

CHAPITRE e21

Hémopathies malignes moins fréquentes

Dan L. Longo

Les hémopathies lymphoïdes les plus fréquentes sont traitées au [chapitre 110](#), les leucémies myéloïdes au [chapitre 109](#), les syndromes myélodysplasiques au [chapitre 107](#), et les syndromes myéloprolifératifs au [chapitre 108](#). Ce chapitre se focalise sur les hémopathies malignes plus rares. Les pathologies discutées dans ce chapitre sont listées dans le [tableau e21-I](#). Chacune de ces entités ne représente que moins de 1 p. 100 des hémopathies malignes.

HÉMOPATHIES LYMPHOÏDES

Les hémopathies lymphoïdes B et T immatures sont traitées au [chapitre 110](#). Les pathologies développées ici sont toutes des hémopathies matures lymphoïdes B, T ou NK (*naturel killer*).

■ NÉOPLASIES B MATURES

Leucémie prolymphocytaire B (B-PLL)

C'est une hémopathie constituée de cellules lymphoïdes rondes de taille moyenne (environ 2 fois la taille d'un petit lymphocyte) avec un nucléole proéminent et un cytoplasme bleu pâle à la coloration de Wright. L'atteinte est principalement sanguine, médullaire et splénique, sans adénopathies. L'âge médian de survenue est de 70 ans, et elle atteint plus souvent les hommes que les femmes (le ratio H/F est de 1,6). Cette entité se distingue de la leucémie lymphoïde chronique B (LLC) et ne se développe pas à partir de cette dernière.

Le diagnostic est généralement réalisé devant les symptômes d'une splénomégalie ou de façon fortuite devant une hyperleucocytose. L'évolution clinique peut être rapide. Les cellules expriment une IgM de surface (avec ou sans IgD) et les marqueurs B classiques (CD19, CD20, CD22). Le CD23 n'est pas exprimé et environ un tiers des cas expriment le CD5. L'expression du CD5 en association avec la translocation t(11;14) peut rendre difficile le diagnostic différentiel avec une forme leucémique de lymphome du manteau. Aucun critère distinctif fiable n'a été établi. Environ la moitié des patients ont une mutation ou une perte de p53 et des délétions en 11q23 et 13q14 ont été rapportées. Les analogues nucléosidiques comme la fludarabine et la cladribine et les polychimiothérapies (cyclophosphamide, doxorubicine, vincristine, prednisone ou CHOP) ont permis d'obtenir des réponses. L'association rituximab et CHOP est potentiellement plus efficace que le CHOP seul, mais cette pathologie est trop rare pour que de grandes séries aient été rapportées. La splénectomie peut être bénéfique à titre symptomatique, mais n'a que peu ou pas d'effet sur l'évolution de la maladie.

Lymphome de la zone marginale splénique (SMZL)

Les cellules généralement de petite taille constituant ce lymphome dérivent de la zone marginale de la pulpe blanche de la rate, envahissent et effacent les centres germinatifs et la zone du manteau, et envahissent la pulpe rouge. Les ganglions du hile splénique, la moelle et le sang peuvent être atteints. Les cellules tumorales circulantes qui présentent à leur surface des villosités courtes sont appelées lymphocytes villeux. Le [tableau e21-II](#) montre les différences entre les cellules d'un certain nombre d'hémopathies lymphoïdes à petites cellules qui

TABLEAU e21-I Hémopathies lymphoïdes et myéloïdes rares.

Hémopathies lymphoïdes

Néoplasies B matures

- Leucémie prolymphocytaire B (B-PLL)
- Lymphome de la zone marginale splénique
- Leucémie à tricholeucocytes (*hairy cell leukemia* [HCL])
- Lymphome de la zone marginale ganglionnaire
- Lymphome B à grandes cellules du médiastin (thymique)
- Lymphome B intravasculaire
- Lymphome primitif des séreuses
- Granulomatose lymphomatoïde

Néoplasies matures T et NK

- Leucémie prolymphocytaire T
- Lymphoprolifération à grands lymphocytes granuleux (LGL) T
- Leucémie NK agressive
- Lymphome NK-T extranodal, de type nasal
- Lymphome T associé aux entéropathies (EATL)
- Lymphome T hépatosplénique
- Lymphome T avec panniculite hémophagocytaire
- Lymphome NK blastique
- Lymphome T primitif cutané CD30+
- Lymphome T de type angio-immunoblastique

Hémopathies myéloïdes

- Leucémie à polynucléaires neutrophiles
- Leucémie à éosinophile/syndrome hyperéosinophilique

Néoplasies histiocytaires et dendritiques

- Sarcome histiocytaire
- Histiocytose langerhansienne
- Sarcome à cellules de Langerhans
- Sarcome à cellules dendritiques interdigitées
- Sarcome à cellules folliculaires dendritiques

Mastocytoses

- Mastocytose
- Mastocytose cutanée
- Mastocytose systémique
- Sarcome à cellules mastocytaires
- Mastocytome extracutané

facilitent leur diagnostic différentiel. Les cellules de SMZL expriment une immunoglobuline de surface et le CD20, mais sont négatives pour le CD5, le CD10 et le CD103.

L'âge médian au diagnostic de SMZL est la cinquantaine ; les hommes et les femmes sont également atteints. Les patients se présentent avec une splénomégalie symptomatique ou de diagnostic fortuit, ou la mise en évidence fortuite d'une hyperlymphocytose à lymphocytes villeux. Une anémie ou une thrombopénie auto-immune

TABLEAU e21-II Immunophénotype des hémopathies lymphoïdes à petites cellules.

	CD5	CD20	CD43	CD10	CD103	slg	Cycline D1
Lymphome folliculaire	-	+	+	+	-	+	-
Leucémie lymphoïde chronique	+	+	+	-	-	+	-
Leucémie prolymphocytaire B	+	+	+	-	-	+	+
Lymphome à cellules du manteau	+	+	+	-	-	+	+
Lymphome de la zone marginale splénique	-	+	-	-	-	+	-
Leucémie à tricholeucocytes	-	+	?	-	+	+	-

-- : négatif ; + : positif ; slg : immunoglobuline de surface.

peuvent être présentes. Les immunoglobulines synthétisées par ces cellules présentent des mutations somatiques qui traduisent leur passage par le centre germinatif, et l'acquisition de nouvelles mutations suggère que la machinerie mutationnelle est restée active. Environ 40 p. 100 des patients ont soit des délétions, soit des mutations impliquant la région 7q21, où est localisé le gène *CDK6*. Les anomalies génétiques classiquement mises en évidence dans les lymphomes de la zone marginale ganglionnaire, par exemple trisomie 3 et t(11;18), sont rares dans les SMZL.

L'évolution clinique est le plus souvent indolente. Des rémissions prolongées peuvent être observées après splénectomie. Chez une petite proportion des patients, une évolution histologique vers un lymphome B à grandes cellules est observée, associée à une évolution clinique plus agressive. Les données quant à l'efficacité des polychimiothérapies dans le SMZL sont limitées.

Leucémie à tricholeucocytes (*hairy cell leukemia* [HCL])

La leucémie à tricholeucocytes est une tumeur constituée de petits lymphocytes au noyau ovale, au cytoplasme abondant et aux expansions membranaires caractéristiques (cellules chevelues ou *hairy cells*). Les patients ont une splénomégalie et un envahissement médullaire diffus. Alors qu'il existe une phase leucémique, le tableau clinique est dominé par la splénomégalie et une pancytopenie. Le mécanisme des cytopénies n'est pas totalement élucidé et pourrait être dû à la fois à des cytokines inhibitrices et l'envahissement médullaire. La trame réticulinique médullaire est augmentée : ainsi, la leucémie à tricholeucocytes est une cause classique de moelle inaspirable (Tableau e21-III). Il existe une monocytopenie profonde qui pourrait expliquer la prédisposition aux infections à mycobactéries atypiques observées chez ces patients. Les cellules tumorales expriment fortement le CD22, le CD25 et le CD103 ; le CD25 soluble est un excellent marqueur d'activité de la maladie. Les cellules expriment aussi la phosphatase acide tartrate résis-

tante. Les gènes des immunoglobulines sont réarrangés et mutés, indiquant leur passage dans le centre germinatif. Aucune anomalie cytogénétique spécifique n'a été caractérisée, mais dans la plupart des cas la mutation activatrice de BRAF V600E est présente.

L'âge médian de survenu est la cinquantaine et le ratio homme/femme est de 5/1. Les options thérapeutiques sont nombreuses. La splénectomie permet souvent des rémissions prolongées. Les analogues nucléosidiques comme la cladribine et la déoxycoformycine sont très actifs mais sont associés à une immunosuppression plus importante et à un risque accru d'infections opportunistes. Cependant, après des cures courtes de ces traitements, les patients obtiennent le plus souvent des rémissions durables au cours desquelles les fonctions immunologiques s'améliorent spontanément. L'interféron α est aussi efficace, mais moins que les analogues nucléosidiques.

Lymphome de la zone marginale ganglionnaire

Ce lymphome ganglionnaire rare a une certaine ressemblance avec les lymphomes des zones marginales extraganglionnaires, qui sont souvent associés aux tissus lymphoïdes associés aux muqueuses (MALT) aussi appelés lymphomes du MALT et au SMZL. Les patients peuvent avoir des adénopathies localisées ou généralisées. La cellule tumorale est une cellule de la zone marginale d'aspect monocytoïde, autrefois appelée cellule B monocytoïde. Jusqu'à un tiers des patients peuvent avoir une atteinte extranodale et l'atteinte ganglionnaire peut être secondaire à l'extension d'une lésion primitive muqueuse. Dans les formes ganglionnaires primitives, les anomalies cytogénétiques associées aux lymphomes du MALT, trisomie 3 et t(11;18), sont très rares. L'évolution clinique est indolente. Les patients répondent le plus souvent aux traitements par polychimiothérapie, mais les rémissions sont de courte durée. Peu de patients ont été traités par rituximab et CHOP qui pourraient être une stratégie efficace.

Lymphome B à grandes cellules du médiastin (thymique)

Cette entité a initialement été considérée comme un type de lymphome B à grandes cellules : cependant des études récentes ont identifié celle-ci comme une entité à part, aux caractéristiques cliniques, génétiques et immunophénotypiques distinctes. Ce lymphome peut avoir une forte masse tumorale (*bulky*) mais reste le plus souvent limité au médiastin. Il peut être localement agressif réalisant un syndrome cave supérieur ou un épanchement péricardique. Environ un tiers des patients développent des épanchements pleuraux et, dans 5 à 10 p. 100 des cas, il peut atteindre les reins, les surrénales, le foie, la peau et parfois le cerveau. Cette pathologie atteint plus fréquemment les femmes que les hommes (le ratio homme/femme est de 1/2-3) et l'âge médian au diagnostic est de 35 à 40 ans.

Le tissu tumoral est composé de foyers de grandes cellules au cytoplasme abondant, associé à une fibrose, souvent abondante mais de densité variable. On le différencie du lymphome de Hodgkin sclérosant nodulaire par la rareté des cellules lymphoïde normales associées et par l'absence de cellules de Reed-Sternberg. Cependant, plus d'un tiers des gènes surexprimés dans les lymphomes B primitifs du médiastin par rapport aux lymphomes B à grandes cellules sont aussi

TABLEAU e21-III Diagnostics différentiels d'une moelle inaspirable.

Une moelle inaspirable est observée dans environ 4 p. 100 des tentatives de myélogramme et associée avec :	
Un envahissement par un carcinome métastatique	17 p. 100
Une leucémie myéloïde chronique	15 p. 100
Une myélofibrose	14 p. 100
Une leucémie à tricholeucocytes	10 p. 100
Une leucémie aiguë	10 p. 100
Un lymphome hodgkinien ou non hodgkinien	9 p. 100
Une moelle normale	Rare

surexprimés dans les lymphomes de Hodgkin, suggérant une relation physiopathogénique entre ces deux entités localisées sur le même site anatomique. Les cellules tumorales peuvent surexprimer *MAL*. Le génome des cellules tumorales est caractérisé par de fréquents gains et pertes chromosomiques. Ces cellules tumorales expriment le CD20, mais les immunoglobulines de surface, et les molécules HLA classes I et II peuvent être absentes ou partiellement exprimées. Une faible expression des molécules de classe II est associée à un moins bon pronostic. Les cellules tumorales n'expriment pas le CD10 et le CD5 mais peuvent exprimer faiblement le CD30. Ces cellules sont CD45 positives à la différence des cellules du lymphome de Hodgkin classique.

Les polychimiothérapies type R-CHOP ou MACOP-B sont des traitements efficaces, permettant d'obtenir une survie à 5 ans de 75 à 87 p. 100. Le bénéfice de la radiothérapie médiastinale n'a pas été démontré mais son utilisation est courante, en particulier chez les patients qui gardent des hypermétabolismes médiastinaux à la TEP à l'issue de 4 à 6 cycles de chimiothérapie.

Lymphome B intravasculaire

C'est une forme extrêmement rare de lymphome B diffus à grandes cellules caractérisée par la présence des cellules lymphomateuses dans la lumière des petits vaisseaux, notamment des capillaires. Il est aussi appelé lymphome angiotrope à grandes cellules ou angio-endothéliomatose. Il est trop rare pour qu'il ait pu être identifié un tableau clinique particulier ou ses caractéristiques épidémiologiques et génétiques. Un déficit en molécules d'adhésion et de *homing* est considéré comme responsable de la localisation endovasculaire stricte, une hypothèse supportée par de rares données rapportant l'absence d'expression des intégrines β_1 et d'ICAM-1. Les patients se présentent le plus souvent avec les symptômes d'occlusion de petits vaisseaux, les lésions cutanées ou des signes neurologiques. Les amas de cellules tumorales peuvent favoriser la formation de thrombi. En général, l'évolution est agressive et la pathologie peu chimiosensible. Le diagnostic n'est souvent fait que tardivement au cours de l'évolution.

Lymphome primitif des séreuses

Cette entité est une autre variante de lymphome B à grandes cellules qui se caractérise par la présence d'épanchement pleural tumoral, généralement sans autre syndrome tumoral. Il est plus fréquent dans un contexte de déficit immunitaire, en particulier le SIDA, et est induit par le virus HHV-8 (herpèsvirus humain 8) ou KSHV (herpèsvirus associé au sarcome de Kaposi). Chez certains patients, un sarcome de Kaposi a déjà été diagnostiqué auparavant. On peut aussi l'observer en l'absence de déficit immunitaire chez des hommes âgés originaires du bassin méditerranéen, comme le sarcome de Kaposi bien que beaucoup moins fréquent.

Les épanchements pleuraux contiennent des cellules tumorales infectées par l'HHV-8/KHSV, souvent co-infectées par l'EBV (virus d'Epstein-Barr). Les cellules sont de grandes tailles au noyau et au nucléole proéminent qui peuvent être confondues avec les cellules de Reed-Sternberg. Les cellules expriment le CD20 et le CD79a (molécule de transduction du signal des immunoglobulines), bien qu'elles n'expriment le plus souvent pas les immunoglobulines. Une expression aberrante de marqueurs T comme le CD3 ou un réarrangement aberrant du TCR (récepteur des cellules T) sont parfois observés. Aucune anomalie génétique caractéristique n'a été rapportée mais des gains de matériel génétique sur les chromosomes X et 12 ont été observés, comme dans les autres lymphomes associés au VIH (virus de l'immunodéficience humaine). L'évolution clinique est généralement caractérisée par une progression rapide et un décès dans les 6 mois.

Granulomatose lymphomatoïde

C'est une lymphoprolifération angiocentrée, angionécrosante, composée de cellules B monoclonales tumorales infectées par l'EBV associées à un infiltrat nettement plus dense de petites cellules T réactionnelles polyclonales. La maladie est histologiquement classée en fonction du nombre de cellules tumorales B et des atypies cellulaires. Elle est souvent confondue avec un lymphome NK-T extranodal de type nasal, qui peut être angiodestructeur et est associé à

l'EBV. Cette pathologie se présente le plus souvent chez l'adulte et comme un infiltrat pulmonaire. L'extension est le plus souvent exclusivement extraganglionnaire et peut concerner les reins (32 p. 100), le foie (29 p. 100), la peau (25 p. 100) et le cerveau (25 p. 100). Cette pathologie survient souvent mais non exclusivement dans un contexte de déficit immunitaire.

Une alternance de rémissions et rechutes peut être observée – ou bien une progression rapide. L'évolution est généralement prédite par le grade histologique. Cette pathologie est très sensible aux polychimiothérapies et est curable dans la plupart des cas. Pour certains auteurs, les formes de bas grade histologique (grades I et II) peuvent être traitées par l'interféron α .

■ NÉOPLASIES MATURES T ET NK

Leucémie prolymphocytaire T

C'est une leucémie agressive constituée de prolymphocytes de taille moyenne présents dans le sang, la moelle, les ganglions, le foie, la rate et la peau. Elle représente environ 1 à 2 p. 100 des leucémies à petites cellules. La plupart des patients se présentent avec une hyperleucocytose (souvent $> 100\ 000/\mu\text{l}$), une hépatosplénomégalie et des adénopathies. Une localisation cutanée est présente dans 20 p. 100 des cas. Le diagnostic est réalisé à partir du frottis sanguin, qui montre des cellules environ 25 p. 100 plus grandes qu'un petit lymphocyte, avec des expansions cytoplasmiques et un noyau qui peut être indenté. Les cellules expriment les marqueurs T comme le CD2, le CD3, et le CD7 ; dans deux tiers des cas, les cellules sont CD4⁺ et CD8⁻ et, dans un quart des cas CD4⁺ et CD8⁺. La chaîne β du récepteur est clonalement réarrangée. Chez 80 p. 100 des patients, on observe une inversion du chromosome 14 entre les régions q11 et q32. Dix pour cent ont une translocation t(14;14) qui juxtapose les locus des gènes α/β du TCR aux oncogènes *TCL1* et *TCL1b* en 14q32.1. Les anomalies du chromosome 8 sont aussi communes. Des délétions d'*ATM* sont aussi retrouvées.

L'évolution de la maladie est souvent rapide, avec une survie médiane de 12 mois environ. Des réponses ont été observées avec l'anticorps anti-CD52, les analogues nucléosidiques et les chimiothérapies type CHOP. Un petit nombre de patients ont reçu des allogreffes de cellules souches hématopoïétiques après qu'une rémission a été obtenue avec des traitements conventionnels.

Lymphoprolifération à grands lymphocytes granuleux (LGL) T

La leucémie à grands lymphocytes granuleux (leucémie à LGL) est caractérisée par une augmentation du nombre de LGL dans le sang périphérique (2 000 à 20 000/ μl) souvent associée à une neutropénie, avec ou sans anémie. Les patients peuvent avoir une splénomégalie et ont souvent des manifestations auto-immunes, comme une polyarthrite, une hypergammaglobulinémie polyclonale, des anticorps et des complexes immuns circulants. L'envahissement médullaire est le plus souvent interstitiel, représentant moins de 50 p. 100 des cellules au frottis de moelle. Les cellules expriment classiquement le CD3, le TCR et le CD8 ; les leucémies LGL NK sont CD3⁻. Le clone leucémique exprime souvent Fas et le ligand de Fas.

Cette pathologie est le plus souvent indolente et l'évolution est dominée par la neutropénie. Les traitements immunosuppresseurs comme le cyclophosphamide, la ciclosporine, le méthotrexate et les corticoïdes peuvent être efficaces sur la neutropénie. Les analogues des purines ont été utilisés de façon anecdotique. Exceptionnellement, une évolution vers une pathologie plus agressive est observée.

Leucémie NK agressive

Les néoplasies NK sont extrêmement rares et peuvent avoir une évolution de très indolente (LGL NK) à très agressive. Ces dernières formes sont plus fréquentes dans les ethnies asiatiques que caucasiennes, les cellules étant alors infectées par l'EBV. Une hyperleucocytose n'est le plus souvent pas présente, mais des cellules atypiques de grande taille avec des granulations cytoplasmiques sont présentes au frottis. Les formes agressives sont caractérisées par de la fièvre et une pancytopenie. Une hépatosplénomégalie est fréquente, des adénomégalies sont plus rares. Les patients peuvent

présenter une hémophagocytose, une coagulation intravasculaire disséminée ou une défaillance multiviscérale. Les taux sériques de ligand de Fas sont élevés.

Ces cellules expriment le CD56 et le CD2 et n'ont pas réarrangé les gènes du TCR. Des délétions impliquant le chromosome 6 sont fréquentes. Ces pathologies peuvent être d'évolution fulminante. Certaines formes de néoplasies NK sont plus indolentes. Elles tendent à être découvertes de façon incidente avec une lymphocytose LGL et ne présentent pas la fièvre et l'hépatosplénomégalie caractéristiques de la leucémie agressive. Les cellules sont aussi CD2⁺ et CD56⁺, mais ne contiennent pas les formes clonales d'EBV et ne s'accompagnent pas de pancytopénie, ni de maladie auto-immune.

Lymphome NK/T extranodal de type nasal

Comme la granulomatose lymphomatoïde, les lymphomes NK/T extranodaux sont caractérisés par des lésions angiocentriques et angiodesstructives, mais les cellules malignes ne sont pas B. Dans la plupart des cas, ce sont des cellules CD56⁺ infectées par l'EBV ; parfois elles sont T CD56⁻ et infectées par l'EBV. Elles touchent le plus souvent la cavité nasale. Historiquement, ce lymphome était appelé granulome centrofacial, réticulose polymorphe, et lésion immunoproliférative angiocentrique. Ce type de lymphome a une prévalence plus importante en Asie, à Mexico et en Amérique centrale et du Sud ; il affecte les hommes plus fréquemment que les femmes. Lorsqu'il est extranasal, il touche le plus souvent les tissus mous, le tractus gastro-intestinal ou les testicules. Dans certains cas, un syndrome hémophagocytaire peut modifier la présentation clinique. La plupart des manifestations systémiques de cette pathologie sont dues à la production de cytokines par les cellules tumorales et les cellules répondant à leur signal. Des délétions et inversions du chromosome 6 sont fréquentes.

La réponse aux polychimiothérapies est le plus souvent excellente chez les patients ayant des lymphomes NK/T de type nasal, en particulier dans les formes localisées. La radiothérapie est souvent utilisée à l'issue du traitement par chimiothérapie. Quatre facteurs de risque ont été identifiés, incluant les signes B, le stade avancé, l'élévation des LDH et une atteinte ganglionnaire associée. La probabilité de survie des patients dépend du nombre de facteurs présents : la survie à 5 ans est de 81 p. 100 avec 0 facteur de risque, de 64 p. 100 pour 1, de 32 p. 100 pour 2, et de 7 p. 100 pour 3 ou 4. Les polychimiothérapies sans anthracyclines ont été vantées comme supérieures au CHOP, mais les données restent limitées. Des intensifications thérapeutiques avec greffe de cellules souches ont été réalisées mais leur rôle reste mal défini.

Lymphome T associé aux entéropathies (EATL)

Le lymphome T associé aux entéropathies est une complication rare de maladies coéliquiennes anciennes. Il survient classiquement au niveau du jéjunum ou de l'iléon. Chez l'adulte, les diagnostics de lymphome et de maladie coéliquienne peuvent être portés de façon concomitante, mais il est suspecté que la maladie coéliquienne précède le lymphome de nombreuses années. La tumeur se présente le plus souvent sous forme de masses ulcérales multiples, mais peut aussi provoquer une lésion exophytique ou de multiples ulcérations. La tumeur exprime CD3 et CD7, mais une perte d'expression de CD8 est pratiquement constante. Les lymphocytes d'apparence normale infiltrant la muqueuse adjacente peuvent avoir un phénotype similaire. La plupart des patients ont le génotype HLA associé à la maladie coéliquienne, HLA-DQA1*0501 ou DQB1*0201.

Le pronostic de ce type de lymphome est extrêmement mauvais (la survie médiane est de 7 mois) bien que certains patients répondent au CHOP. La réponse à la chimiothérapie peut être associée à des perforations digestives. En cas de réponse, des rechutes à distance sont observées.

Lymphome T hépatosplénique

Le lymphome T hépatosplénique est une tumeur qui dérive de lymphocytes T exprimant un TCR- $\gamma\delta$, lesquels affectent principalement le foie et dont les cellules de taille moyenne infiltrer les sinusoides. En cas d'atteinte splénique, la pulpe rouge est principa-

lement infiltrée. Il s'agit d'une pathologie de l'adulte jeune, présentant notamment un déficit immunitaire sous-jacent ou une maladie dysimmunitaire requérant un traitement immunosuppresseur. Une prise préalable de thiopurines ou d'infliximab est particulièrement fréquente. Les cellules sont CD3⁺ et le plus souvent CD4⁻ et CD8⁻. Un isochromosome 7q peut être mis en évidence, souvent associé à une trisomie 8. Ce lymphome a une évolution agressive. Les polychimiothérapies peuvent permettre d'obtenir des rémissions, mais la majorité des patients rechutent. La médiane de survie est de 2 ans environ. L'arrêt des immunosuppresseurs ne permet pas d'obtenir des rémissions.

Lymphome T avec panniculite hémophagocytaire

Les lymphomes T de type panniculite hémophagocytaire forment le plus souvent des lésions sous-cutanées multiples constituées de cellules T tumorales de phénotype cytotoxique (c'est-à-dire exprimant perforine et granzyme B et les marqueurs CD3 et CD8). Le réarrangement du TCR est le plus souvent de type $\alpha\beta$ mais peut parfois être de phénotype $\gamma\delta$, notamment dans un contexte d'immunosuppression. Les cellules ne sont pas infectées par l'EBV. Un syndrome hémophagocytaire peut être associé aux lésions cutanées : une fièvre et une hépatosplénomégalie peuvent être présents. Il n'y a en général pas d'atteinte ganglionnaire. Les polychimiothérapies, dont le CHOP, permettent fréquemment d'obtenir une réponse. Lorsque la maladie est évolutive, le syndrome hémophagocytaire peut être responsable d'une évolution fulminante. Une chimiothérapie efficace peut contrôler ce dernier.

Lymphome NK blastique

Les cellules néoplasiques expriment les marqueurs NK, en particulier le CD56, et sont négatives pour le CD3. Les cellules, de grandes tailles et d'aspect blastique, peuvent mimer une leucémie aiguë, mais l'atteinte est principalement cutanée. Cytologiquement, ces cellules sont similaires aux blastes de leucémies aiguës myéloblastique ou lymphoblastique. Aucune anomalie chromosomique caractéristique n'a été décrite. L'évolution clinique est rapide, la maladie étant le plus souvent réfractaire aux chimiothérapies standard des lymphomes.

Lymphome T primitif cutané CD30⁺

Il s'agit d'un lymphome cutané constitué de cellules identiques à celles observées dans le lymphome anaplasique T. Parmi les lymphomes T cutanés, environ 25 p. 100 sont des lymphomes anaplasiques CD30⁺. En l'absence d'atteinte ganglionnaire, la distinction peut être difficile entre les formes cutanée et systémique de la maladie. Les cellules tumorales, le plus souvent CD4⁺, contiennent des granules cytotoxiques positifs pour le granzyme B et la perforine dans 70 p. 100 des cas. La translocation t(2;5) classique des lymphomes anaplasiques est absente ; aussi, sa présence doit faire rechercher une atteinte systémique et reconsidérer le diagnostic. Ce type de lymphome a été sporadiquement rapporté comme compliquant le port d'implants mammaires en silicone. Les lymphomes T cutanés CD30⁺ sont le plus souvent sensibles aux traitements. La radiothérapie peut être curative ; de même l'exérèse chirurgicale peut permettre d'obtenir un contrôle à long terme de la maladie. La survie globale à 5 ans est supérieure à 90 p. 100.

Lymphome T de type angio-immunoblastique

Le lymphome T angio-immunoblastique est une pathologie systémique qui représente 15 p. 100 de l'ensemble des lymphomes T. Les patients ont souvent de la fièvre, des signes généraux, un stade avancé, des adénopathies disséminées, une hépatosplénomégalie, un rash cutané, une hypergammaglobulinémie polyclonale et une variété d'auto-anticorps incluant agglutinines froides, facteurs rhumatoïdes et complexes immuns circulants. Des œdèmes, des arthrites, des épanchements pleuraux et de l'ascite sont possibles. Les adénopathies sont envahies par un infiltrat polymorphe de cellules T tumorales associées à un infiltrat inflammatoire de cellules réactionnelles et d'une prolifération de veinules endothéliales et de cellules folliculaires dendritiques. Les anomalies cytogénétiques les plus fréquentes sont la trisomie 3,

la trisomie 5, et l'addition d'un chromosome X. Les associations de chimiothérapie peuvent permettre d'obtenir des réponses. Le déficit immunitaire sous-jacent favorise la survenue de complications infectieuses après les chimiothérapies conventionnelles.

HÉMOPATHIES MYÉLOÏDES

■ LEUCÉMIE À POLYNUCLÉAIRES NEUTROPHILES

La leucémie à polynucléaires neutrophiles est un syndrome myéloprolifératif rare qui peut être confondu avec la plus commune leucémie myéloïde chronique (LMC). Les patients se présentent avec une hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles (> 25 000/μl) et une hépatosplénomégalie mais, à la différence de la LMC, n'ont pas de chromosome Philadelphie ou de réarrangement *BCR-ABL*, et leur myélémie représente moins de 10 p. 100 des leucocytes. Il s'agit d'un diagnostic d'exclusion. Une réaction leucémoïde et les autres syndromes myéloprolifératifs et myélodysplasiques doivent avoir été éliminés. Les précurseurs myéloïdes n'ont pas de signes de dysplasie. Certains patients avec des leucémies à polynucléaires neutrophiles semblent avoir une pathologie plasmocytaire associée, mais la relation entre les deux entités n'est pas élucidée. Dans l'immense majorité des cas, le caryotype est normal. La durée d'évolution est hétérogène de 1 à 20 ans ou plus. Un petit nombre de patients développeront une leucémie aiguë ou un syndrome myélodysplasique. Les cellules myéloïdes pathologiques envahissent progressivement la moelle, refoulant les précurseurs rouge et plaquettaires. L'hydroxyurée peut contrôler l'hyperleucocytose, mais n'est le plus souvent pas nécessaire en dessous de 100 000/μl car, à la différence des blastes, ces cellules n'induisent pas de leucostase et ne sont pas invasives. Les patients ne répondent pas le plus souvent à une splénectomie et aucun traitement ne modifie actuellement l'évolution de la maladie.

■ LEUCÉMIE À ÉOSINOPHILES/SYNDROME HYPERÉOSINOPHILIQUE

Les critères diagnostiques de syndrome hyperéosinophilique/leucémie à éosinophiles sont listés dans le [tableau e21-IV](#). La présence d'une hyperéosinophilie sanguine est nécessaire, définie comme un compte d'éosinophiles supérieur à 1 500/μl, une augmentation des éosinophiles médullaires, et moins de 20 p. 100 de blastes dans le sang et la moelle, pendant plus de 6 mois en l'absence d'autres symptômes nécessitant une prise en charge diagnostique et thérapeutique urgente. Les syndromes hyperéosinophiliques sont beaucoup plus fréquents chez les hommes que chez les femmes (9/1). Les patients peuvent être totalement asymptomatiques et le diagnostic se fait sur une NFS (numération-formule sanguine) de routine ou avoir une constellation de symptômes incluant fièvre, fatigue, toux, œdèmes, dyspnée, dysfonctionnement neurologique central, douleurs musculaires diffuses, démangeaisons, douleurs abdominales, diarrhées, neuropathies périphériques ou anomalies

rhumatologiques. L'élément diagnostique clef est de distinguer une éosinophilie clonale (une prolifération néoplasique d'éosinophiles) d'une éosinophilie secondaire. En raison du manque de marqueurs de clonalité éosinophilique, le diagnostic est surtout un diagnostic d'exclusion.

Une fois éliminées les causes d'hyperéosinophilies secondaires, le réarrangement *FIP1L1-PDGFR* dans le sang périphérique, qui caractérise le syndrome myéloprolifératif associé à cette anomalie, doit être recherché. Si cette anomalie est identifiée, le traitement par imatinib qui inhibe le PDGFR (*platelet-derived growth factor receptor*) est actif chez ces patients. En l'absence de ce réarrangement, un examen cytogénétique médullaire doit rechercher des translocations impliquant les locus 5q33 (*PDGFRB*), 4q12 (*PDGFRA*) ou 8p11.2 (*FGFR1*). Ces éosinophilies clonales sont l'un des éléments cliniques du tableau caractérisant ces hémopathies myéloïdes. Les anomalies impliquant le PDGFR sont prédictives d'une bonne réponse à l'imatinib alors que les anomalies du récepteur au FGFR sont résistantes à ce traitement.

Si ces anomalies génétiques ne sont pas retrouvées, un phénotypage lymphocytaire et une recherche de clone T dans le sang périphérique sont nécessaires. La présence d'un clone T établit le diagnostic de syndrome hyperéosinophilique lymphoïde sous-tendant un mécanisme cytokine sous-jacent. Si le compartiment lymphoïde T périphérique est normal, le diagnostic de syndrome hyperéosinophilique/leucémie chronique à éosinophiles est porté ; la distinction entre ces deux entités repose sur l'hémogramme et le compte de blastes médullaires. Si le pourcentage de blastes sanguins est supérieur à 2 p. 100 et celui de blastes médullaire supérieur à 5 p. 100, le diagnostic est celui d'une leucémie chronique à éosinophile ; dans le cas inverse il s'agit d'un syndrome hyperéosinophilique.

Le cœur, le poumon et le système nerveux central sont les organes les plus fréquemment touchés par les dommages induits par les éosinophiles. Les patients doivent avoir une évaluation cardiaque et pulmonaire incluant radiographie de thorax, échocardiographie et dosage de la troponine. En l'absence d'anomalie du PDGFR, les patients asymptomatiques peuvent être surveillés. Si un traitement est nécessaire du fait de manifestations cliniques, les corticoïdes sont le traitement initial de référence. L'hydroxyurée, l'interféron α, la cladribine et la ciclosporine ont été utilisées. Le mépolizumab, un anticorps anti-IL-5, a été testé dans les formes lymphoïdes. Des réponses sont observées mais suspensives. L'anticorps anti-CD52 (alemtuzumab) peut aussi induire des réponses mais au prix d'une immunosuppression très importante.

NÉOPLASIES HISTIOCYTAIRES ET DENDRITIQUES

Les tumeurs dérivées des histiocytes ou des cellules dendritiques sont extrêmement rares. Au cours du siècle précédent, un certain nombre de pathologies ont été décrites comme histiocytaires, mais se sont révélées depuis être d'une autre origine ; des hémopathies lymphoïdes T rares comme les lymphomes anaplasiques ont souvent été

TABLEAU e21-IV Critères diagnostiques d'une leucémie à éosinophiles et d'un syndrome hyperéosinophilique.

Nécessaire : persistance d'une éosinophilie sanguine $\geq 1\ 500/\mu\text{l}$, d'une augmentation des éosinophiles médullaires, blastes sanguins et médullaires < 20 p. 100

1. Exclure toutes les causes d'hyperéosinophilie secondaire : allergie, parasites, infections, pathologies pulmonaires (pneumopathie d'hypersensibilité, syndrome de Löffler) et connectivites
2. Exclure une tumeur associée à une éosinophilie secondaire : lymphome T, lymphome de Hodgkin, leucémie aiguë lymphoblastique et mastocytose
3. Exclure les autres hémopathies myéloïdes associant une éosinophilie clonale : leucémie myéloïde chronique, leucémie aiguë myéloblastique avec inv(16) ou t(16;16) (p13;q22), autres syndromes myéloprolifératifs ou myélodysplasiques
4. Exclure une éosinophilie réactionnelle lymphoïde T liée à l'IL-5 ou autres cytokines

Si ces entités ont été exclues et qu'il n'y a aucune évidence pour une hémopathie myéloïde clonale, le diagnostic est le syndrome hyperéosinophilique

Si ces entités ont été exclues et qu'il existe une anomalie clonale myéloïde ou une autre preuve de clonalité et que des blastes sont présents dans le sang (> 2 p. 100) ou augmentés dans la moelle (< 20 p. 100), le diagnostic est celui de leucémie chronique à éosinophiles

considérées comme d'origine histiocytaire. Les histiocytes et les macrophages sont des cellules circulant peu, et les néoplasies en dérivant sont le plus souvent à l'origine de tumeurs localisées à leur site initial. Le nombre de marqueurs disponibles pour caractériser ces cellules est plus restreint que pour les lymphocytes. Cependant, les quatre principaux types de macrophage et cellules dendritiques ont des caractéristiques distinctives. Les cellules de Langerhans sont dérivées de la moelle et résident dans la peau ; leur principale fonction est de présenter l'antigène aux cellules T. Elles expriment le CMH II, le récepteur Fc et la protéine S100 ; elles sont CD4 et CD1a positives et ne sont pas des cellules phagocytaires. Elles ont des particularités morphologiques spécifiques, comme la présence des granules de Birbeck, des organites en forme de bâton ou de raquette de tennis à la fonction méconnue. Les cellules dendritiques interdigitées sont aussi des cellules présentatrices d'antigène originaires de la moelle, pouvant être présentes dans tous les tissus. Elles expriment le CMH-II et la protéine S100, mais pas les autres marqueurs. Les cellules folliculaires dendritiques semblent dériver de cellules souches mésenchymateuses et résident dans les follicules lymphoïdes des ganglions, où elles présentent l'antigène aux lymphocytes B. Elles sont CD21 et CD35 positives, et CD45 et CD68 négatives. Les macrophages sont aussi CD21 et CD35 positives, mais expriment le CD68, le lysozyme et sont des cellules phagocytaires.

■ SARCOME HISTIOCYTAIRE

Cette tumeur constituée d'histiocytes ou de macrophages peut se présenter comme une masse unique avec ou sans signes généraux comme de la fièvre ou une perte de poids. Elle est composée d'amas de grandes cellules qui détruisent l'architecture tissulaire. Les cellules ressemblent aux cellules de lymphome B diffus à grandes cellules mais n'expriment pas les marqueurs lymphoïdes et sont CD68, lysozyme, CD11c et CD14 positives. Ces tumeurs sont peu chimiosensibles et leur histoire naturelle est le plus souvent agressive.

■ HISTIOCYTOSE LANGERHANSIENNE

L'histiocytose langerhansienne est une maladie de l'enfance qui a été appelée histiocytose X, maladie de Letterer-Siwe, maladie de Hans-Schuller-Christian et granulome à éosinophile. Les patients ayant une histiocytose à cellules de Langerhans ont un risque accru de développer une leucémie aiguë lymphoblastique ou d'autres hémopathies lymphoïdes. Trois syndromes cliniques sont distingués. Les lésions osseuses solitaires, touchant notamment le crâne, le fémur, le bassin ou les côtes sont souvent appelées granulome à éosinophile. Des lésions multiples d'un seul tissu, le plus souvent l'os, sont appelées maladie de Hans-Schuller-Christian. Des lésions multiples atteignant des tissus différents incluant les os, le foie, la rate, la peau, et les ganglions constituent la maladie de Letterer-Siwe. Les granules de Birbeck sont pathognomoniques mais uniquement visibles en microscopie électronique. L'évolution clinique est inversement corrélée au nombre de lésions. Les patients ayant une lésion unique peuvent évoluer vers des lésions multiples et des atteintes multi-viscérales dans 10 p. 100 des cas ; cependant la plupart des patients répondent aux traitements. Une survie prolongée est observée dans 70 à 90 p. 100 des cas.

■ SARCOME À CELLULES DE LANGERHANS

Le sarcome à cellules de Langerhans se distingue de l'histiocytose langerhansienne par la présence de nombreuses atypies cellulaires ; il peut survenir de novo ou compliquer une histiocytose langerhansienne. L'histoire naturelle est beaucoup plus agressive, mais cette pathologie peut répondre au traitement et le taux de survie à long terme est de l'ordre de 50 p. 100.

■ SARCOME À CELLULES DENDRITIQUES INTERDIGITÉES

Le sarcome à cellules dendritiques interdigitées est une prolifération de cellules ovoïdes à fusiforme de localisation le plus souvent ganglionnaire mais parfois cutanée. La tumeur originelle est le plus souvent asymptomatique, mais peut être accompagnée d'une fatigue, d'une fièvre ou de sueurs nocturnes. Les cellules expriment la protéine S100 mais pas les marqueurs folliculaires dendritiques comme

CD21 et CD35. L'évolution clinique est hétérogène. Les maladies localisées peuvent être localement curables.

■ SARCOME À CELLULES FOLLICULAIRES DENDRITIQUES

Le sarcome à cellules folliculaires dendritiques est une tumeur dérivée des cellules folliculaires dendritiques qui prend naissance dans les ganglions dans environ deux tiers des cas. Des localisations extranodales sont possibles. Il se présente le plus souvent comme des formations indolores à croissance lente. L'histologie est identique à celle des tumeurs à cellules dendritiques interdigitées mais les cellules tumorales expriment des marqueurs différents (par exemple, elles sont CD21 et CD35 positives mais n'expriment pas le CD1a). Cette tumeur est classiquement indolente et peut être traitée chirurgicalement. Il n'y a pas de place définie pour la radiothérapie ou la chirurgie.

■ MASTOCYTOSES

Une mastocytose est une prolifération de cellules mastocytaires au sein d'un ou plusieurs organes. Dans environ 80 p. 100 des cas, la peau est atteinte de façon isolée. Dans les autres cas, la peau et au moins un autre organe sont atteints.

■ MASTOCYTOSE CUTANÉE

Trois principaux variants des mastocytoses cutanées sont décrits : 1) l'urticaire pigmentaire, la forme la plus commune, est un rash maculopapuleux pigmenté, reflet d'une atteinte du derme pigmentaire ; 2) les mastocytoses cutanées disséminées, rares mais survenant presque exclusivement chez l'enfant, ne se présentent pas comme un rash maculopapuleux : la peau est relativement plane mais peut être rouge ou épaissie et, histologiquement, on observe une infiltration du derme réticulaire et du derme papillaire par des mastocytes ; 3) le mastocytome cutané, lésion unique, le plus souvent du tronc ou du poignet, est une tumeur constituée de cellules mastocytaires.

■ MASTOCYTOSES SYSTÉMIQUES

Les manifestations cliniques des mastocytoses systémiques peuvent être dues soit à l'infiltration des organes par les cellules mastocytaires soit à la libération de médiateurs par ces dernières, dont des protéases, l'histamine, les eicosanoïdes, ou l'héparine. Les signes et symptômes peuvent être regroupés parmi les catégories suivantes : 1) symptômes constitutionnels (asthénie, fièvre, perte de poids, sueurs) ; 2) manifestations cutanées de l'infiltration mastocytaires (prurit, urticaire, rash, dermatographisme) ; 3) symptômes induits par les médiateurs (douleurs abdominales, flushs, syncope, hypertension, céphalées, tachycardie, diarrhée) ; 4) symptômes ostéo-articulaires (fractures, douleurs, arthralgies). Les patients peuvent avoir une splénomégalie, une anémie, et une augmentation ou une diminution des leucocytes et des plaquettes. L'atteinte médullaire est classique. Une éosinophilie peut être présente et importante en imposant pour un syndrome hyperéosinophilique. Le taux sérique de tryptase est un marqueur utile de la masse mastocytaire. Des taux sériques supérieurs à 20 ng/ml traduisent une mastocytose systémique. Dans les formes cutanées, les taux sériques de tryptase sont inférieurs à 15 ng/ml.

Dans la série de la Mayo Clinic, 40 p. 100 des patients ayant une mastocytose systémique ont une hémopathie myéloïde associée : dans environ 45 p. 100 des cas il s'agit d'un syndrome myéloprolifératif ; dans 29 p. 100 une leucémie myélomonocytaire chronique, et dans 23 p. 100 des cas un syndrome myélodysplasique. Une éosinophilie est notée chez environ un tiers de patients qui ont une hémopathie myéloïde. La survie médiane des patients ayant une mastocytose systémique associée à une hémopathie myéloïde est d'environ 2 ans.

En l'absence d'hémopathie myéloïde, les mastocytoses systémiques peuvent avoir une évolution indolente ou agressive. Les formes indolentes sont caractérisées par des taux non élevés de tryptase, l'absence de dysplasie, d'hépatosplénomégalie, d'atteinte osseuse, de malabsorption avec perte de poids et ont un hémogramme normal. Ces patients représentent 46 p. 100 des cas dans la série de la Mayo Clinic et ont une médiane de survie supérieure à 16 ans.

Par opposition, environ 12 p. 100 des patients de cette série ayant une forme systémique ont une évolution agressive. Ils présentent souvent une anémie et une thrombopénie, des signes B et

une hépatosplénomégalie. Leur médiane de survie est de 3,5 ans. Cependant, pour la plupart de ces patients, le diagnostic et le traitement sont antérieurs à la mise en évidence dans les formes systémiques de mutations activatrices de *c-kit*, notamment la mutation D816V. Kit est l'une des kinases inhibée par l'imatinib, mais cette mutation est relativement résistante à celui-ci. Des inhibiteurs de deuxième et troisième générations sont en cours d'évaluation. L'interféron α induit une réponse chez environ 50 p. 100 des patients, d'une durée médiane de 1 an. L'hydroxyurée peut désinfiltrer la moelle pour restaurer une hématopoïèse normale. La réponse médiane est de 2,5 ans. La cladribine permet d'obtenir des réponses chez 55 p. 100 des patients, durant environ 1 an, et est un traitement de première ligne raisonnable.

■ SARCOMES À CELLULES MASTOCYTAIRES

Le sarcome mastocytaire est une entité très rare réalisant une masse tumorale invasive formée de cellules mastocytaires immatures d'aspect atypique. Il peut survenir de novo ou compliquer une mastocytose systémique, réalisant une masse unique de croissance inhabituellement rapide en comparaison des autres sites atteints. Quand la moelle est envahie par plus de 50 p. 100 de cellules mastocytaires, on observe le plus souvent plus de 10 p. 100 de cellules circulantes à l'hémogramme. Ces anomalies définissent la leucémie à mastocytes.

■ MASTOCYTOME EXTRACUTANÉ

Cette tumeur rare formée de mastocytes d'apparence normaux est localisée dans le poumon. Son traitement est anecdotique et non consensuel.

LECTURES COMPLÉMENTAIRES

- CHANDESRIS MO et al. Enteropathy-associated T-cell lymphoma : a review on clinical presentation, diagnosis, therapeutic strategies, and perspectives. *Gastroenterol Clin Biol*, 2010, 34 : 590.
- ELLIOTT MA et al. WHO-defined chronic neutrophilic leukemia : a long-term analysis of 12 cases and a critical review of the literature. *Leukemia*, 2005, 19 : 313.
- FARIS JE, LACASCE AS. Primary mediastinal large B-cell lymphoma. *Clin Adv Hematol Oncol*, 2009, 7 : 125.
- FORCONI F. Hairy cell leukaemia : biological and clinical overview from immunogenetic insights. *Hematol Oncol*, 2011, 29 : 55-66.
- GREER JP, MOSSE CA. Natural killer cell neoplasms. *Curr Hematol Malig Rep*, 2009, 4 : 245.
- KOTLYAR DS et al. A systematic review of factors that contribute to hepatosplenic T-cell lymphoma in patients with inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2011, 9 : 36.
- PARDANANI A, TEFFERI A. Systemic mastocytosis in adults : a review on prognosis and treatment based on 342 Mayo Clinic patients and current literature. *Curr Opin Hematol*, 2010, 17 : 125.
- TEFFERI A et al. Hypereosinophilic syndrome and clonal eosinophilia : point-of-care diagnostic algorithm and treatment update. *Mayo Clin Proc*, 2010, 85 : 158.