.</b>
<b>ARCHITECTURE</b>	Conservée	Détruite
<b>FOLLICULES</b>	Taille variable Forme variable Densité faible	Taille +/- constante Forme régulière Densité élevée
<b>CENTRES GERMINATIFS</b>	Couronne nette Polarisation Cytologie polymorphe Mitoses +++ Phagocytose +++	Couronne +/- absente Pas de polarisation Cytologie monomorphe Mitoses +/- Phagocytose = 0
<b>TISSU INTERFOLLICULAIRE</b>	Abondant C. réactionnelles	Peu abondant C. réactionnelles + C. tumor.
<b>IMMUNOHISTOCHEMIE</b>	Réseau CRD régulier Manteau polytypique Centre polytypique (M+,D-) Bcl-2 -	Réseau CRD +/- dissocié Manteau absent ou monotypique Centre monotypique (M,D) Bcl-2 +

## **CE QU'IL FAUT RETENIR**

Devant toute formation ganglionnaire présentant des follicules hyperplasiques avec centres clairs volumineux ne faisant pas sa preuve sur le plan étiologique :

- 1) Toujours réaliser un immunomarquage avec un anti-Bcl2 même si les centres clairs ne sont pas monotones (à fortiori si ils le sont)
- 2) Toujours rechercher une infection HIV à l'aide d'un anticorps anti-p24 gag.
- 3) En cas de possible lymphome folliculaire BCL2-, l'anti-CD10 peut être utile pour rechercher une infiltration inter-folliculaire.

## **REFERENCES**

[1] Jaffe ES, Stein H, Wardiman JW (Eds). World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Lyon: IARC Press; 2001.

[2] Cong P, Raffeld M, Terya-Feldstein J, Sorbara L, Pitaluga S, Jaffe ES. In situ localization of follicular lymphoma : description and analysis by laser capture microdissection. *Blood* 2002;99:3376-82.

[3] de Paiva GR, Laurent C, Godel A, da Silva NA, March M, Delsol G, Brousset P. Discovery of human immunodeficiency virus infection by immunohistochemistry on lymph biopsies from patients with unexplained follicular hyperplasia. *Am J Surg Pathol* 2007;31:1534-8.

[4] Sternberg SS. Reactive lymph nodes. *Histology for Pathologists* 1996 : 233-53.