

CARREFOUR PATHOLOGIE 2016

LYMPHOMES T PÉRIPHÉRIQUES NON CUTANÉS : PROBLÈMES PRATIQUES ET DIAGNOSTICS DIFFÉRENTIELS

Spectre des lymphoproliférations cytotoxiques T et NK extra-ganglionnaires non cutanées de l'adulte

Marie Parrens, Département de Pathologie, CHU de Bordeaux, Hôpital du Haut Lévêque, Pessac



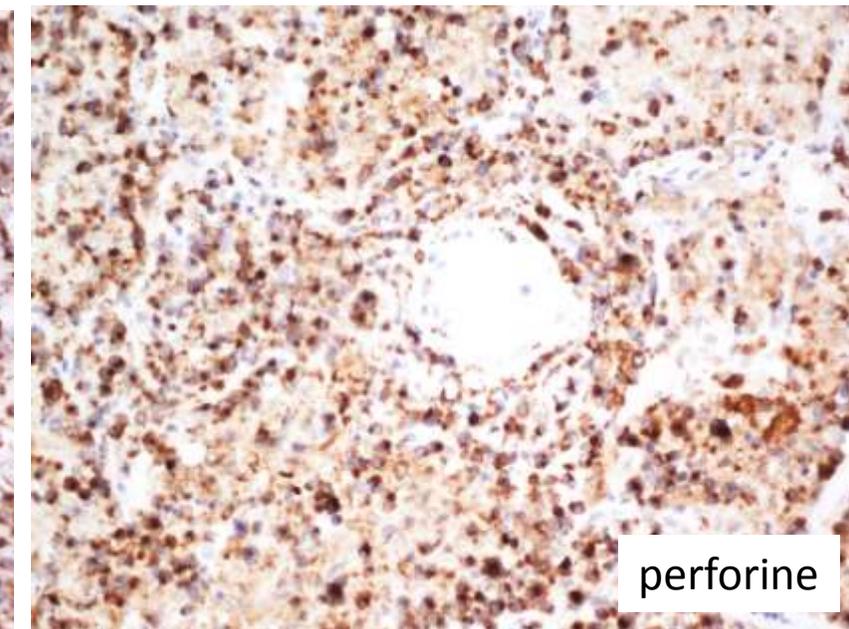
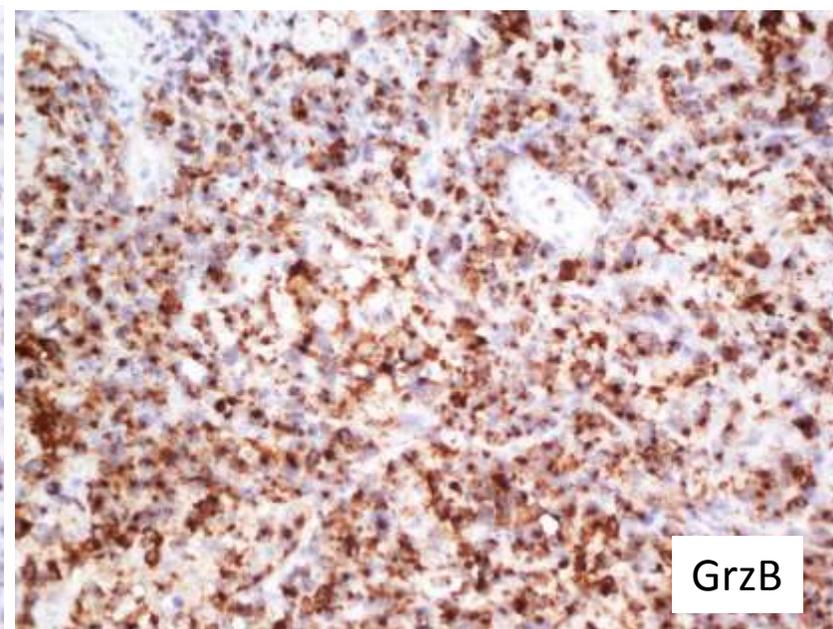
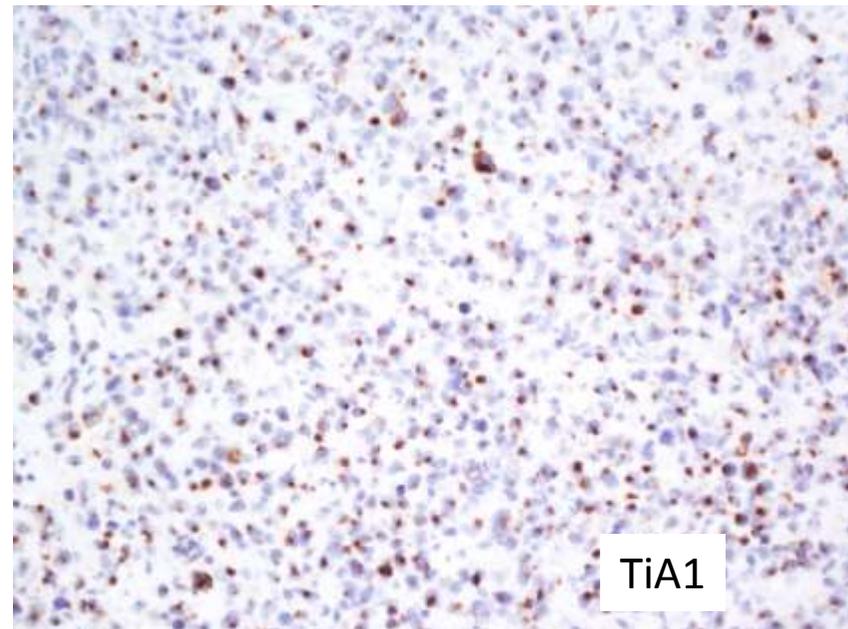
Déclarations d'intérêts

L'objectif de cette déclaration est d'exposer aux congressistes l'existence d'éventuels liens qui pourraient influencer, d'une façon ou d'une autre, votre intervention.

Je déclare ne pas avoir de conflits d'intérêts en rapport avec mon intervention

Spectre des lymphoproliférations cytotoxiques non cutanées T et NK extra-ganglionnaires de l'adulte : généralités

- Entités rares
- Spectre large associant des entités agressives et indolentes
- La plupart sont CD8+ ou CD8-/CD4- plus rarement CD4+
- Cytotoxicité : expression d'un ou plusieurs marqueurs cytotoxiques
 - TiA1, Granzyme B (GrzB), Perforine
 - La positivité de la Perforine et du GrzB conditionne un phénotype cytotoxique activé



Le spectre des lymphoproliférations cytotoxiques T et NK extra-ganglionnaires non cutanés de l'adulte

CELLULES D'ORIGINE

- Cellules NK
 - précurseurs médullaires CD4-/CD8-
 - absence de réarrangement du *TCR*
 - expression de la chaîne ϵ intra-cytoplasmique du CD3
 - IHC anticorps anti-CD3 polyclonal positif
- Cellules T $\gamma\delta$
 - Précurseurs thymiques double négatif CD4-, CD8-
 - Réarrangement TCR
 - Distribution au niveau de la peau, des muqueuses et de la pulpe rouge de la rate
 - Activation conduit à l'expression de marqueurs de cytotoxicité et de molécules de type NK (dont CD56, CD16, CD57)
- Sous-populations minoritaires de lymphocytes T $\alpha\beta$
 - non conventionnelles (activation indépendante de l'antigène)

systeme immunitaire inné

- première ligne de défense peau et muqueuses
- Indépendant de l'antigène

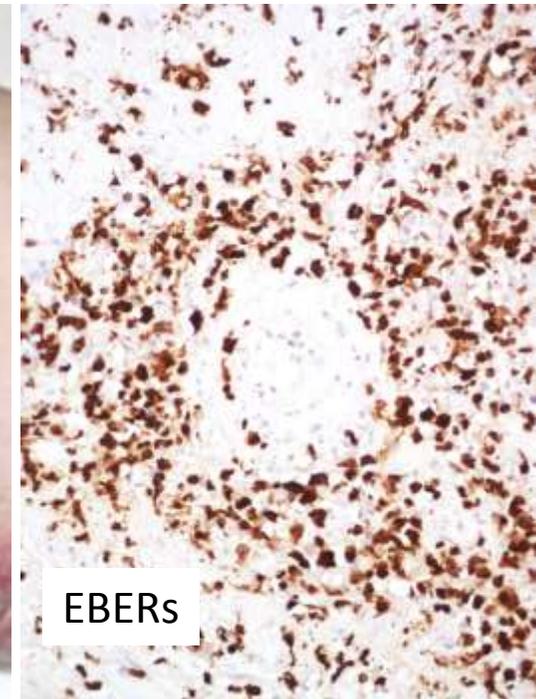
EN FONCTION

-LOCALISATION-COMPORTEMENT INDOLENT VERSUS AGGRESSIF- EXPRESSION DE L'EBV-

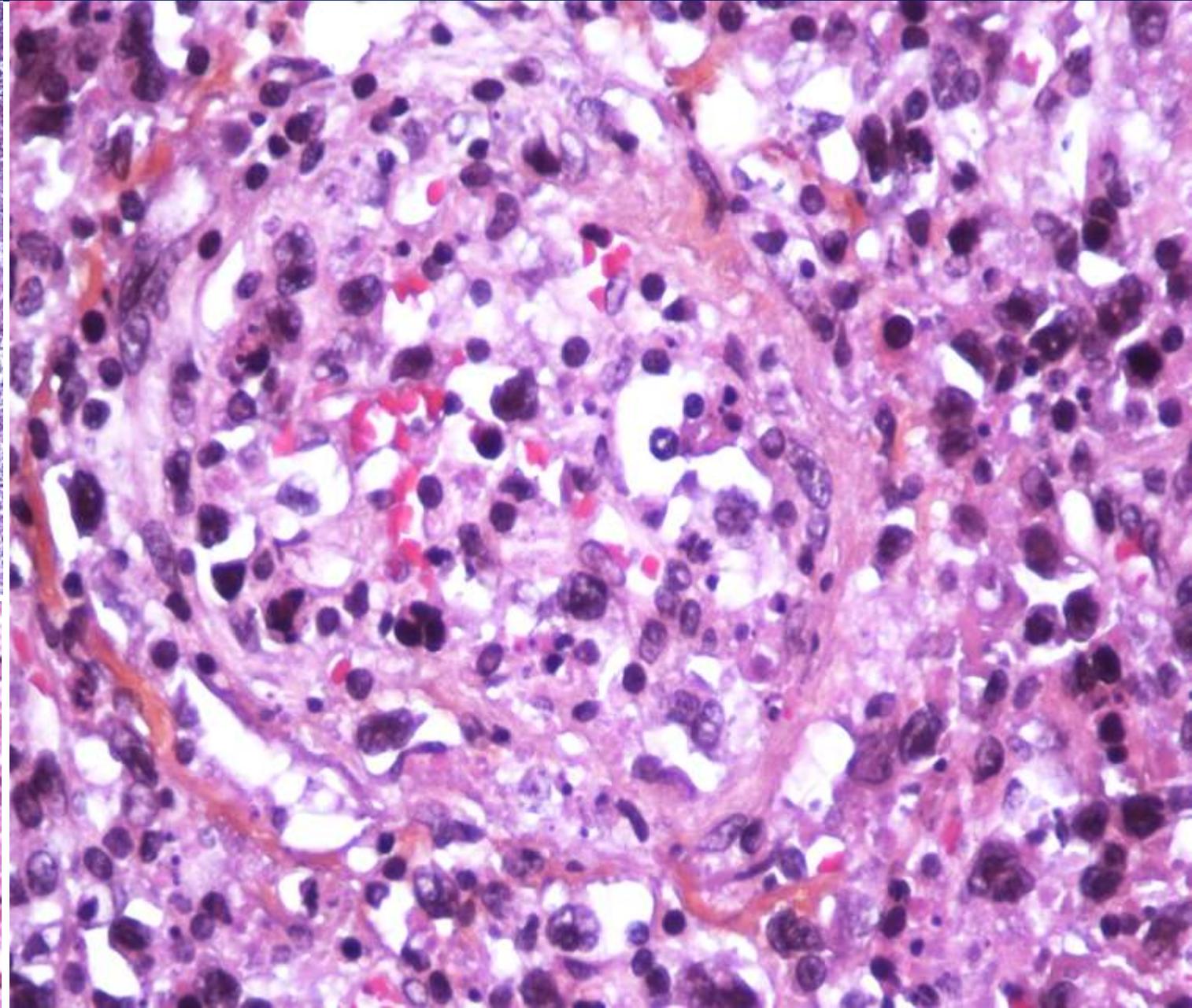
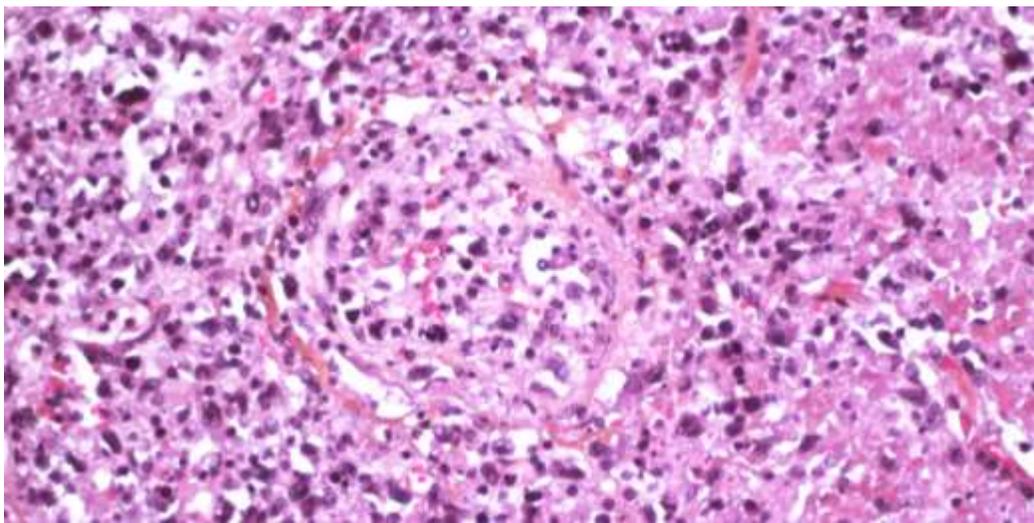
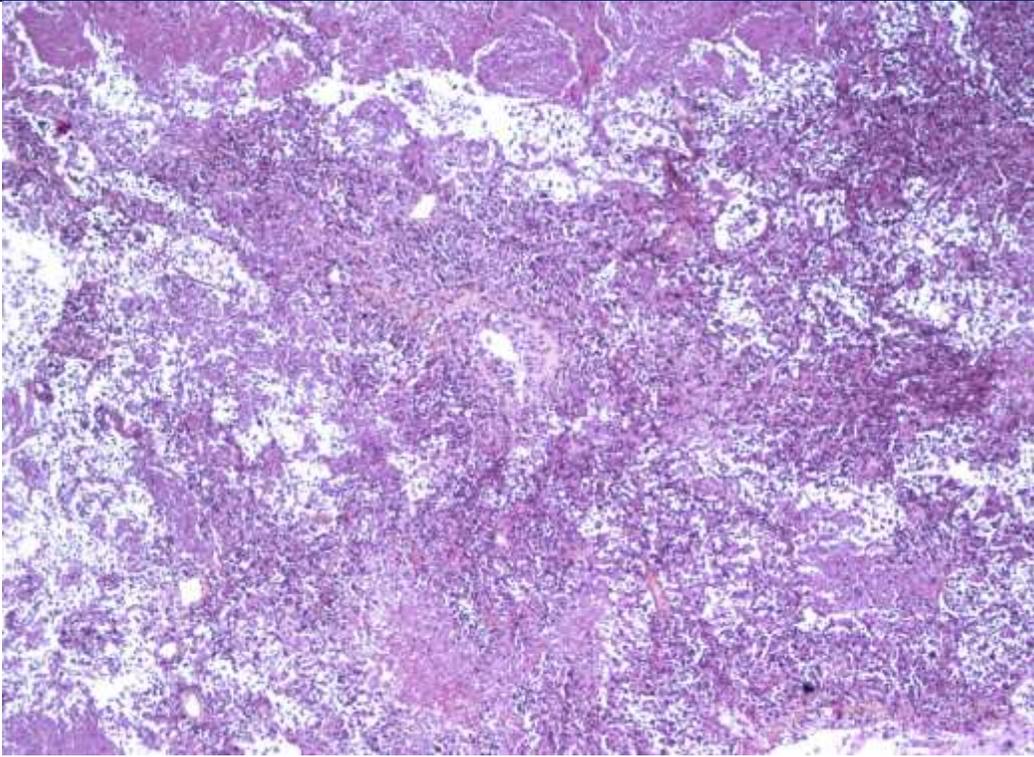
Entités	Présentation	Cellules T / NK	Phénotype cytotoxique	EBV	Evolutivité
Lymphome T/NK extra-ganglionnaire de type nasal	aéro-digestive, cutanée, testicule, intestinale,...	NK (>>T γ δ >T α β)	activé	positif	aggressive
Lymphome T associé à une entéropathie (EATL)	intestinal	T α β (>>T γ δ)	activé	négatif	aggressive
MEITL (EATL type II)*	intestinal	T γ δ (>T α β)	activé	négatif	aggressive
Lymphoprolifération indolente du tube digestif*	tube digestif	T α β	non activé	négatif	indolente
Lymphome T hépatosplénique (HSTL)	rate, foie, moelle	T γ δ (>T α β)	non activé	négatif	aggressive
leucémie à grands lymphocytes granuleux (LGL)	leucémique disséminée, rate, moelle	T α β (>> T γ δ)	activé	négatif	indolente
*Nouvelles entités OMS 2016					

Lymphome T/NK extra-ganglionnaire de type nasal (nasal et extra-nasal)

- Localisation nasale et extra-nasale (voies aéro-digestives, poumon, peau, testicules)
- Rares, 10 % des LNHT
- Atteinte masculine prédominante
- Atteinte préférentielle des populations asiatiques, d'Amérique centrale et du sud
- **Association à l'EBV**
- COO : Cellules NK, mais 30% cellules $T\gamma\delta$ et $T\alpha\beta$
- Maladie agressive: survie à 5 ans < 50% nasale, < 20% extra-nasale

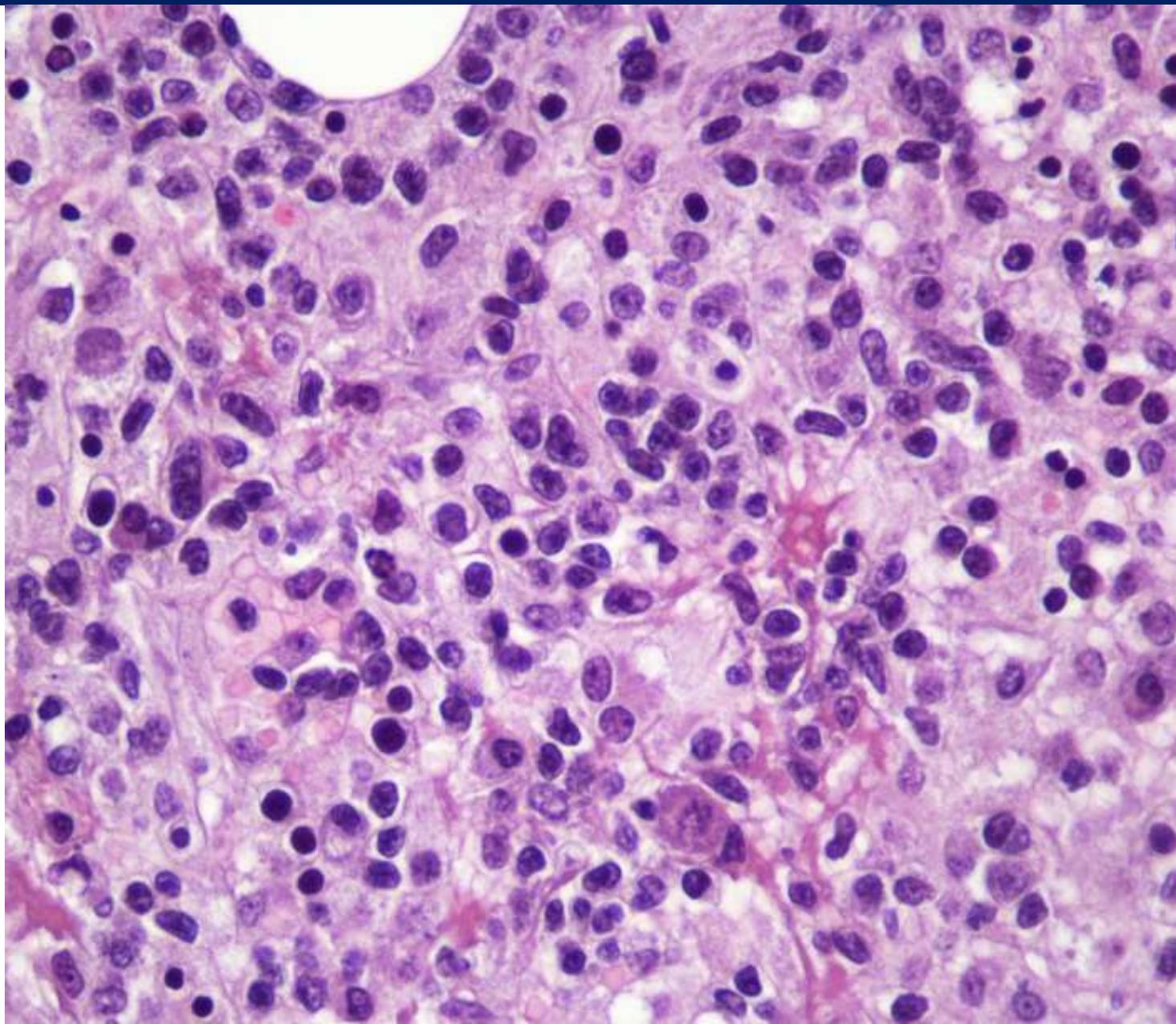
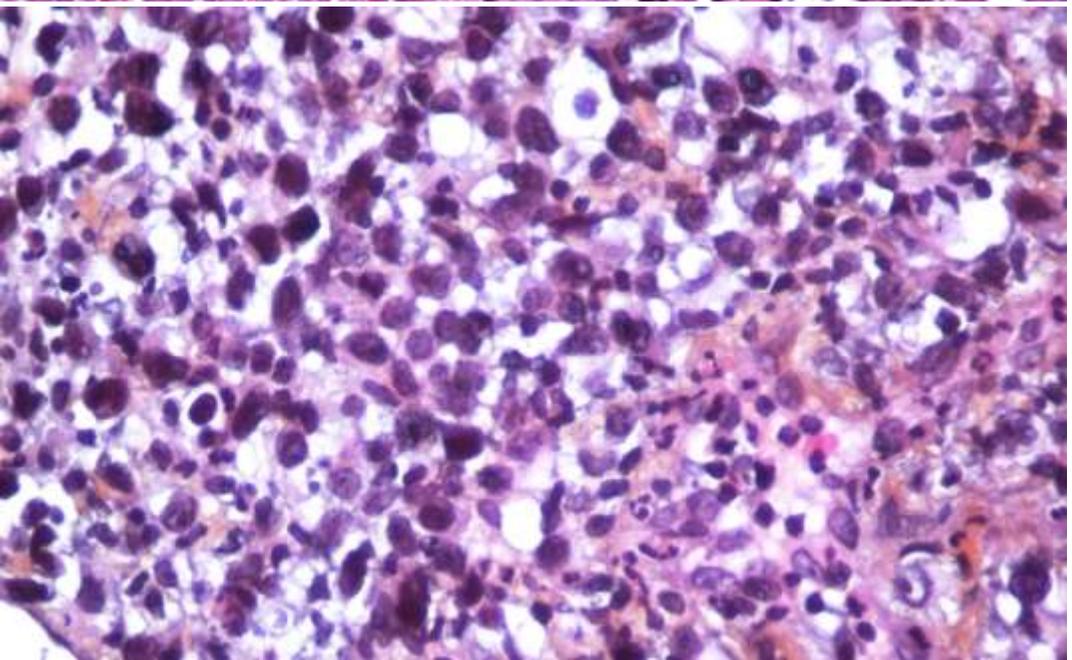
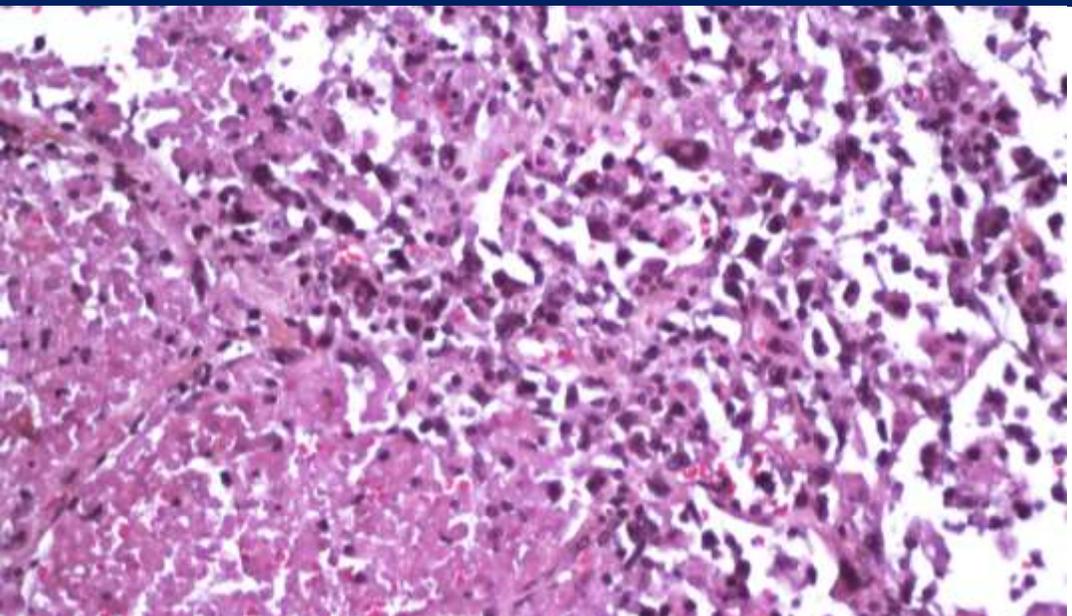


CARREFOUR PATHOLOGIE 2016:
Nécrose, angiocentrisme, angiodestruction



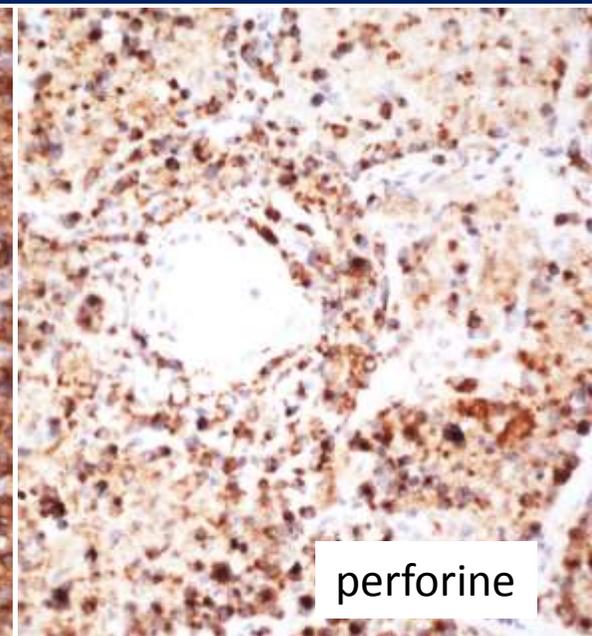
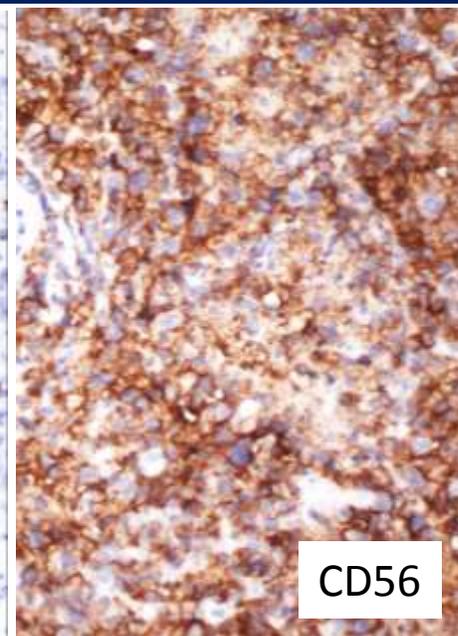
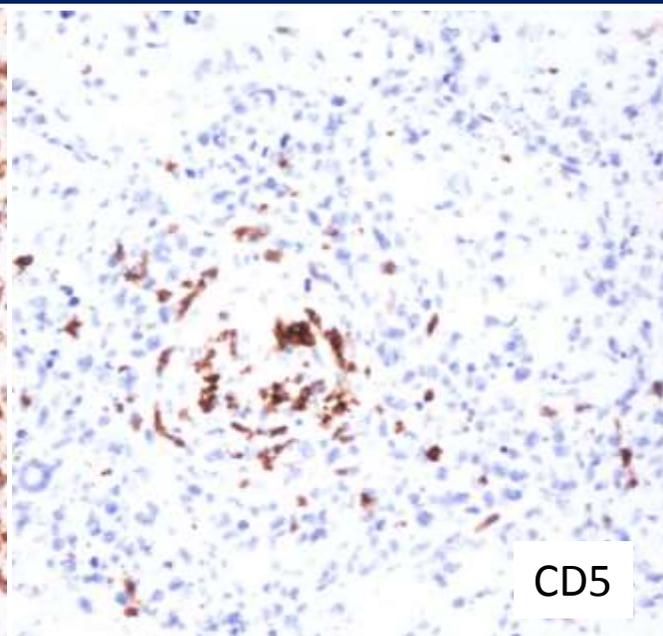
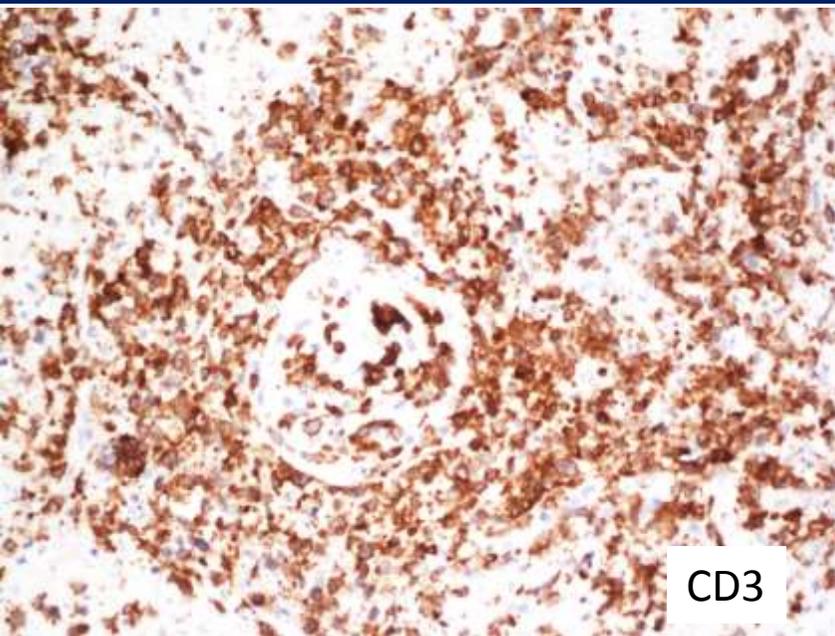
CARREFOUR PATHOLOGIE 2016:

Cytologie très variable (petites, moyennes, grandes), fond parfois polymorphe piège +++



CARREFOUR PATHOLOGIE 2016:

Phénotype CD3e+, CD2+, CD7+, CD56+, Perforine+, EBERs+, Ki67 +++/ CD5-, CD4-, CD8-



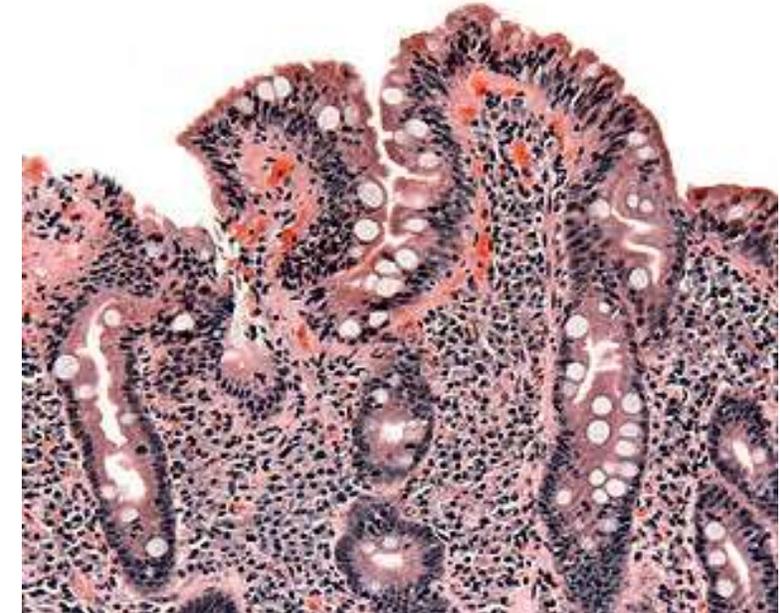
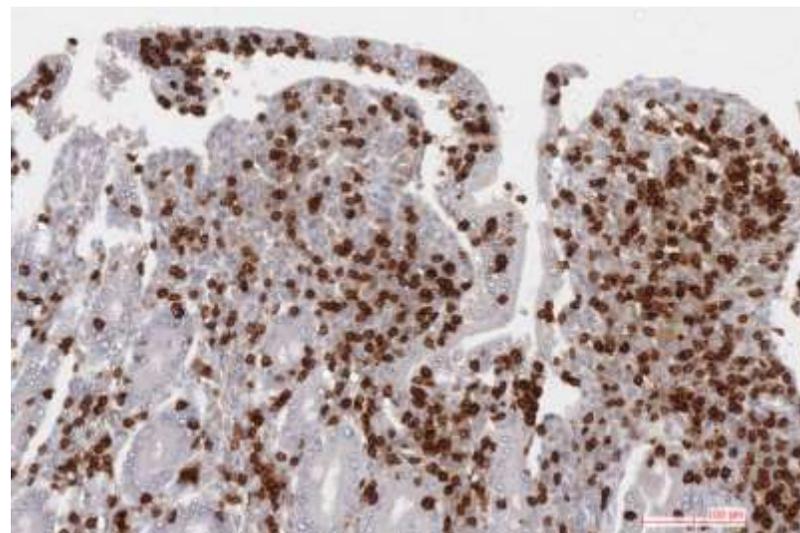
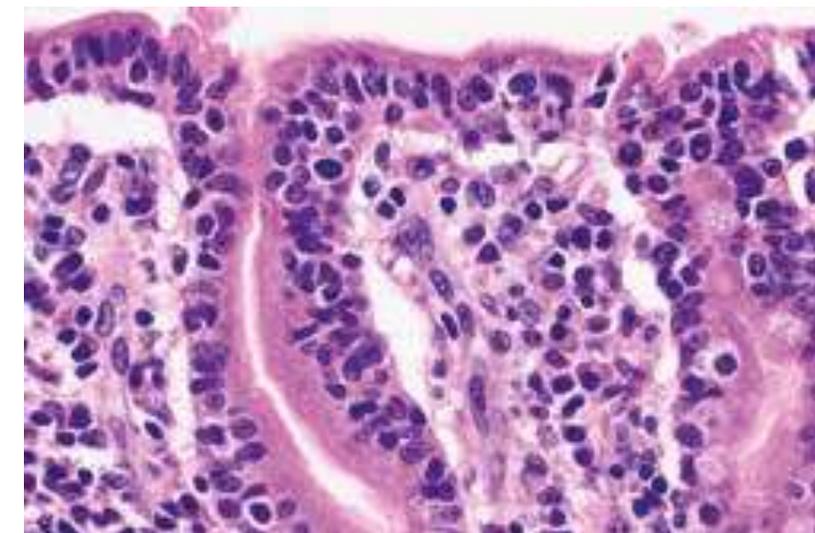
	Anomalies	Thérapie ciblée	
Lymphome NK/T	Mutations de JAK3	Inhibiteur de JAK3	Tofacitinib
	Mutations de STAT3/STAT5B	Inhibiteur de STAT3	
		Inhibiteur de JAK1 / JAK2	Ruxolitinib
Lucile Couronné et al Médecine Science, 2015, 31 : 1023-33			

CARREFOUR PATHOLOGIE 2016: Lymphome T associé à une entéropathie (EATL)

Tumeur intestinale ulcérée souvent compliquée de perforation

Entéropathie (muqueuse adjacente) caractérisée par

- Augmentation des LIE
- Atrophie villositaire
- Hyperplasie des cryptes
- Infiltrat lympho-plasmocytaire du chorion

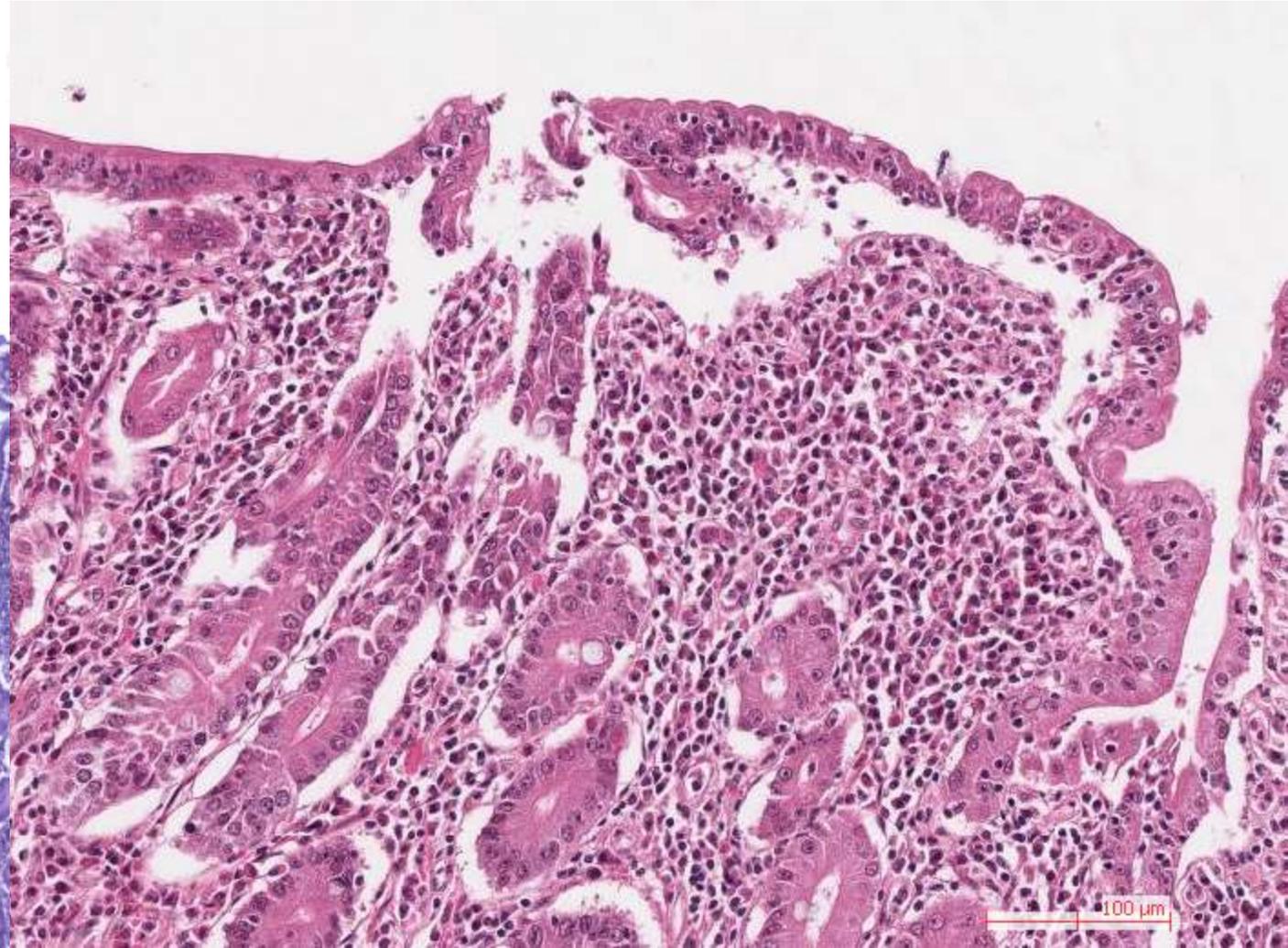
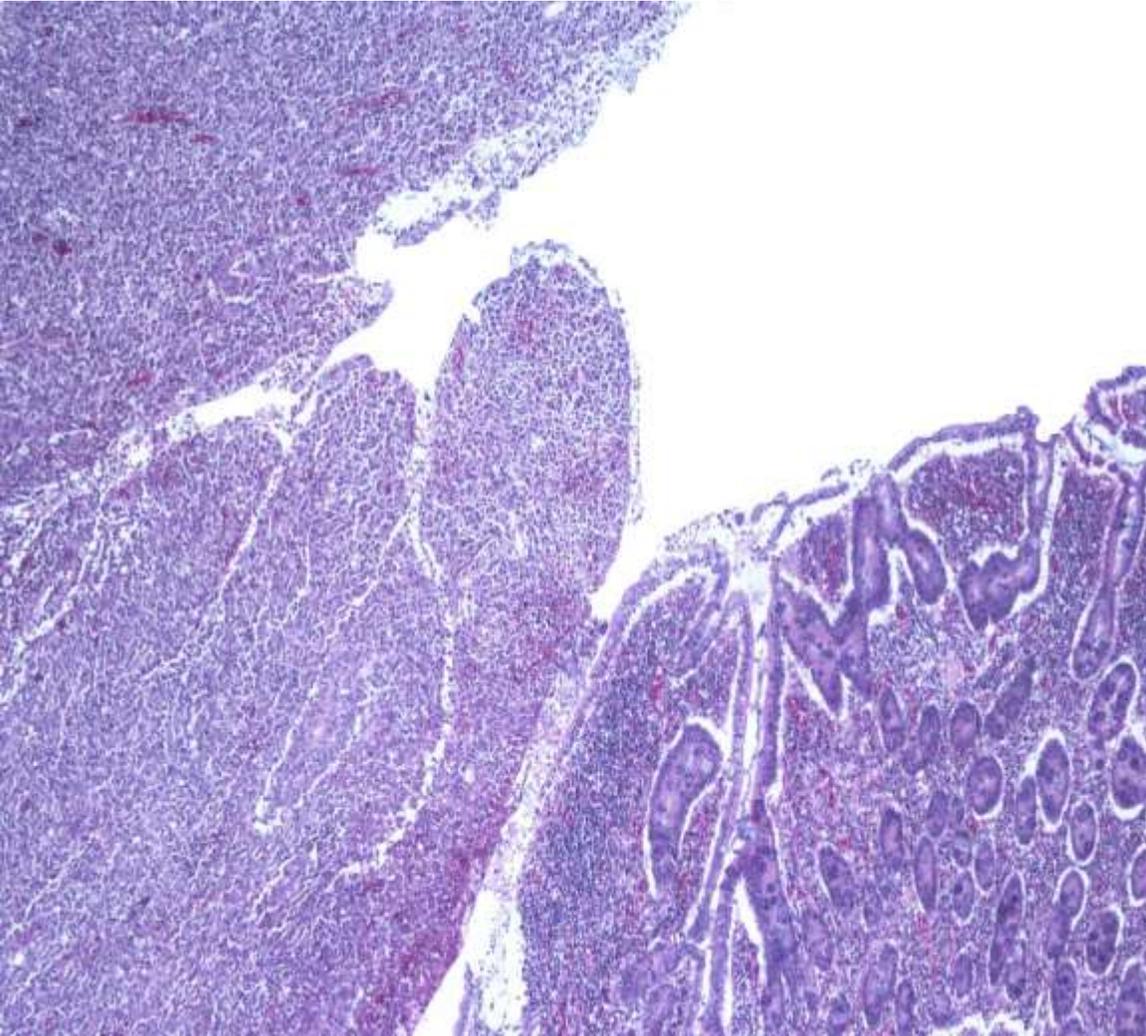


Lymphome T associé à une entéropathie (EATL)

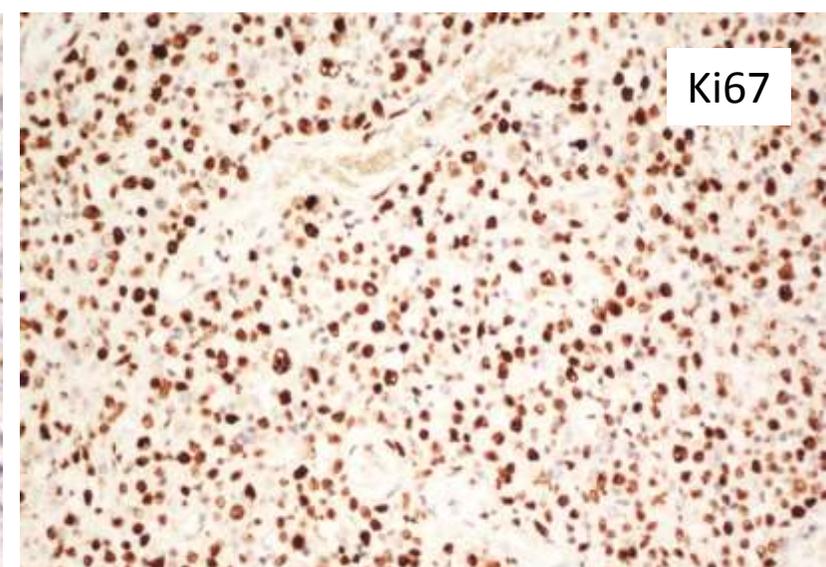
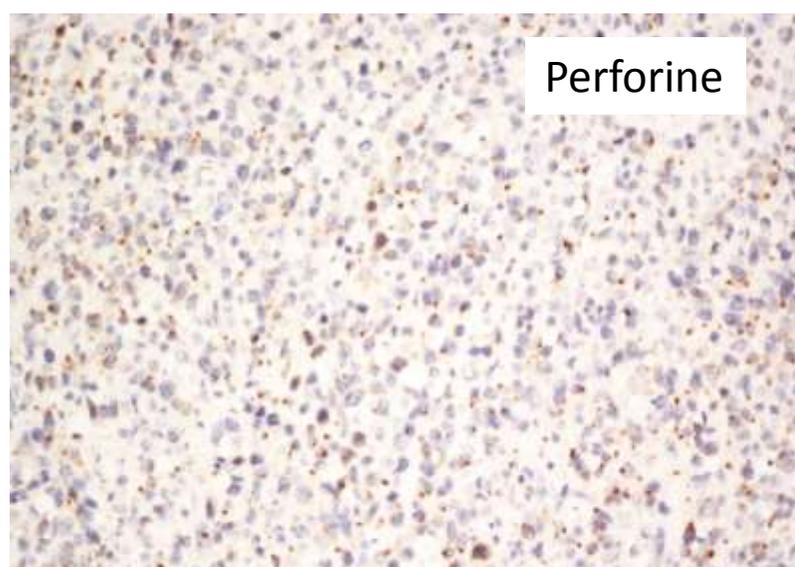
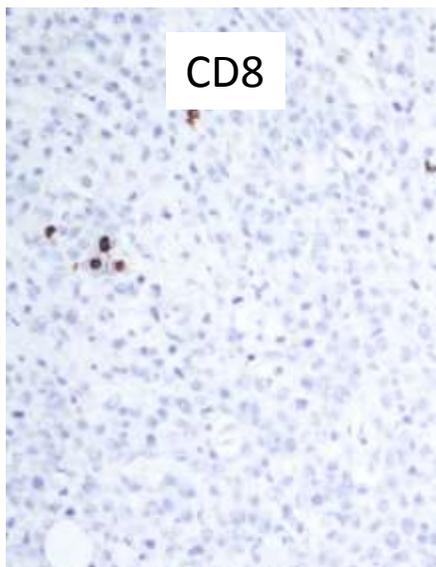
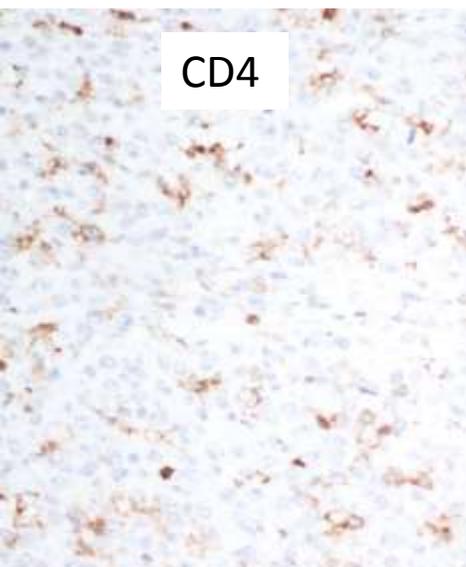
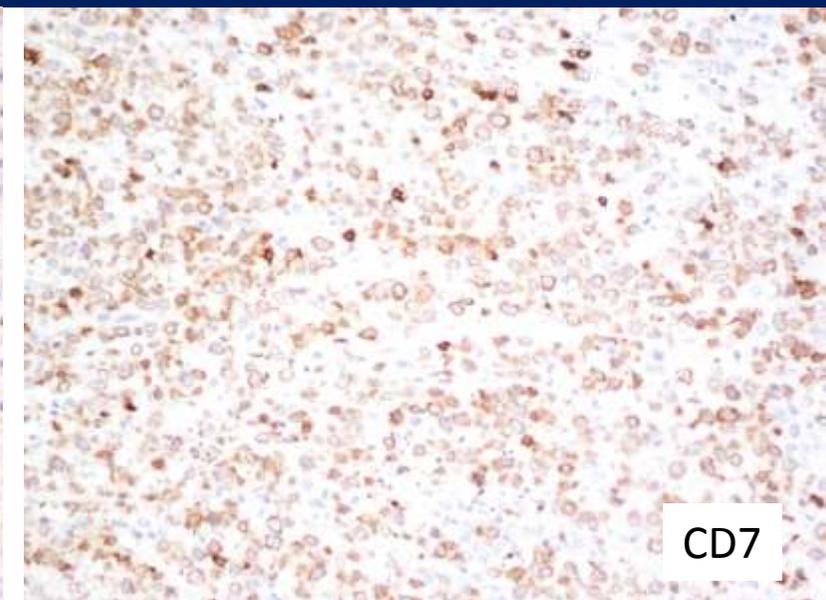
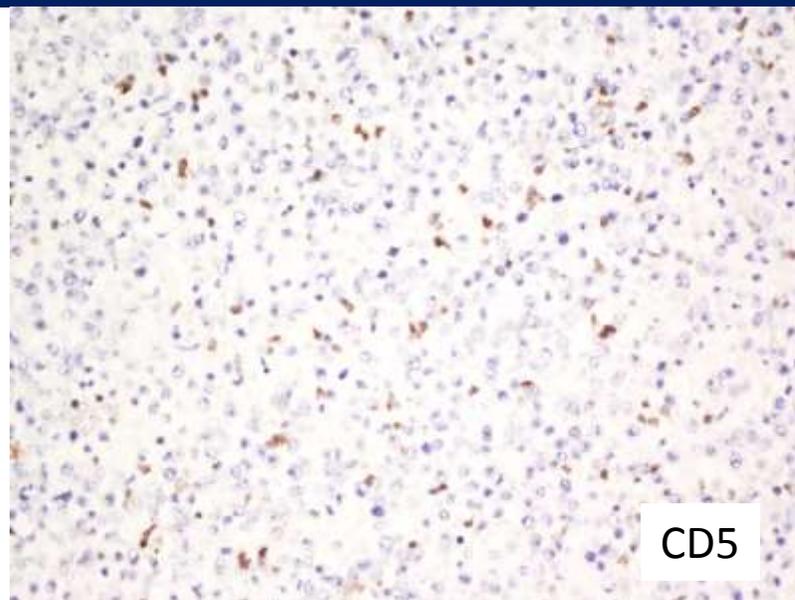
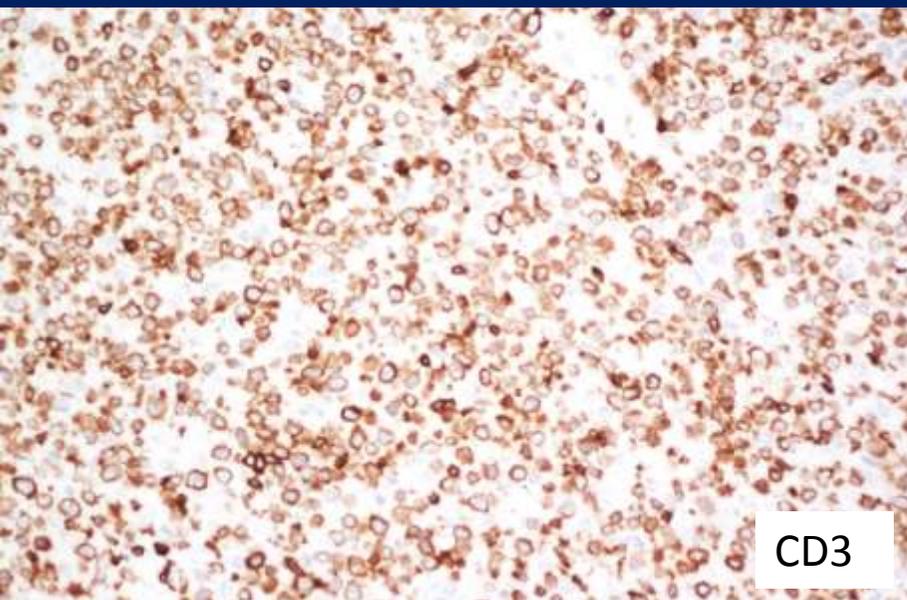
- Maladie rare (moins de 5% de l'ensemble des LNHT)
- Prévalence augmentée en Europe du Nord en parallèle à celle de la maladie coeliaque
- Terrain génétique identique à celui de la maladie coeliaque : HLA DQ2 et DQ8
- 80% localisé au tractus gastro-intestinal (jéjunum et iléon) et 20% extra-intestinale
- Atteinte masculine prédominante (3H/F), âge médian 50 ans (20-80 ans)
- 50% révèle une entéropathie , 50% complique une entéropathie connue (intervalle moyen 11 ans)
- Maladie agressive: survie à 1 an 39%, survie à 5 ans < 20%

Lymphome T associé à une entéropathie (EATL)

- Masse tumorale, ulcérée, prolifération moyennes et grandes cellules
- Histiocytes et PNE en proportion variable
- Importance de l'analyse de la muqueuse adjacente



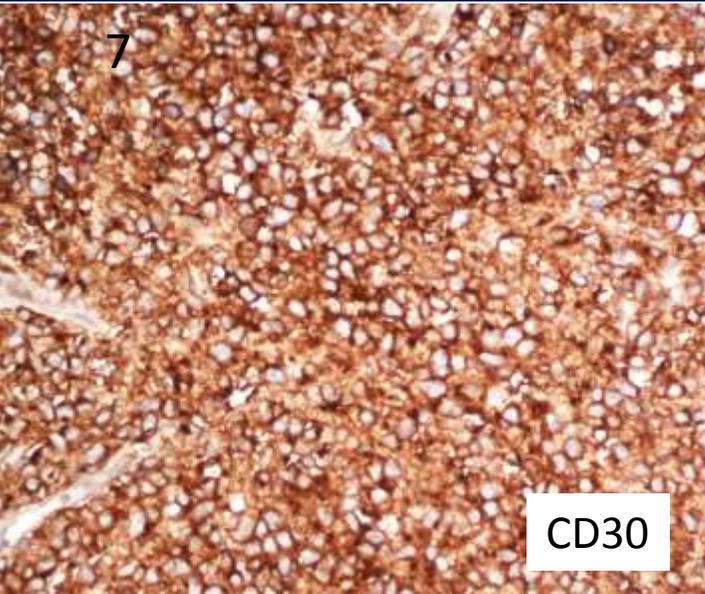
CARREFOUR PATHOLOGIE 2016: Lymphome T associé à une entéropathie (EATL)



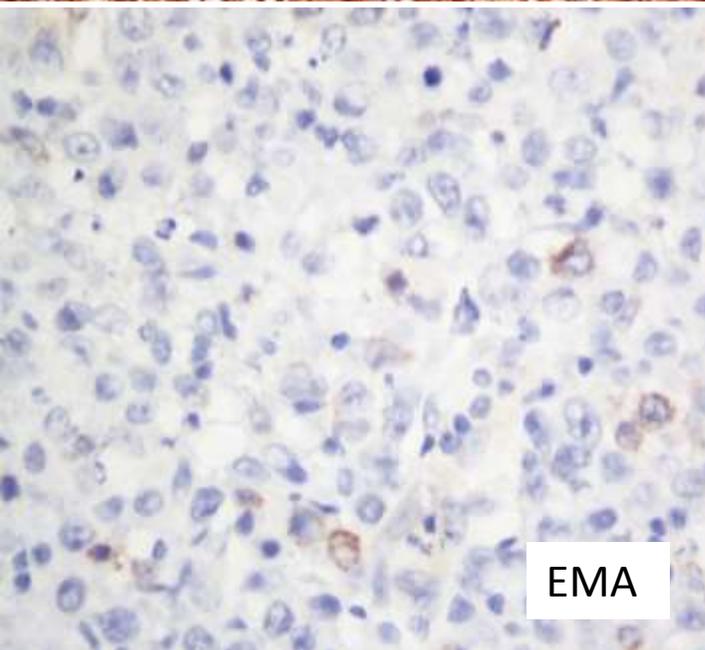
CD3+, CD7+, cytotoxicité+, CD103 +/-, Ki67+++ , βF1 +/-

CD4-, CD8-, CD5-, CD56-, EBV- (EBERs)

Lymphome T associé à une entéropathie (EATL) : pièges diagnostiques

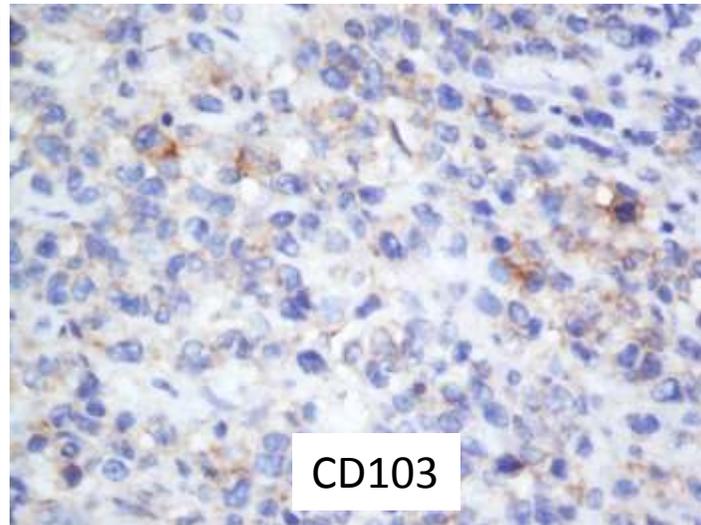


CD30

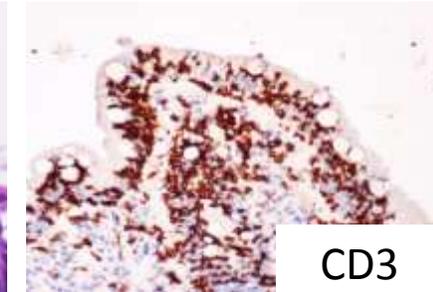
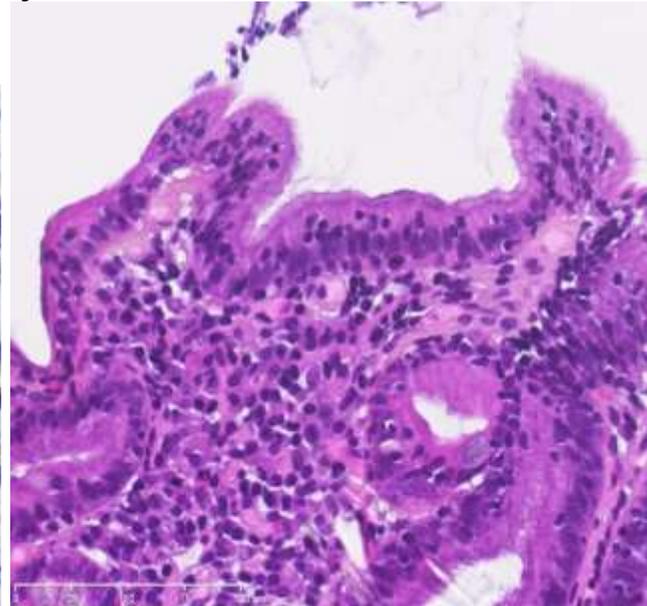


EMA

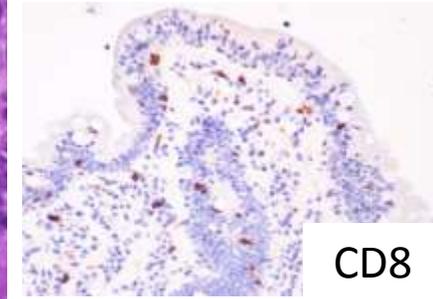
- Éliminer lymphome NK/T extra-ganglionnaire de type nasal
 - Vérifier négativité de l'EBV (EBERs)
 - Négativité du CD56
- Éliminer lymphome T NOS CD30+/lymphome anaplasique ALK négatif
 - Importance du contexte clinique
 - Analyse de la muqueuse adjacente
 - Vérifier le CD103



CD103



CD3



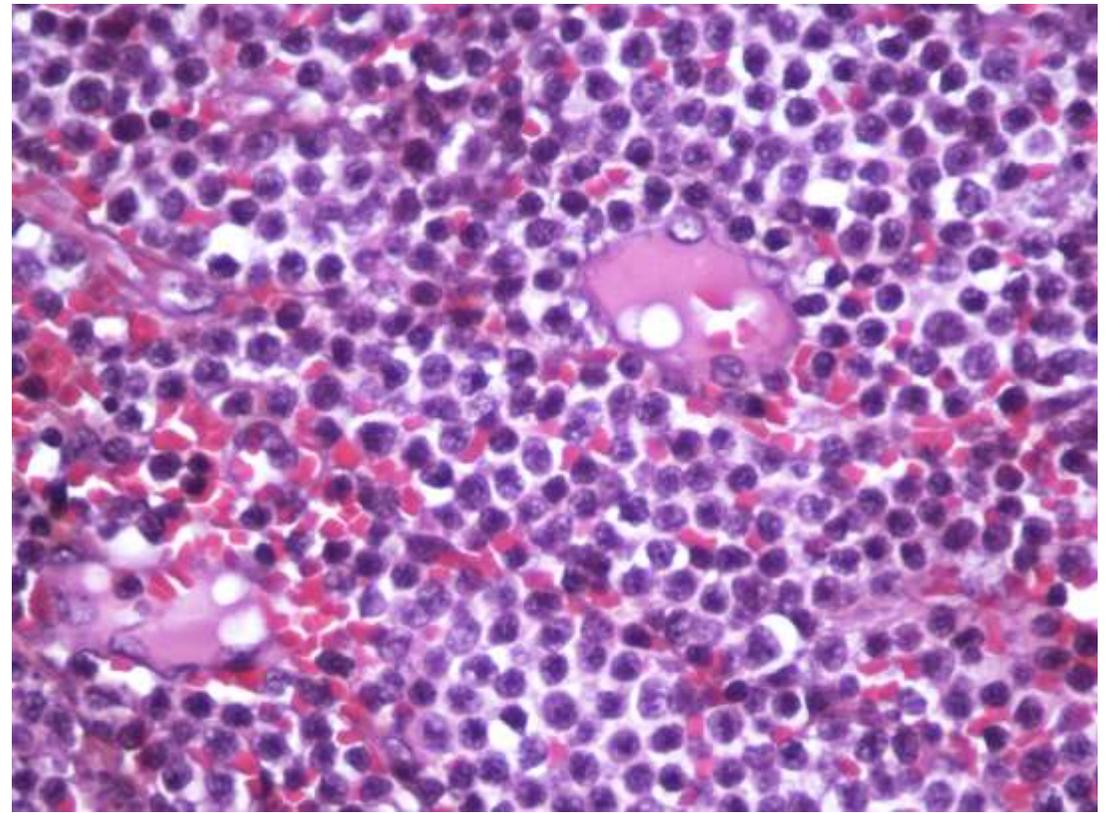
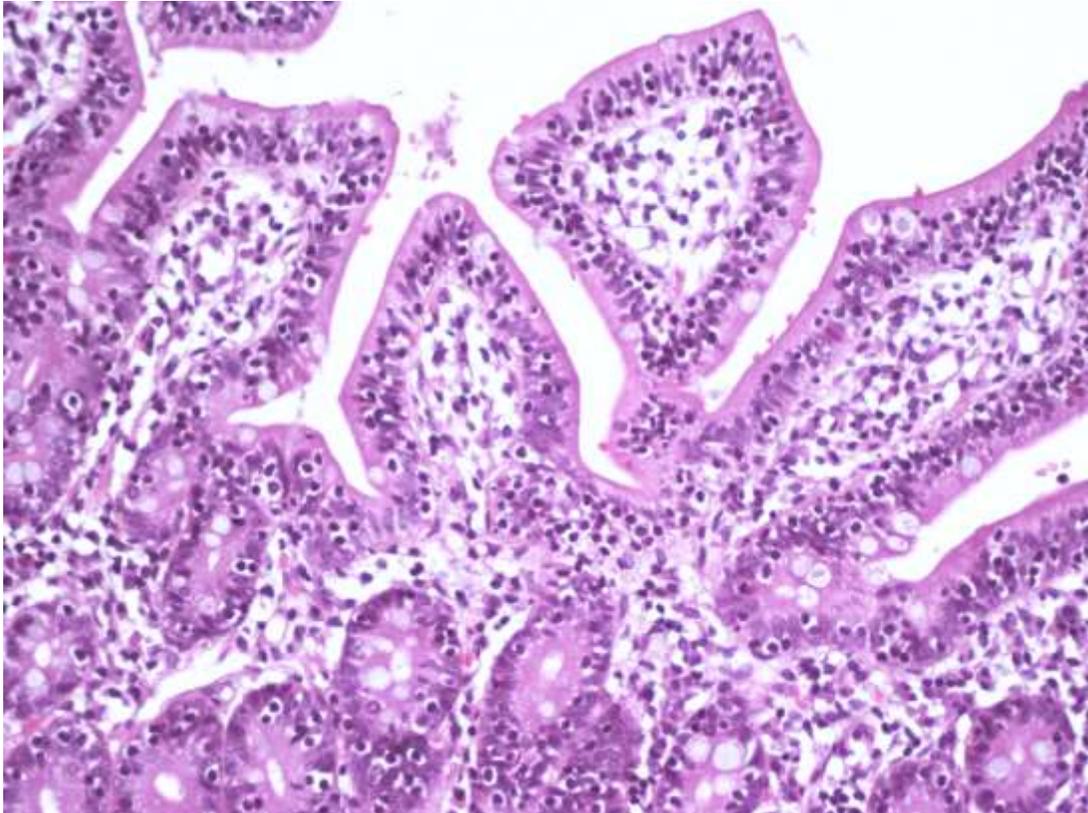
CD8

EATL	Expression de CD30	Anticorps monoclonal antiCD30	Brentuximab
	Surexpression de l'IL15		Inhibiteur d'IL15

CARREFOUR PATHOLOGIE 2016:

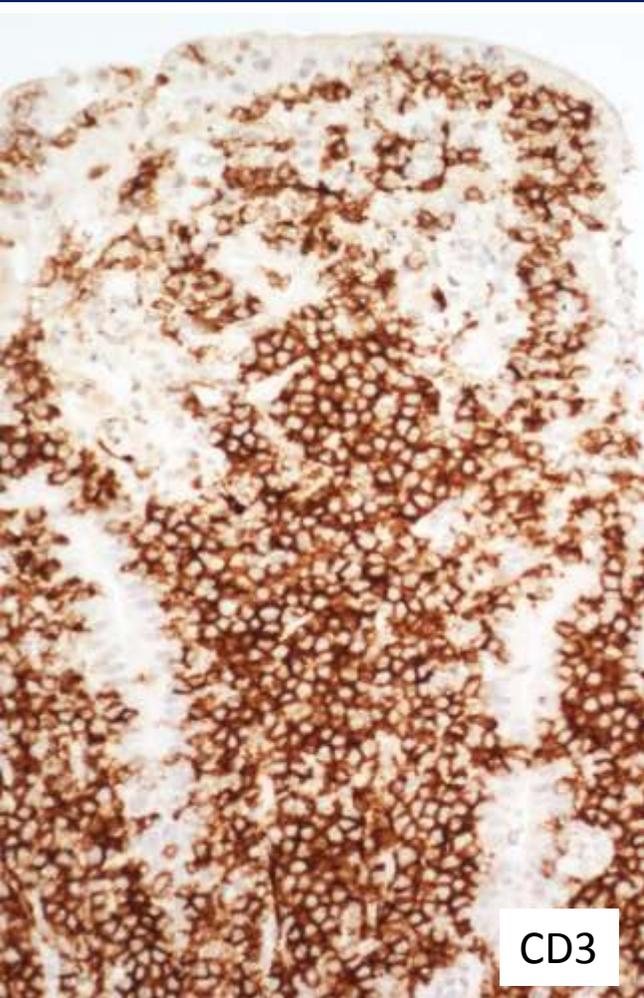
MEITL : Monomorphic epitheliotropic intestinal T-cell lymphoma OMS 2016 (EATL II OMS 2008)
Lymphome T intestinal monomorphe épithéliotrope

- Affecte des adultes plus âgés (70 ans), Asie++ mais toutes races (race blanche 10 à 20% des EATL)
- Pas d'association à la maladie coeliaque
- Perforation intestinale, ulcérations
- Dissémination rapide à l'épiploon, péritoine, anses grêles satellites et ganglions régionaux
- Maladie agressive avec un taux de 100% de mortalité dans l'année

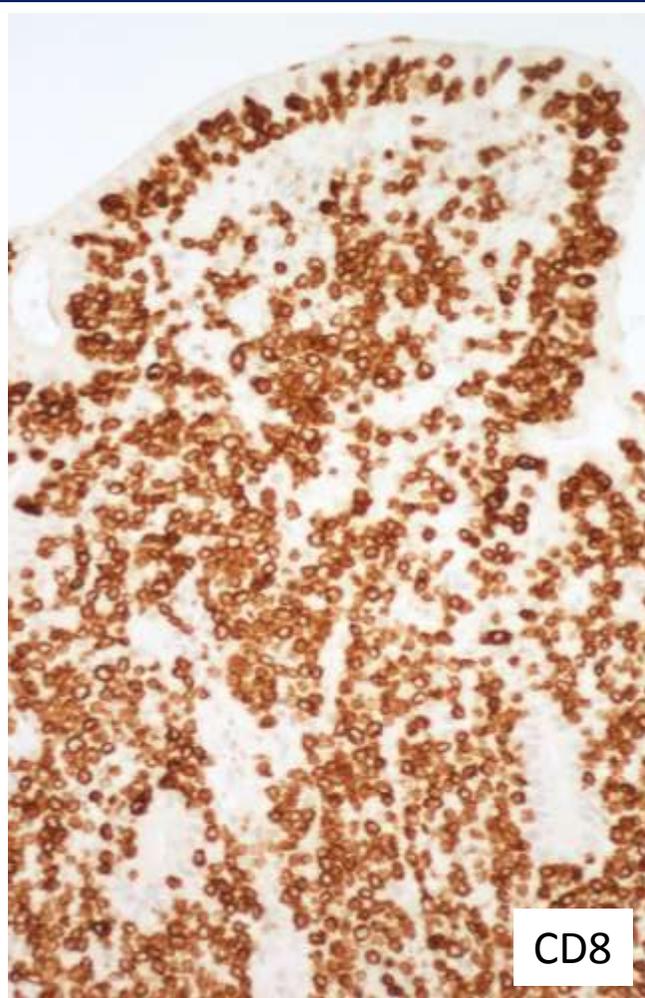


CARREFOUR PATHOLOGIE 2016:

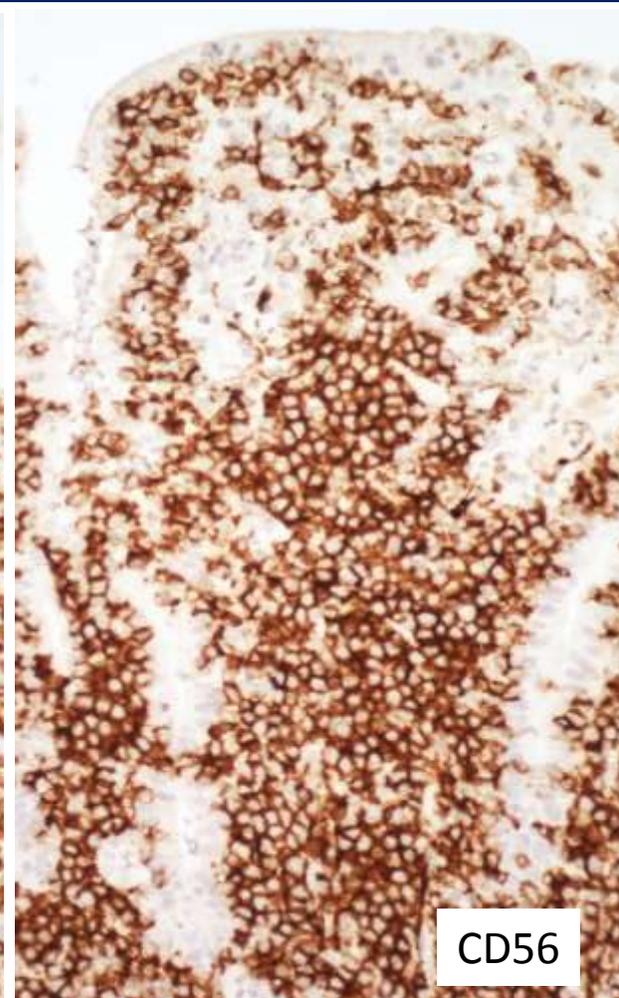
MEITL : Monomorphic epitheliotropic intestinal T-cell lymphoma OMS 2016 (EATL II OMS 2008)
Lymphome T intestinal monomorphe épithéliotrope



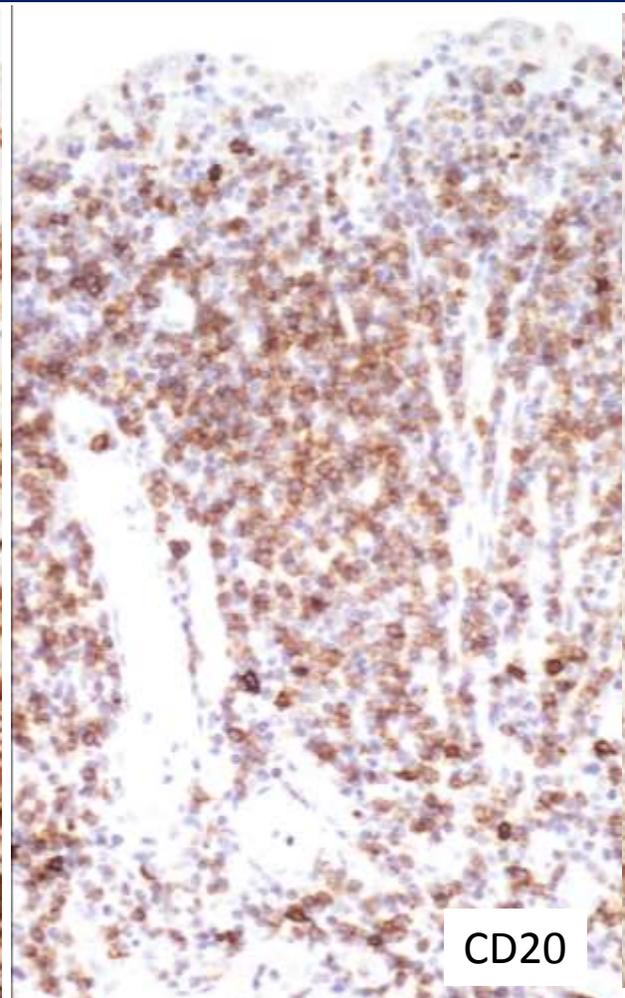
CD3



CD8



CD56

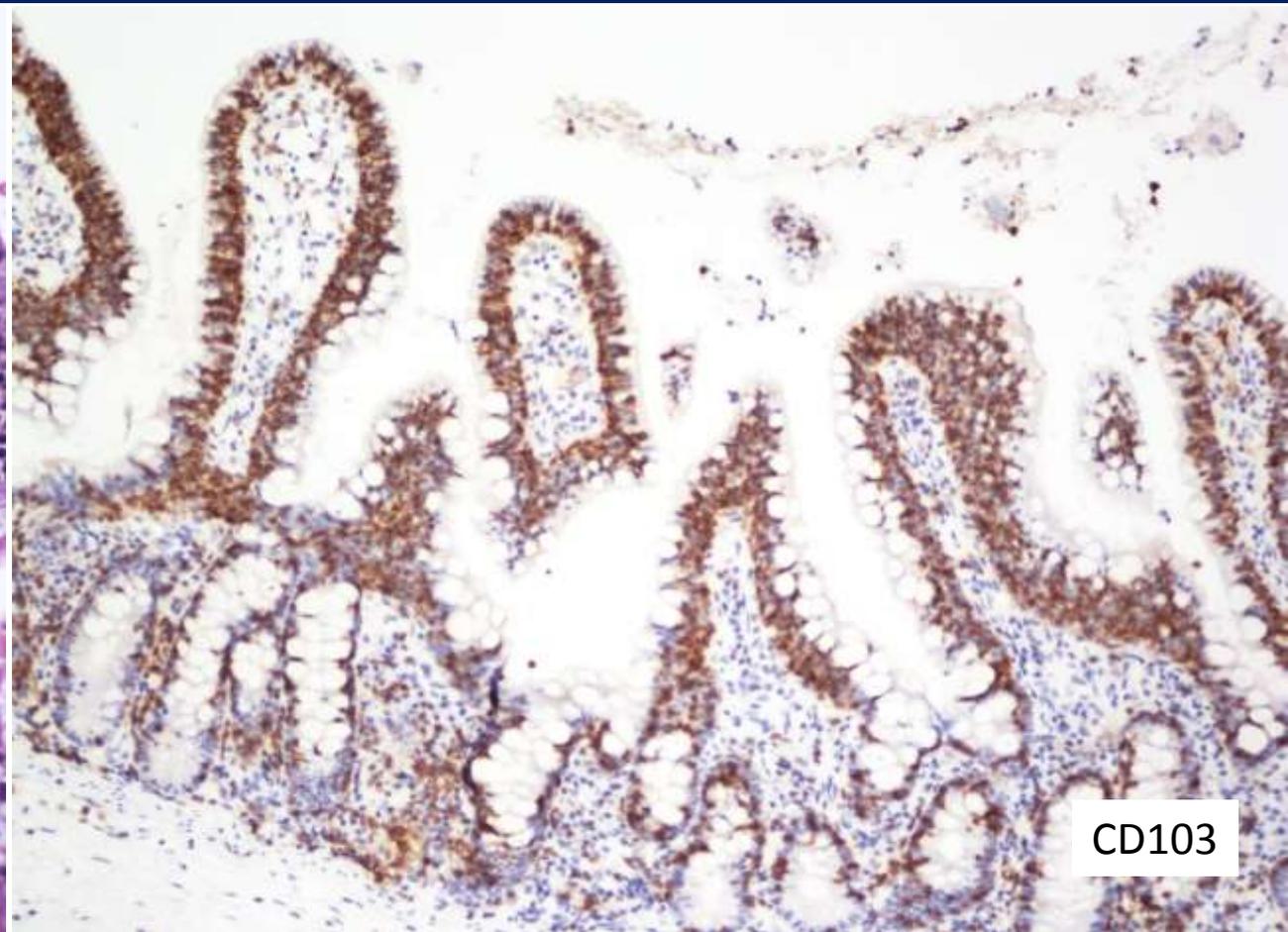
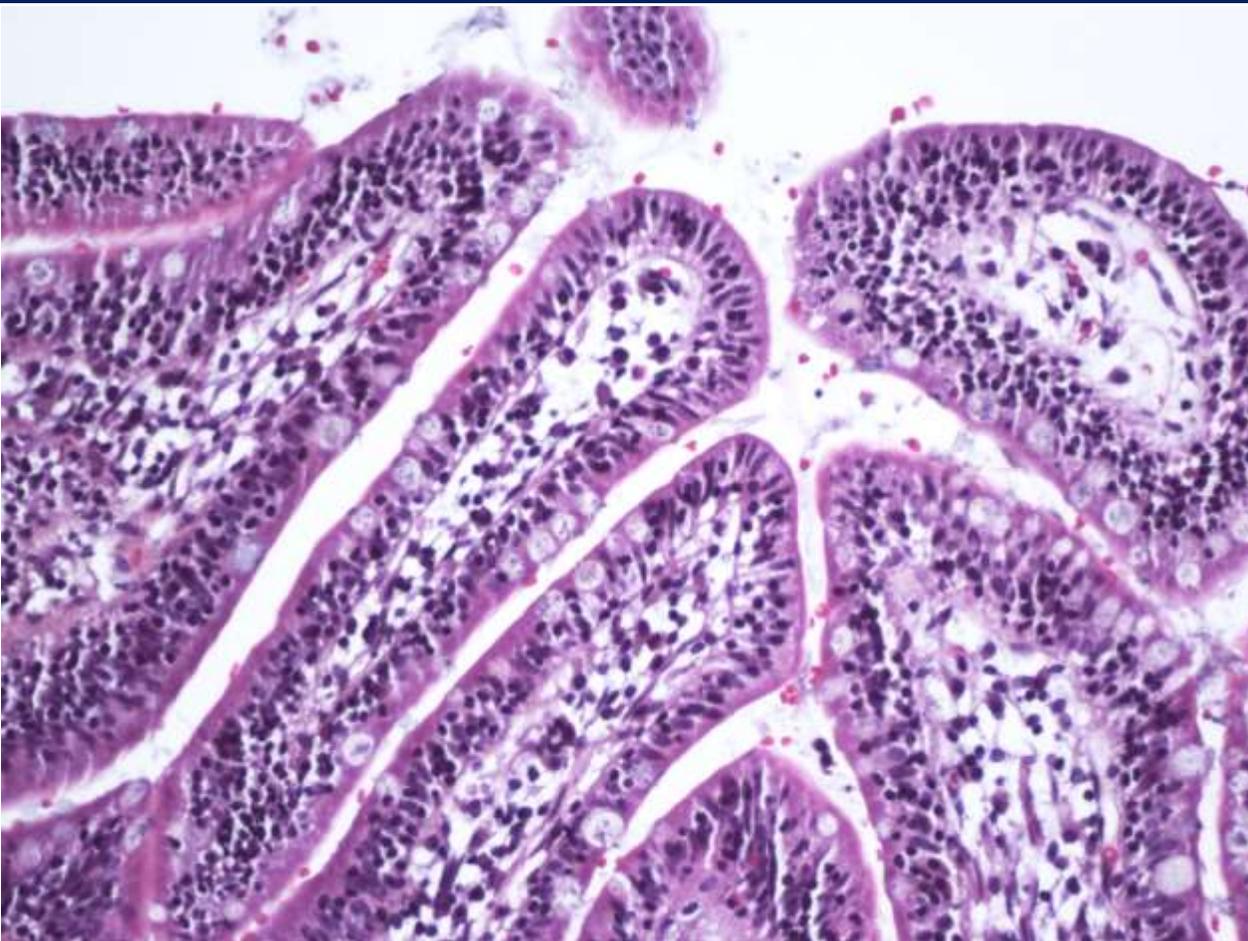


CD20

MEITL (EATL de type II)	Mutation de STAT5B	Inhibiteur de JAK1 / JAK2	Ruxolitinib
	Mutation SETD2		

CARREFOUR PATHOLOGIE 2016:

MEITL : Monomorphic epitheliotropic intestinal T-cell lymphoma OMS 2016 (EATL II OMS 2008)
Lymphome T intestinal monomorphe épithéliotrope



- Phénotype des LIE à distance de la lésion est variable souvent différent du lymphome: expression variable du CD8+/- et/ou du CD56+/-

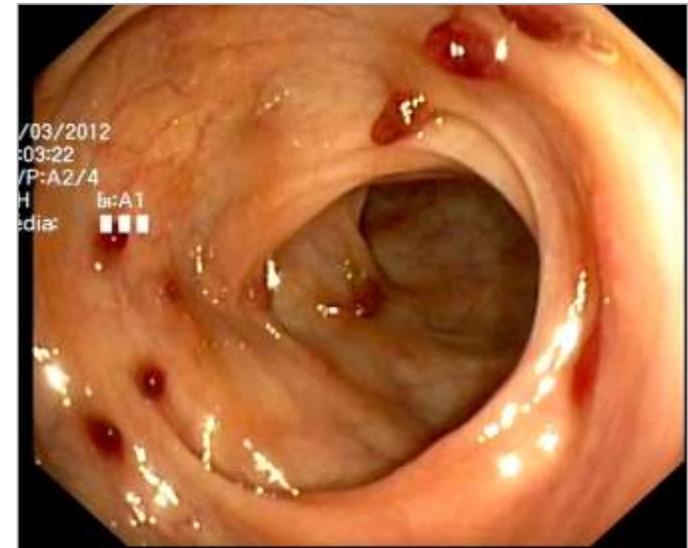
blood

Prepublished online September 5, 2013;
doi:10.1182/blood-2013-07-512830

Indolent T-cell lymphoproliferative disease of the gastrointestinal tract

Anamarija M. Perry, Roger A. Warnke, Qinglong Hu, Philippe Gaulard, Christiane Copie-Bergman, Serhan Alkan, Huan-You Wang, Jason X. Cheng, Chris M. Bacon, Jan Delabie, Erik Ranheim, Can Kucuk, XiaoZhou Hu, Dennis D. Weisenburger, Elaine S. Jaffe and Wing C. Chan

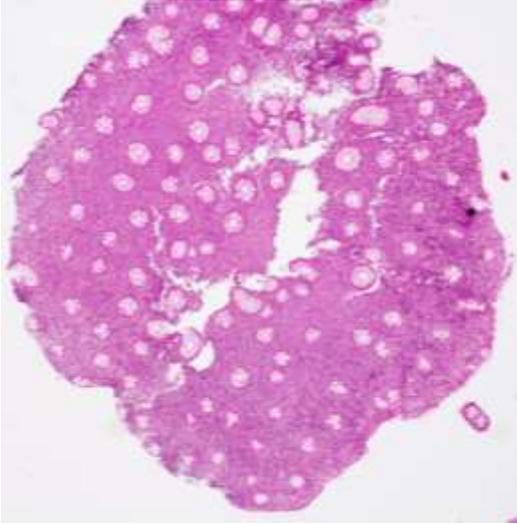
- Age médian 48 ans (15-77)
- 6H/4F
- Diarrhées, douleurs abdominales, vomissements, intolérance alimentaire
- Absence d'association à la maladie caeliaque
- Antécédents de maladie de Crohn et de maladie inflammatoire du TD
- Atteinte de l'ensemble du TD (intestin et colon les + fréquent)
- Evolution indolente
- (watch & wait): suivi médian de 38 mois, Absence de progression



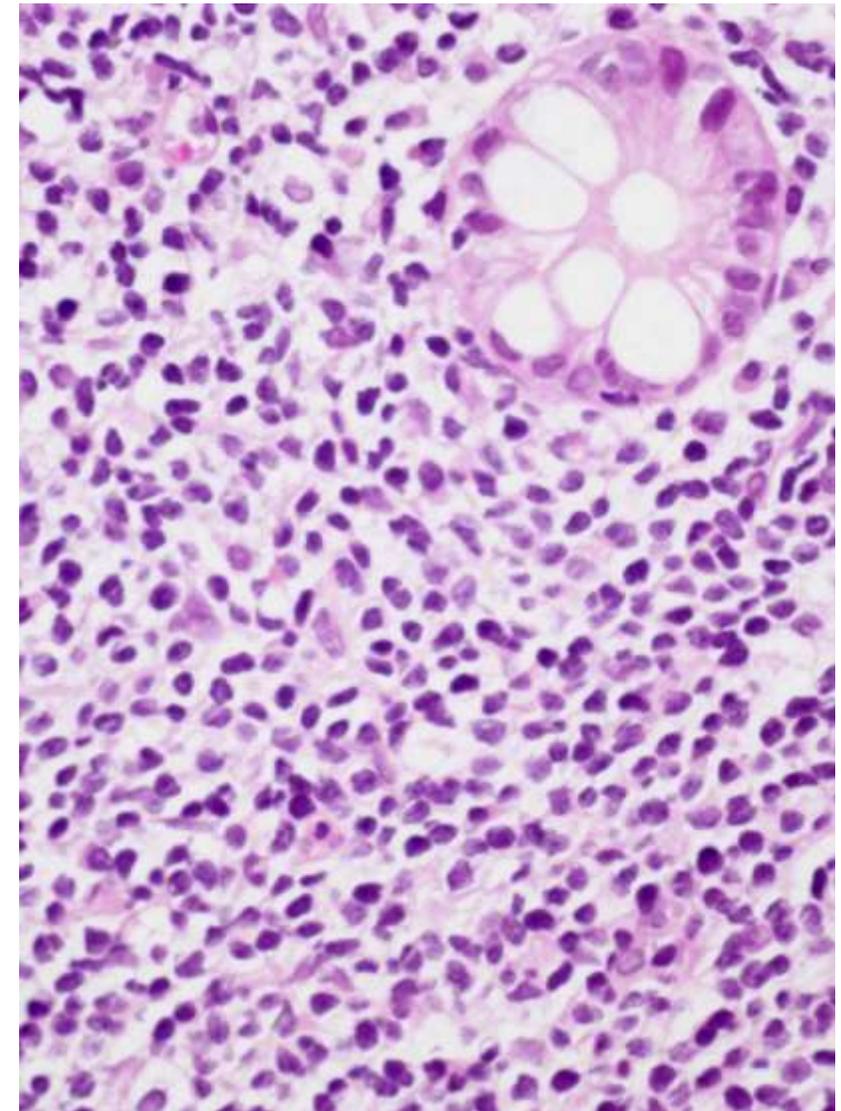
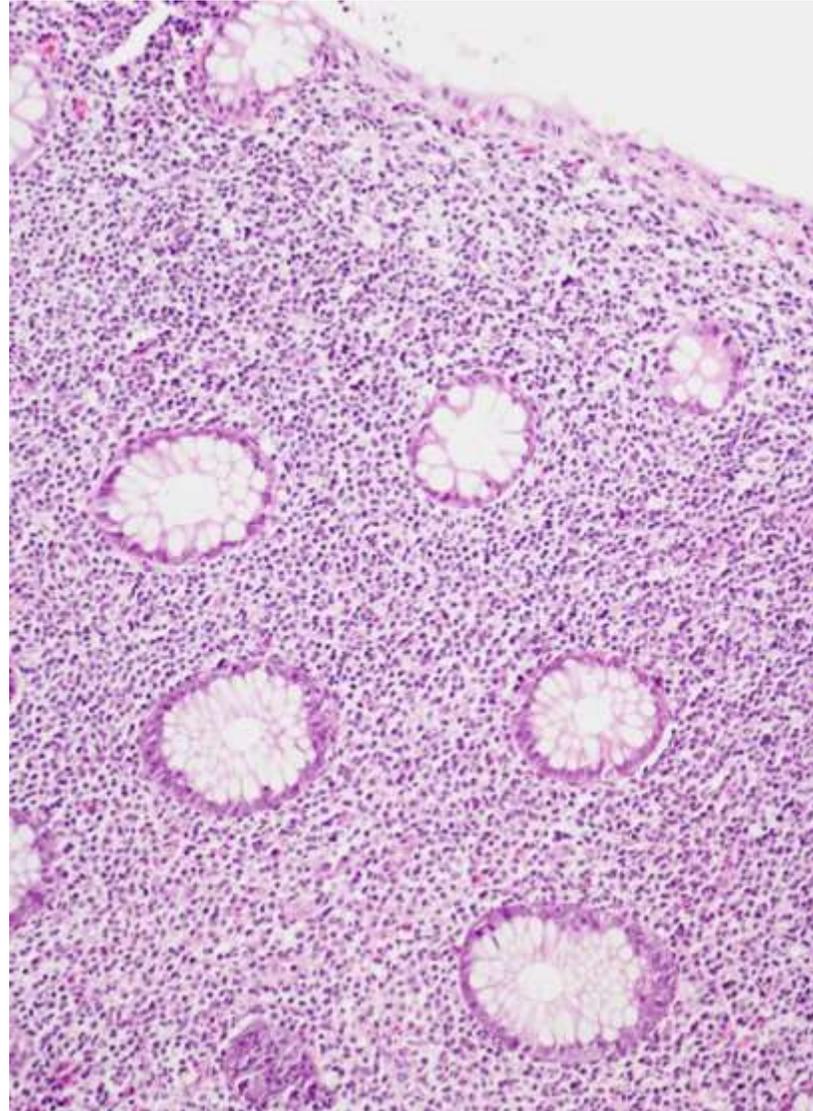
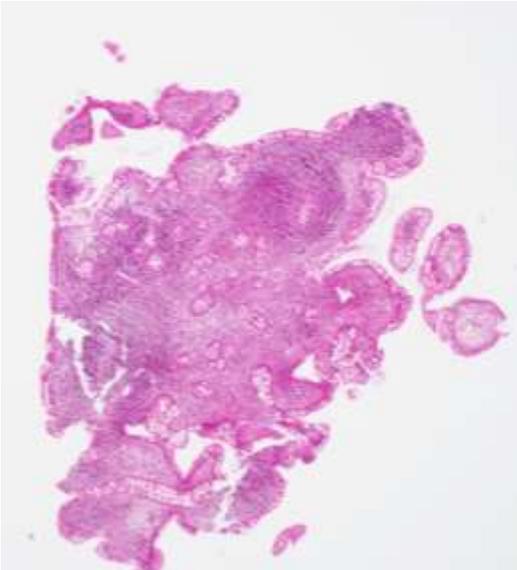
CARREFOUR PATHOLOGIE 2016: Lymphoprolifération T indolente du tube digestif

- Remerciements au Pr Christiane Copie-Bergman: présentation EAHP 2012 Lisbonne

Colon



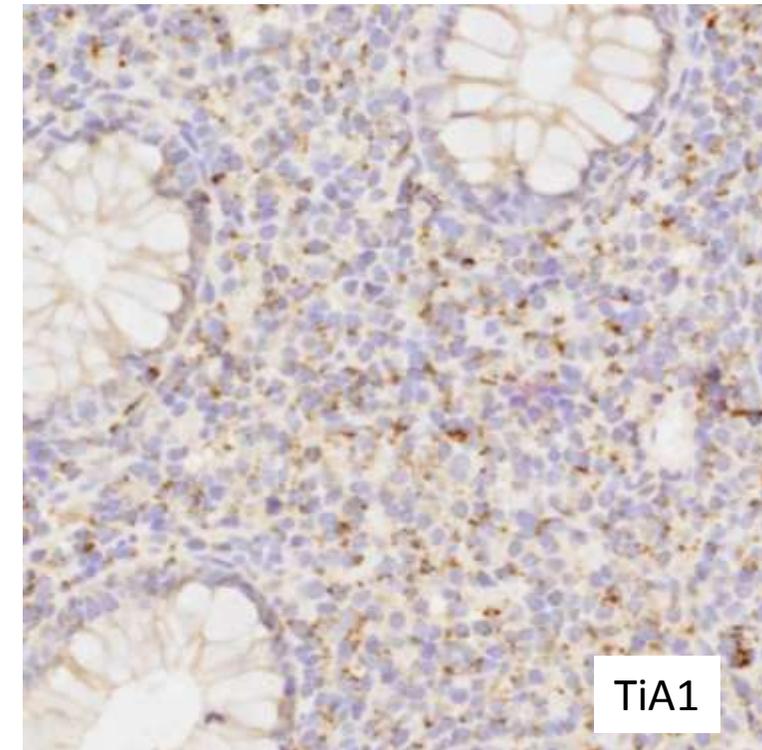
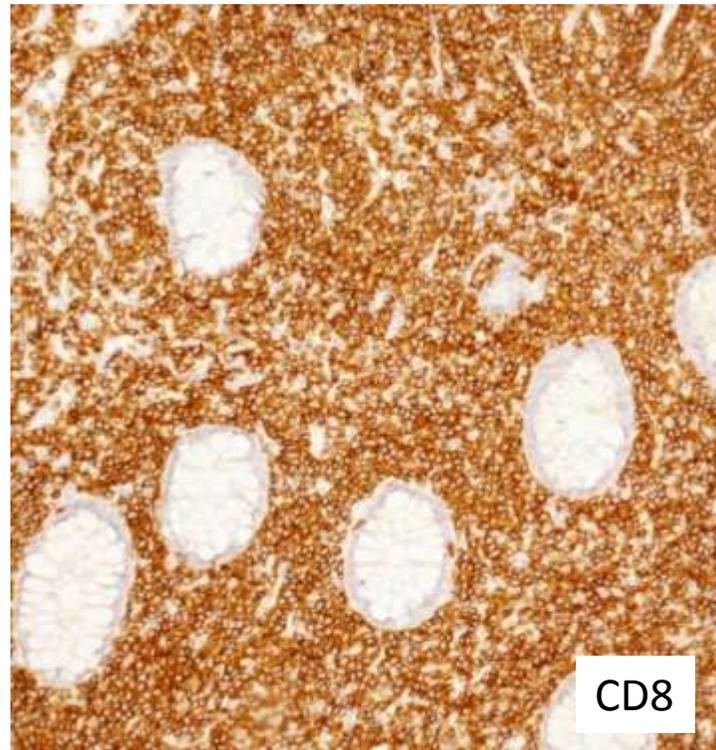
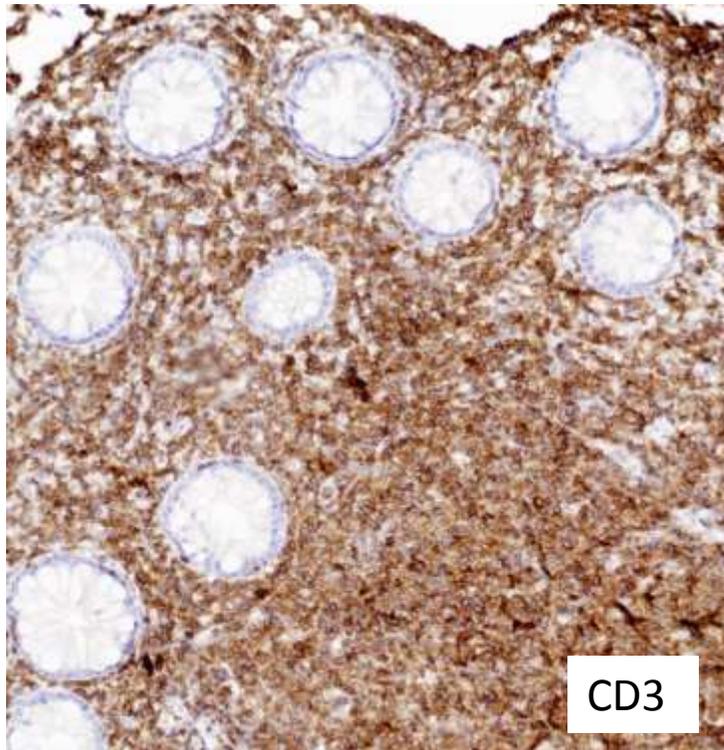
Iléon



CARREFOUR PATHOLOGIE 2016:

Lymphoprolifération T indolente du tube digestif

- Remerciements au Pr Christiane Copie-Bergman: présentation EAHP 2012 Lisbonne



- CD2+, CD3+, CD5+, CD7+, CD8+, TiA1+, CD4-, CD56-, CD30-
- Rares cas CD4+, CD4-/CD8-
- **Ki67 <10%**
- EBV (EBERs) négatif
- Réarrangement monoclonal TCR

	EATL	MEITL (EATL type II) (nouvelle entité OMS 2016)	LT indolente TD
Epidémiologie	Europe du Nord 50 ans	Asiatique, hispanique 70 ans	Rares ++++ 48 ans
Association MC	Présente HLA DQ2 et DQ8	Absente	Absente
Histologie	Pléomorphe, grandes cellules, éosinophiles et histiocytes, nécrose et épithéliotropisme	Monomorphe, cellules petite à moyenne, épithéliotropisme, pas de nécrose (excepté ulcération)	Petites cellules Absence signes liés aux m. inflammatoires TD <ul style="list-style-type: none"> • Abscès cryptiques • Plasmocytose • Fibrose sous muqueuse • Hypertrophie m mucosae • Hyperplasie c. Paneth
Muqueuse à distance	Atrophie villositaire, hyperplasie cryptique, LIE+	LIE (focale ou extensive)	Pas d'atrophie, pas de LIE

	EATL	MEITL (EATL type II) (nouvelle entité OMS 2016)	LT indolente TD
Phénotype	CD3+, CD5-, CD7+, CD4- , CD8-/+ , CD56- Tia1+, GrzB+, Perforine+ CD103+ CD30+/- , EBV(EBERs)- Ki67+++ T $\alpha\beta$ >> $\gamma\delta$	CD3+, CD5-, CD4-, CD8+ , CD56+ , Tia1+, GrzB+, perforine+ CD30- EBV(EBERs)- ki67++ T $\gamma\delta$ > $\alpha\beta$	CD3+, CD8+, CD5+ CD56- Tia1+ , GrzB-, Perforine- CD30- EBV (EBERs)- Ki67 faible T $\alpha\beta$
Phénotype LEI	CD5-, CD8- identique au phénotype du LNH	CD5- CD56+/-, CD8+/- concordant ou discordant avec le LNH	
Anomalies chromosomiques	+9q31-qter ou -16q12 Fréquent 1q32-q41 et +5q34-q35	+9q31-qter ou -16q12 Fréquent +8q24 (MYC amplification) Mutations récurrentes de SETD2, STAT5B	

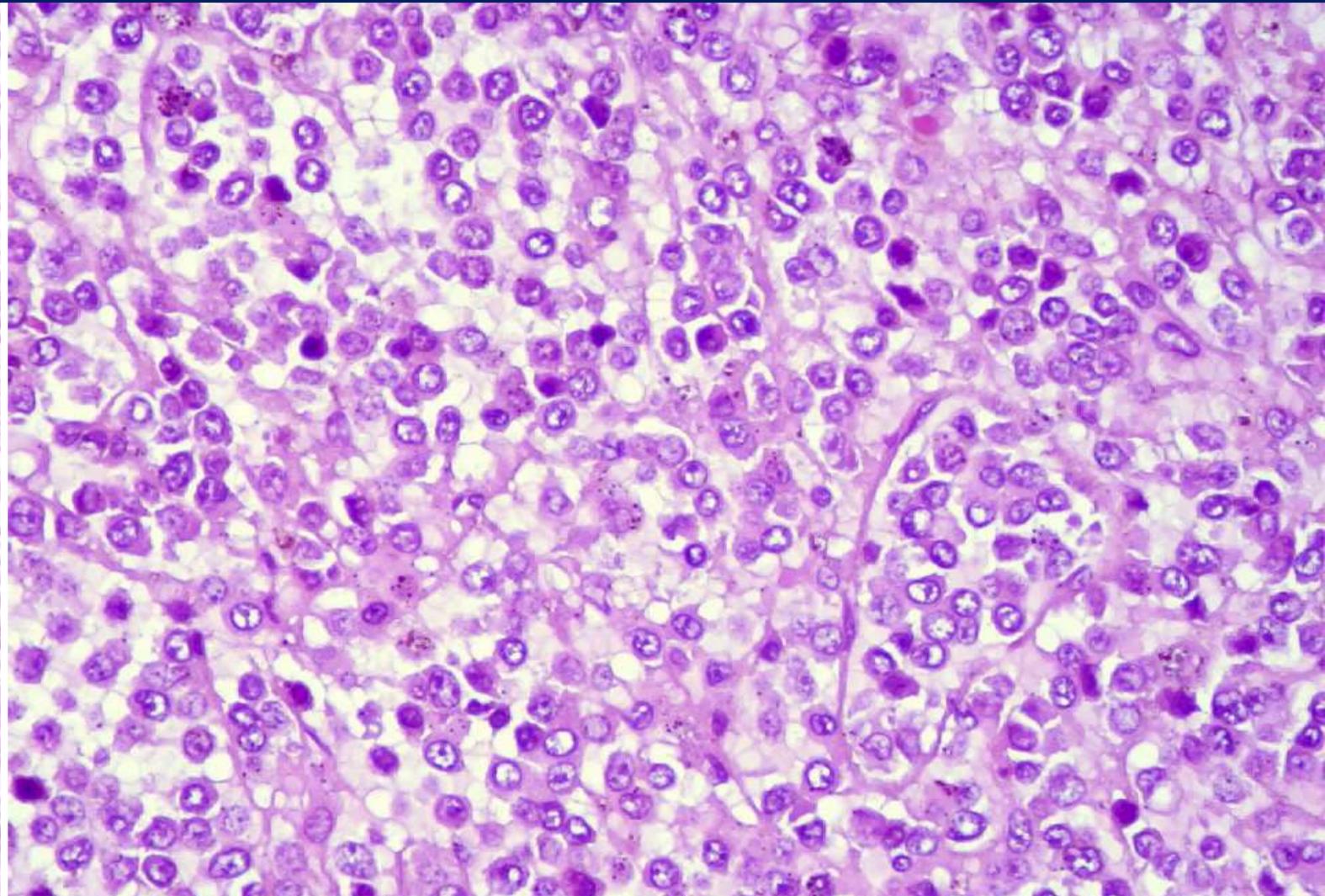
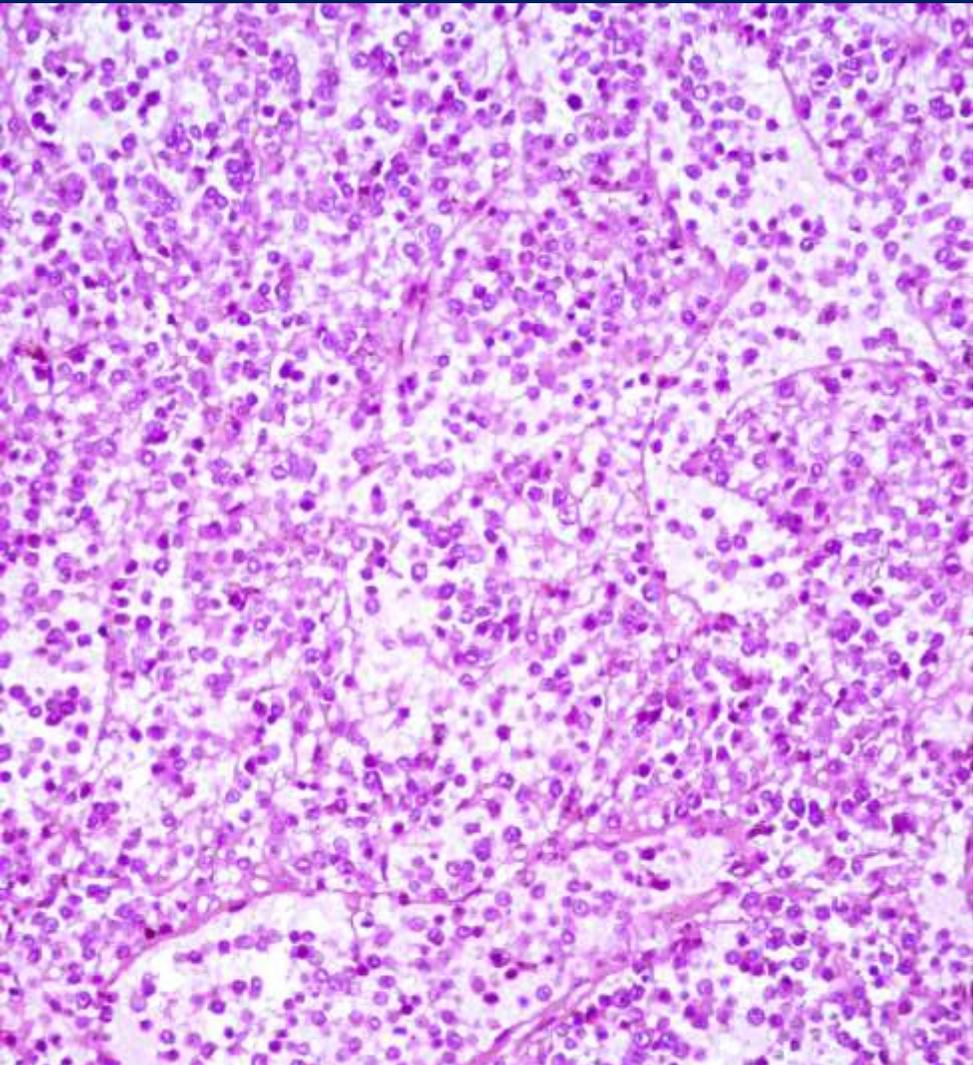
CARREFOUR PATHOLOGIE 2016:

Lymphome T hépato-splénique $\gamma\delta$

- Entité clinico-pathologique rare
- Adulte jeune, atteinte masculine préférentielle
- Contexte dysimmunitaire
 - Transplantation d'organe (rein)
 - Malaria, maladies auto-immunes,
 - Maladie de Crohn traitée par anti-TNF α
- Symptômes B fréquents
- Hépatosplénomégalie sans adénopathie
- Pancytopénie: thrombopénie marquée
- Envahissement médullaire quasi constant
- Maladie agressive, pronostic réservé



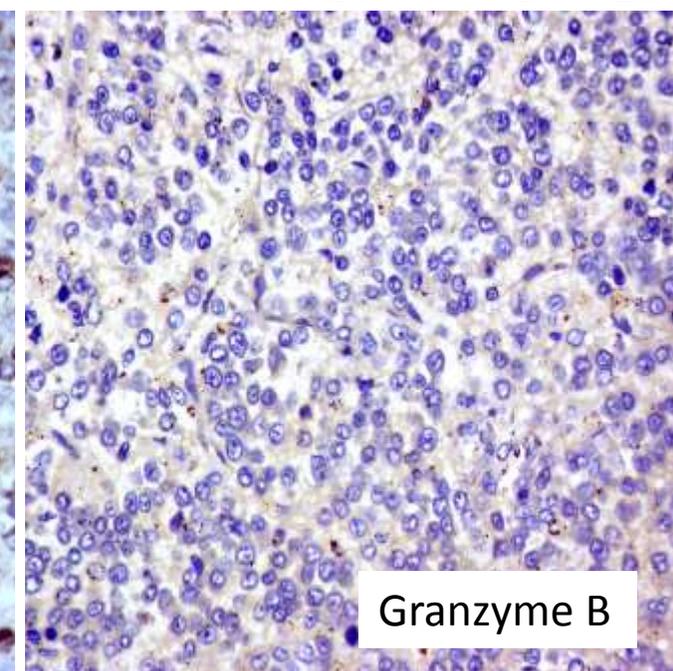
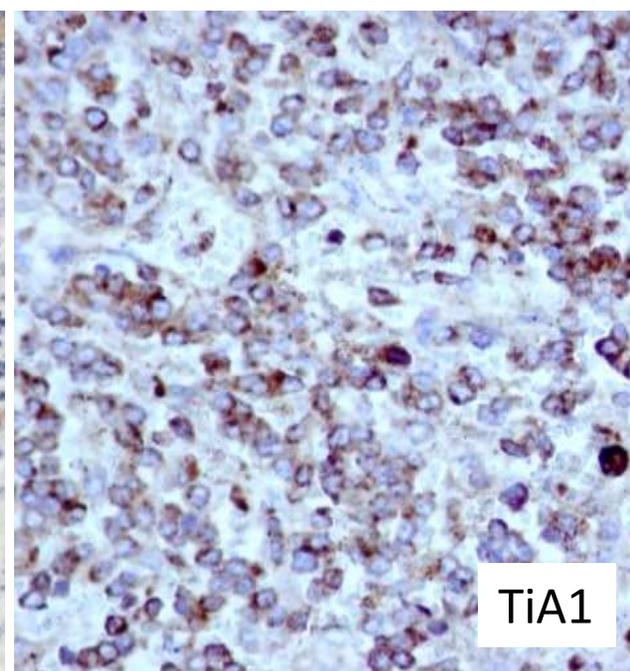
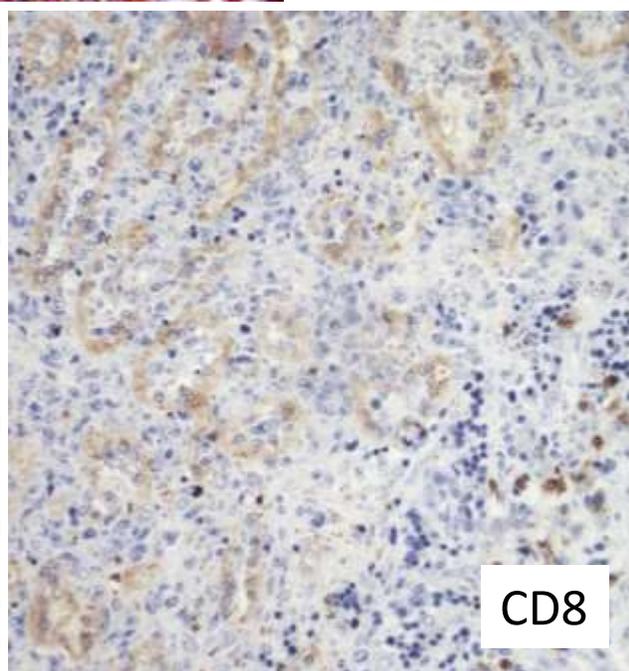
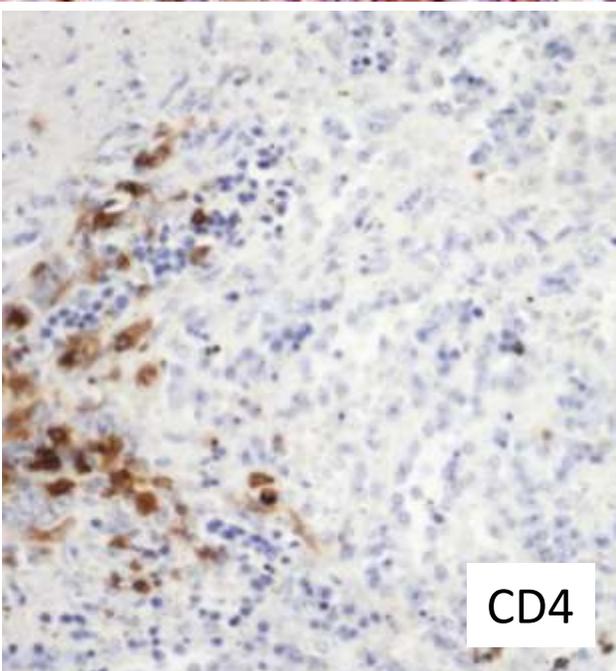
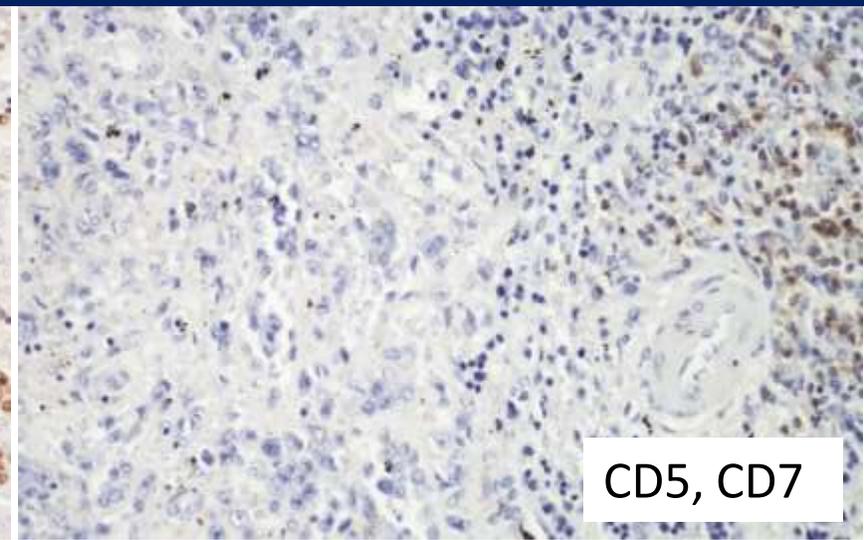
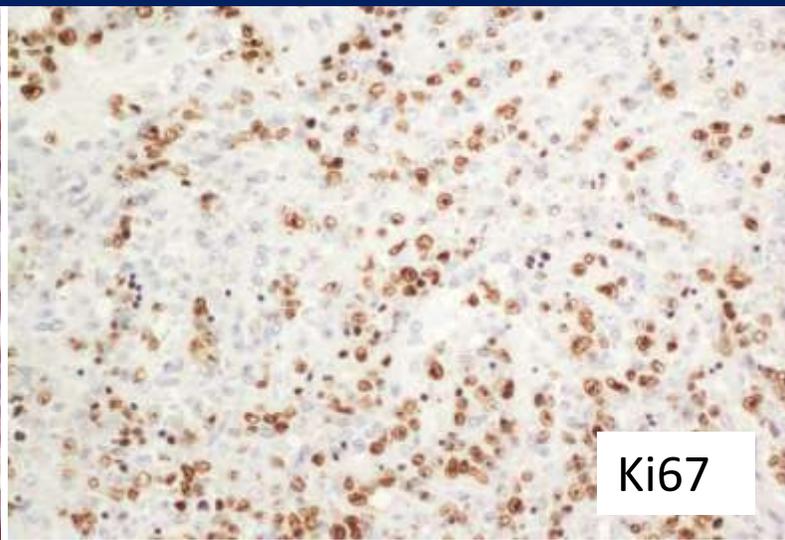
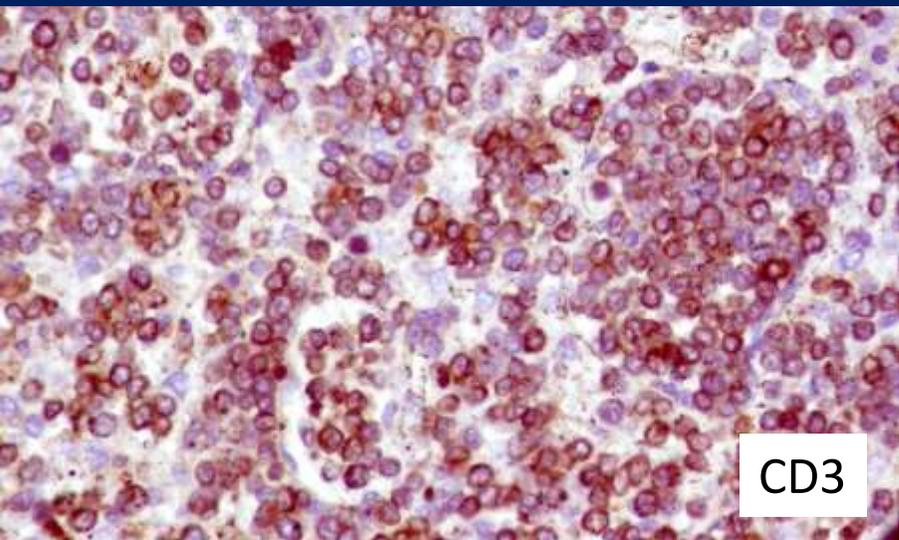
CARREFOUR PATHOLOGIE 2016:
Lymphome T hépato-splénique $\gamma\delta$



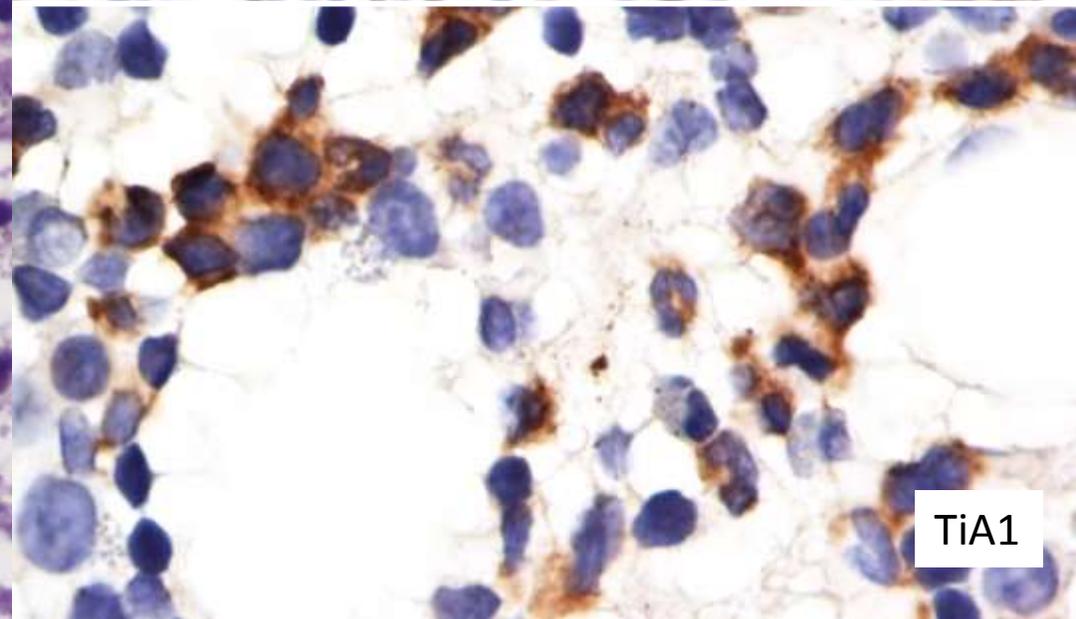
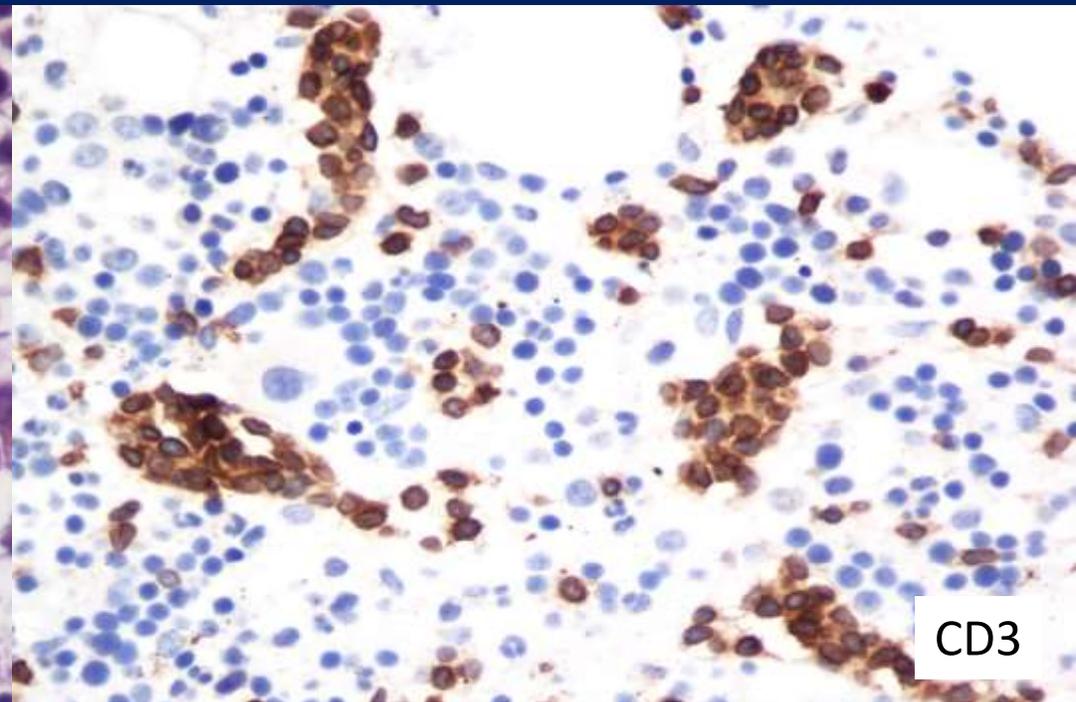
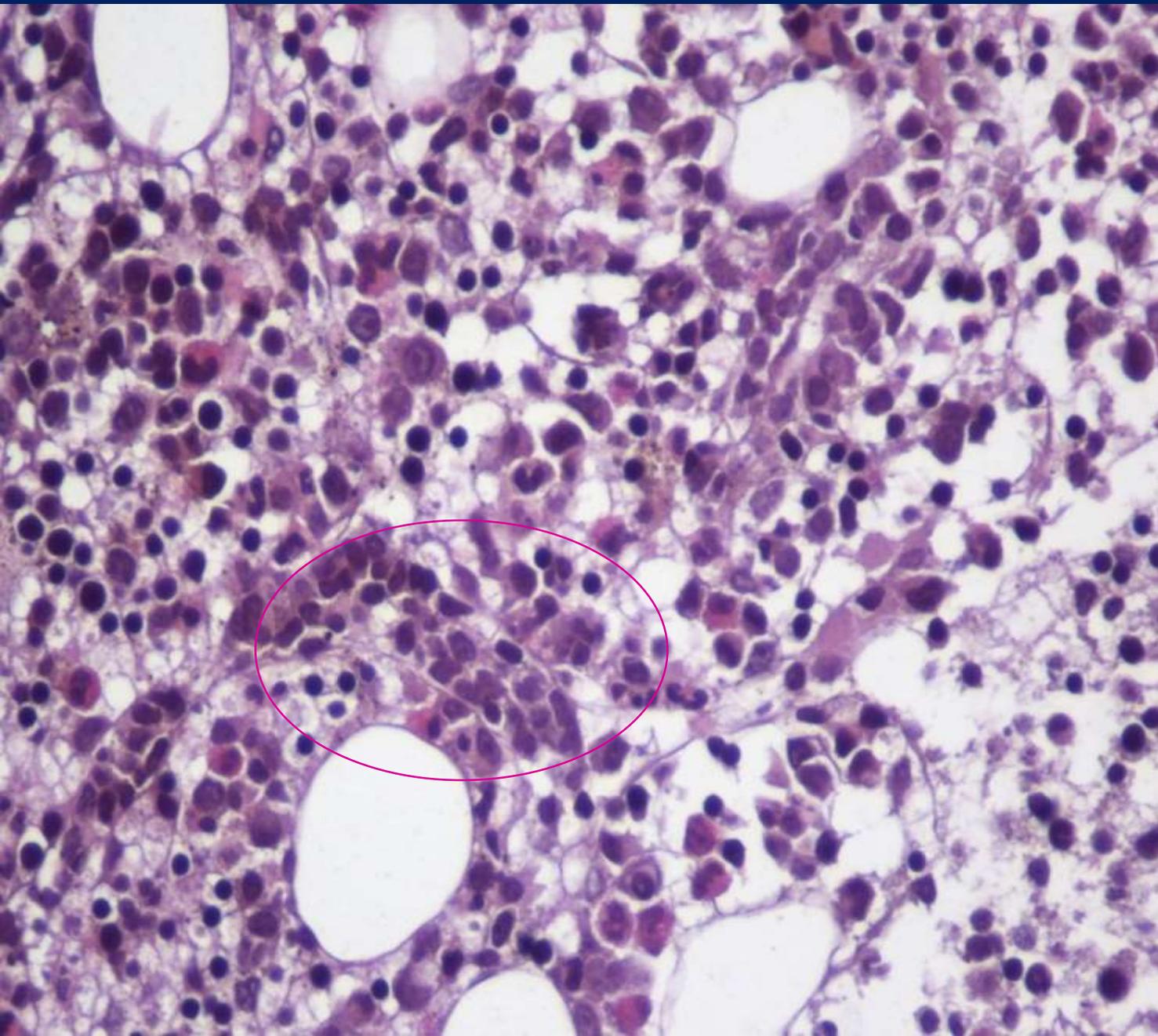
Effacement de la pulpe blanche-infiltration diffuse de la pulpe rouge-des sinus +++ , des cordons
Infiltrat monotone-cellules taille moyenne-cytoplasme pâle-noyaux à chromatine peu condensée, petits nucléoles

CARREFOUR PATHOLOGIE 2016:

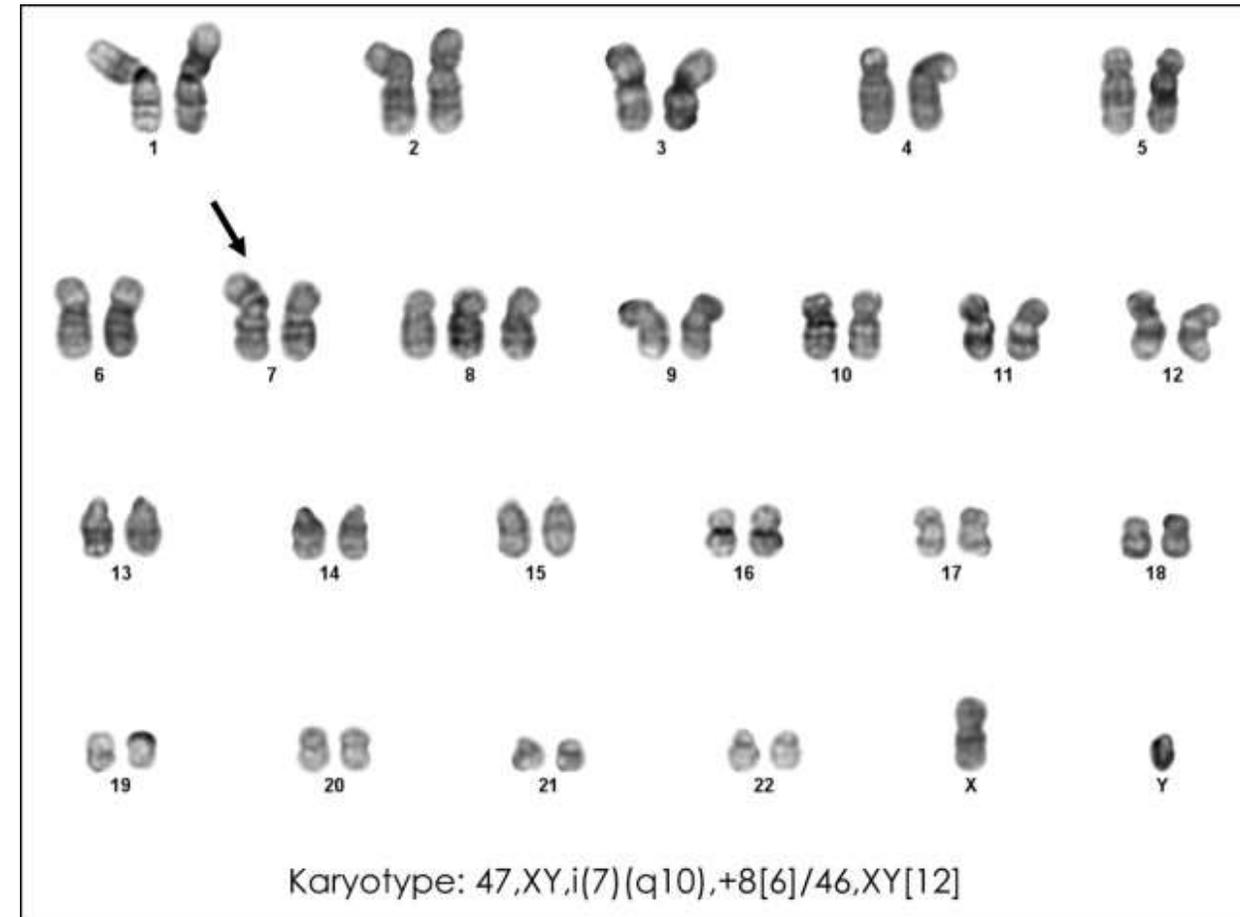
Lymphome T hépato-splénique $\gamma\delta$: CD3+, CD2+, CD5-, CD7-, CD56+, Profil cytotoxique non activé Tia1+ granzymeB -, perforine -, EBV -, CD57-, CD4-, CD8- (rarement CD8+)



CARREFOUR PATHOLOGIE 2016: Lymphome T hépato-splénique $\gamma\delta$



- LNHT cytotoxique
- Infiltration sinus rate, foie, moelle
- Cellules de taille moyenne
- CD3+, CD2+, CD5-, CD7-, CD56+, CD57-
- CD4-, CD8- (rarement CD8+)
- Profil cytotoxique non activé
 - Tia1+, granzymeB -, perforine -
- EBV négatif
- Dérivés dans la majorité des cas des cellules T $\gamma\delta$
- Mutations STAT5B et SETD2



- Isochromosome of the long arm of chromosome 7 (see arrow)
- Trisomy of chromosome 8.

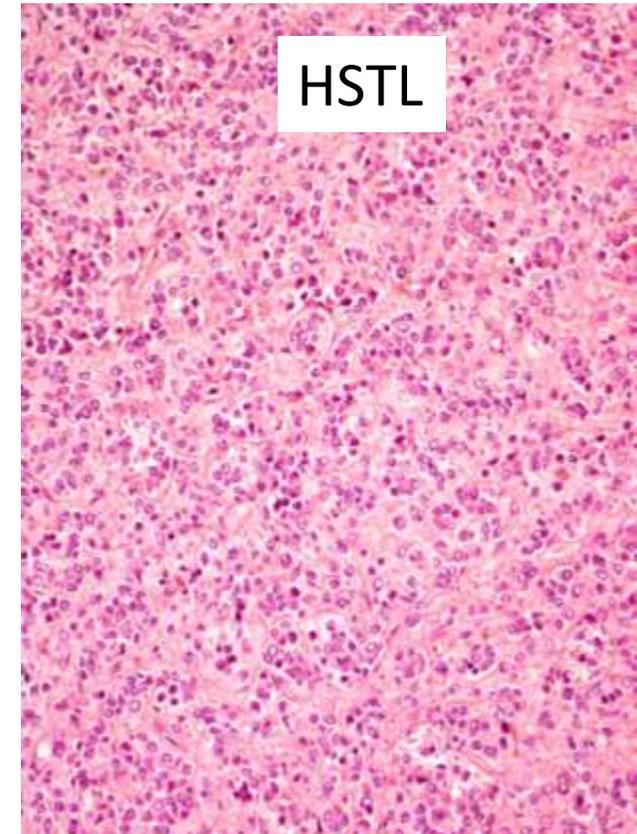
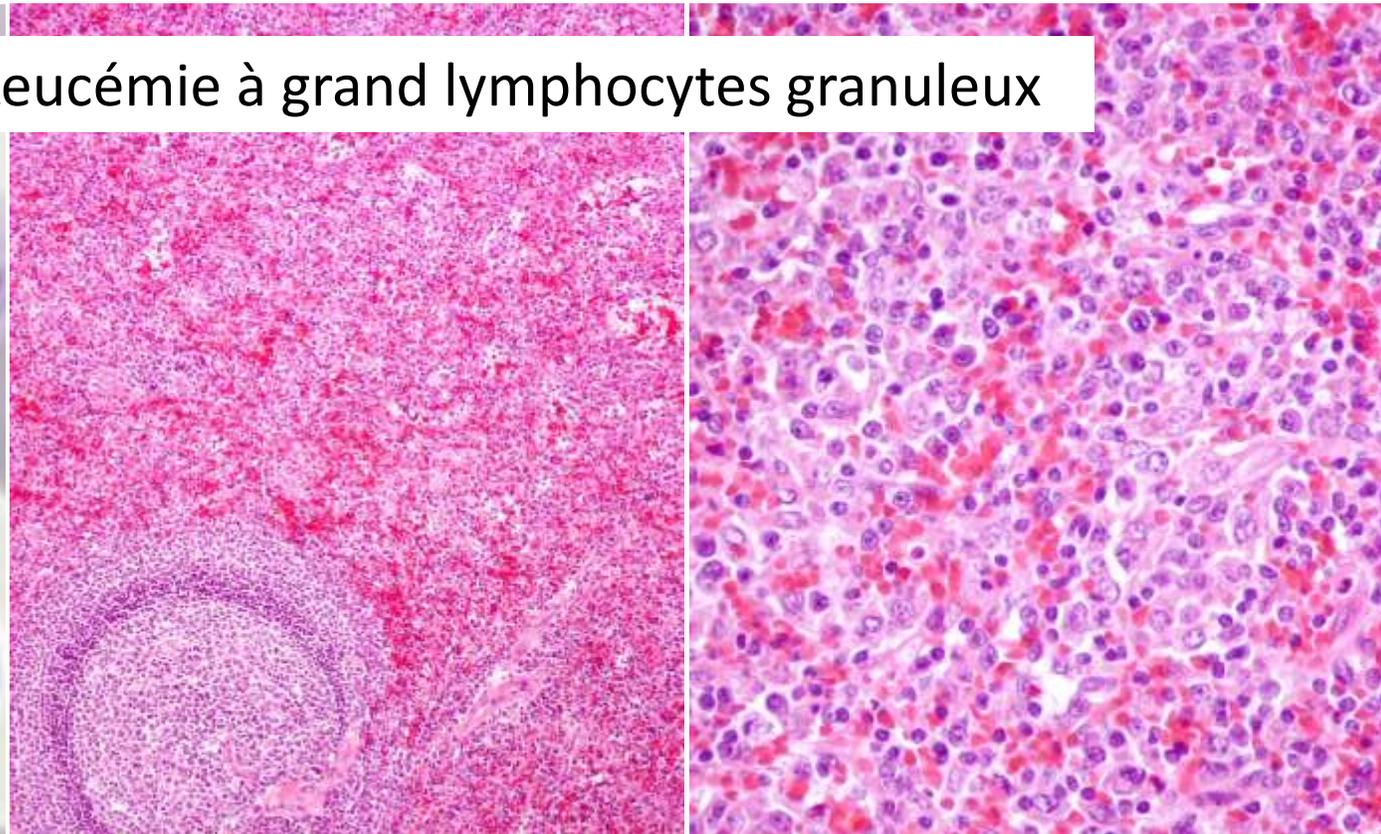
CARREFOUR PATHOLOGIE 2016:

Lymphome T hépato-splénique $\gamma\delta$: diagnostic différentiel : leucémie à grand lymphocytes granuleux

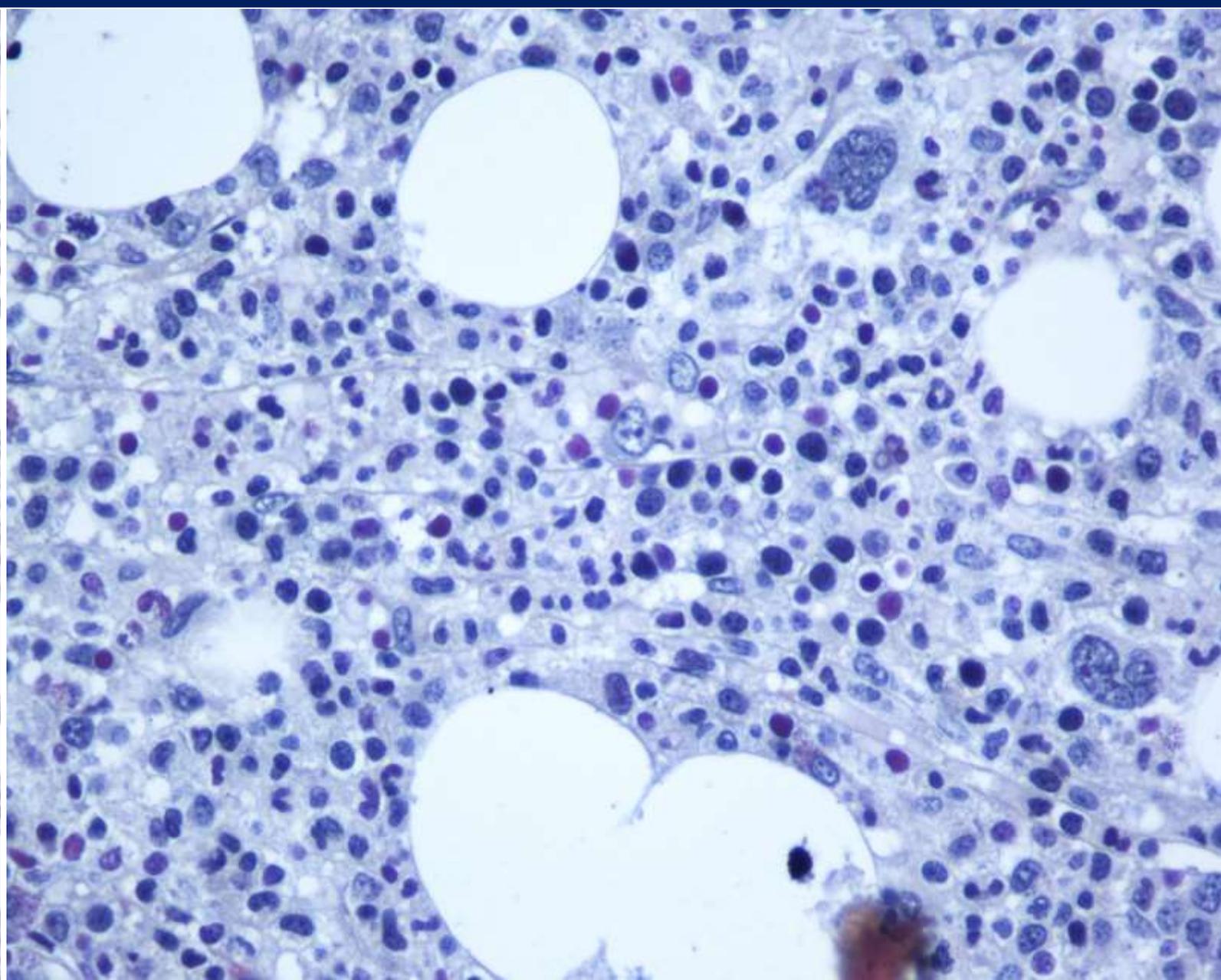
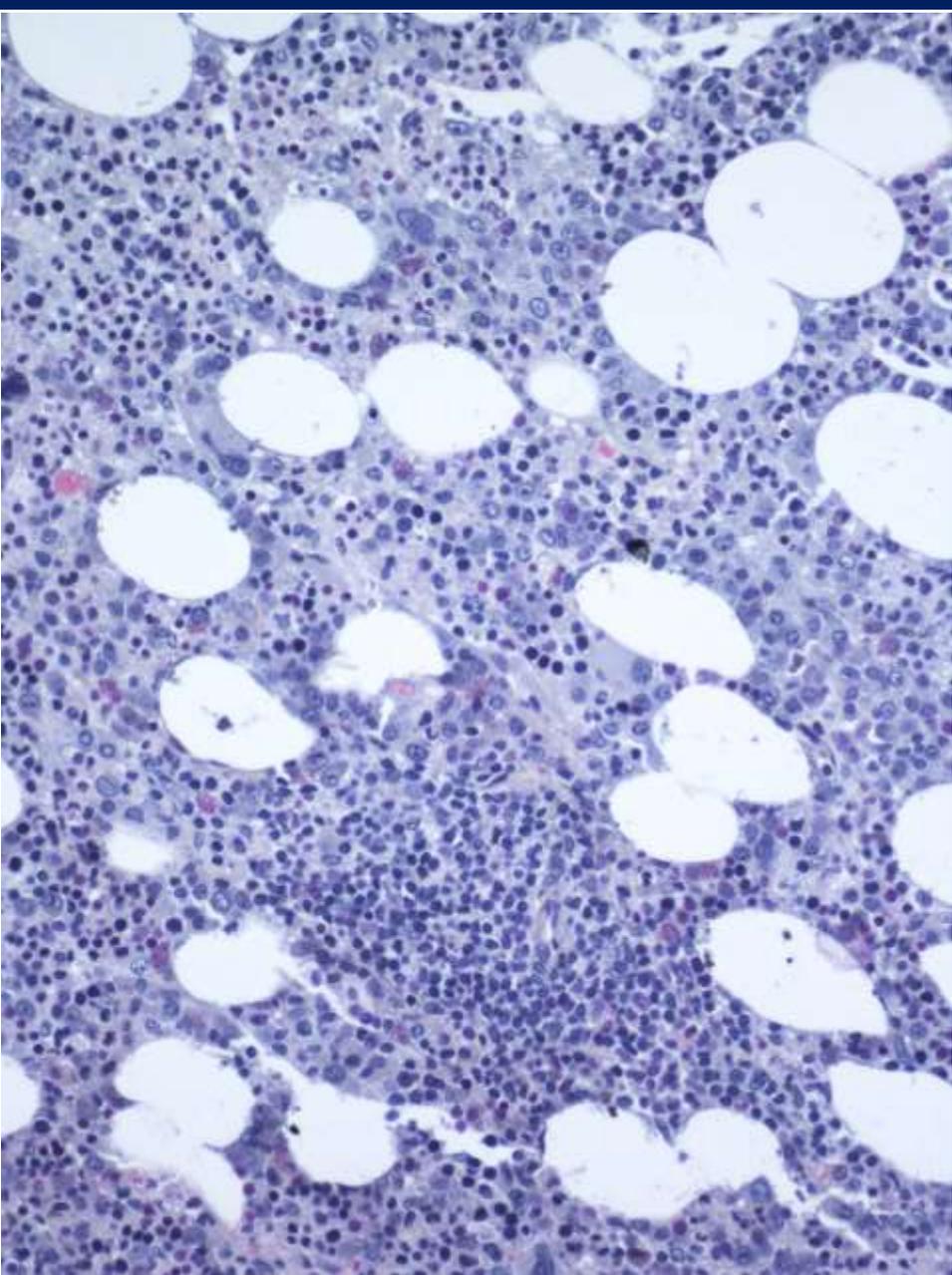
- Phase leucémique (> 6mois): **diagnostic sur sang périphérique (cytologie et CMF)**
- Cytopénies (neutropénie) et splénomégalie : infiltration cordons et sinus
- Association à des manifestations auto-immunes fréquentes
- Evolution indolente, mutations de STAT3 et STAT5B 30 à 40%
- Cellules de taille moyenne



Leucémie à grand lymphocytes granuleux

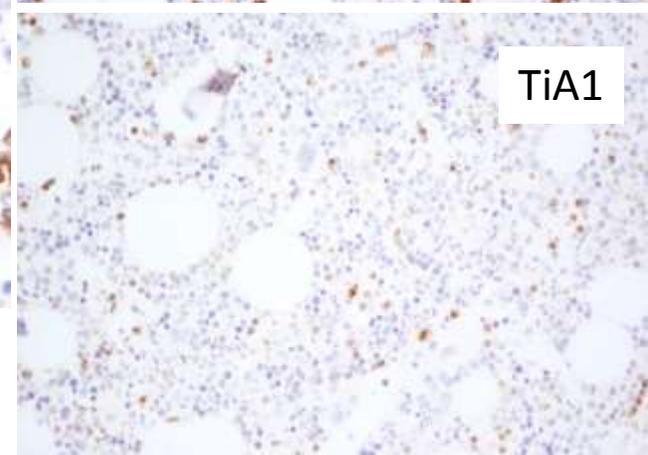
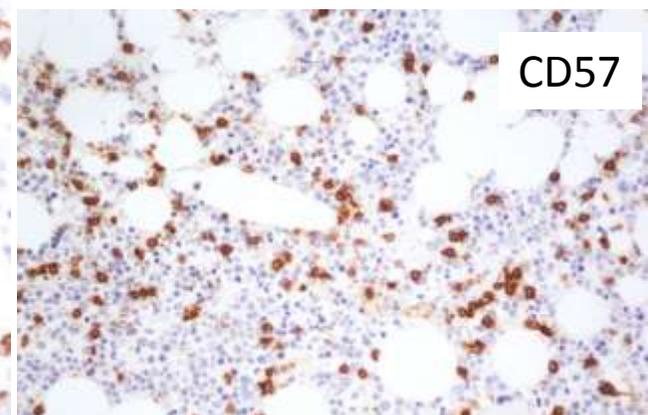
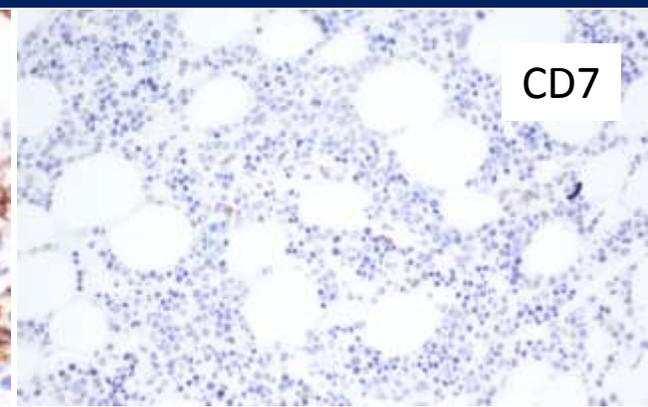
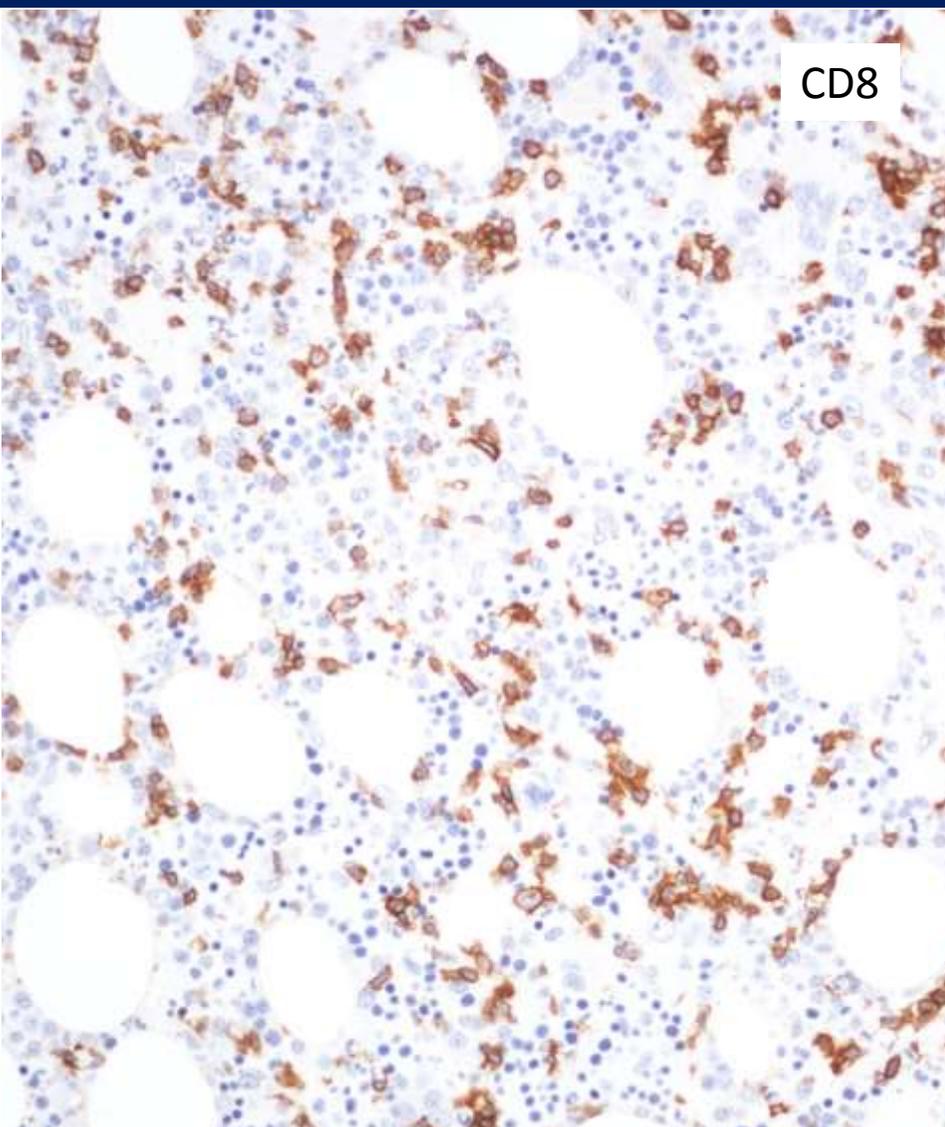
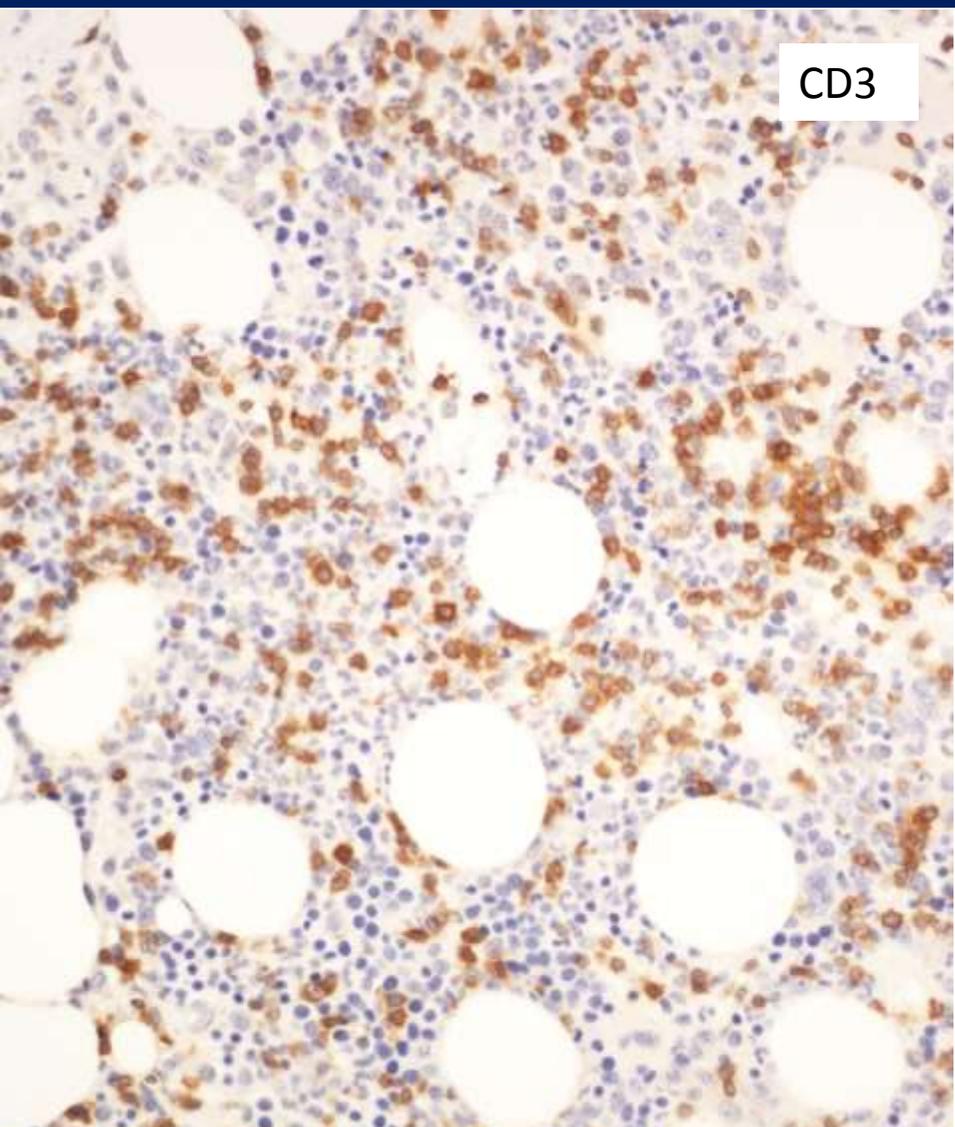


HSTL



CARREFOUR PATHOLOGIE 2016:

Lymphome T hépato-splénique $\gamma\delta$: diagnostic différentiel : leucémie à grand lymphocytes granuleux



CD3+, CD8+, CD5+, CD57+, TiA1+, GrzB+, perforine+, CD4-, CD7-, CD56-, T $\alpha\beta$ +

Variante de type NK : CD3+, CD16+, CD56+, TCR-

CARREFOUR PATHOLOGIE 2016:

Lymphome T hépato-splénique $\gamma\delta$: diagnostic différentiel : leucémie à grand lymphocytes granuleux

	LGL	HSTL
Clinique	Leucémie SMG Indolent Adulte âgés	Pancytopénie SMG Agressif Adulte jeune
Rate	Cordons > sinus	Sinus > cordons
Moelle	Interstitiel, sinus Nodules lymphoïdes réactionnels	Infiltration sinusale
Diagnostic	Sang périphérique	BOM, foie ou rate
Phénotype	CD3+, CD5+, CD8+, CD57+ CD56-, CD7- Cytotoxicité activé $T\alpha\beta > \gamma\delta$	CD3+, CD5- CD4-, CD8- CD56+, CD57- Cytotoxicité non activé $T\gamma\delta > \alpha\beta$
Génétique	Mutations STAT3 (30-40%)	Iso7q, trisomie 8 Mutations STAT5B et SETD2

Lymphomes T cytotoxiques: messages importants à retenir

- Les lymphomes T ou NK extra-ganglionnaires non cutanés regroupent plusieurs entités dérivées de cellules du système immunitaire inné (NK, $T\gamma\delta$ ou $T\alpha\beta$) qui partagent des mutations affectant la voie JACK-STAT
 - Les mutations de STAT3 sont plus souvent associées au lymphoprolifération indolente (LGL)
 - Les mutations de STAT5B sont plus souvent associées au lymphoprolifération $T\gamma\delta$ (HSTL MEITL)
- **La classification des lymphomes T ou NK extra-ganglionnaires non cutanés tient compte:**
 - de la présentation (leucémique, nasale, digestive,...)
 - de l'analyse morphologique
 - du panel immunohistochimique adapté (CD3, CD5, CD8, CD56, CD57, cytotoxicité, Ki67, CD4) CD30!!! (piège)
 - de la présence ou non d'EBV: La démonstration de l'EBV (EBERs) (plus sensible que l'immunohistochimie !) dans un lymphome T ou NK extra-ganglionnaires signe un lymphome NK/T de type nasal
- **Savoir reconnaître une lymphoprolifération T indolente**
 - Importance du Ki67 fait la part entre prolifération indolente et agressive
 - Ne pas porter un diagnostic PTCL-NOS devant une prolifération à petites cellules, digestive, CD8+, avec un faible taux de cellules en cycle

CARREFOUR PATHOLOGIE 2016:

Lymphoprolifération T indolente du tube digestif : diagnostics différentiels

	LT indolente TD	EATL	MIETL
morphologie	Petites cellules	Grandes cellules	Petites cellules monotones
endoscopique	Multiplés polypes (ulcérations)	Tumeur ulcérée, perforations	Ulcérations, perforation
morphologie	Absence signes liés aux m. inflammatoires TD (Abscess cryptiques –Plasmocytose- Fibrose sous muqueuse-Hypertrophie m mucosae- Hyperplasie c. Paneth)	Nécrose, Angiocentrisme Angiodestruction	Augmentation LIÉ
Phénotype	CD3+, CD8+, CD5+, TiA1+ CD56-, GrzB-, Perforine-, CD30- , EBV- (EBERs) Ki67 faible	CD3+, TiA1+, GrzB+, Perforine+ CD56+, EBV (EBERs)+ CD5-, CD4-, CD8-	CD3+, CD8+, CD56+ , TiA1+, GrzB+, Perforine+ EBV (EBERs)-, CD5-, CD4-
Moléculaire	T $\alpha\beta$	NK (T $\gamma\delta$ >>>T $\alpha\beta$) Mutations de JAK3, de STAT3/STAT5B	T $\gamma\delta$ (>T $\alpha\beta$) Mutations de SETD2 et STAT5B

CARREFOUR PATHOLOGIE 2016:

Lymphome T hépato-splénique $\gamma\delta$: diagnostic différentiel : leucémie à grand lymphocytes granuleux

