

Hématologie & peau

Déborah Debois (1), Liliane Marot (1), Eric Van Den Neste (2), Alessandra Camboni (3), Isabelle Tromme (1)

Hematology & dermatology

We here briefly summarize the "PEAUse dermatologique" meeting organized in February 2018 by the Department of Dermatology of the Saint-Luc University Clinics and dedicated to cutaneous lymphomas.

Professor E. Van Den Neste presented the most frequent cutaneous lymphomas, their treatments, as well as several clinical cases from the Department of Hematology. Professor A. Camboni focused on the histological aspects.

KEY WORDS

Cutaneous lymphoma, Sézary syndrome, mycosis fungoides, CD30+ lymphoproliferative disorders

What is already known about the topic?

- Primary cutaneous T-cell lymphomas are the most common form of extranodal non-Hodgkin T-cell lymphoma after digestive lymphomas. They form a very heterogeneous group in terms of clinical manifestations, evolution, histological characteristics, molecular profile, and prognosis.
- Epidermotropic lymphomas (mycosis fungoides and Sézary syndrome) account for 60% of all primary cutaneous T-cell lymphomas and differ from each other in evolution and prognosis.
- Other rare forms exist, such as CD30+ lymphoproliferative disorders, CD4+ small/medium-sized pleomorphic lymphomas, as well as hypodermic lymphoma.
- More rarely, skin involvement may be secondary to systemic lymphoma infiltration.

What does this article bring up for us?

- This article recalls the clinical aspects allowing the diagnosis of the different types of cutaneous lymphomas.
- It also reviews the treatments of cutaneous epidermotropic lymphomas (mycosis fungoides and Sézary syndrome).
- Finally, it provides histological tips to differentiate between the different lymphoma types when the clinical diagnosis proves complicated.

Nous rapportons le résumé de la PEAUse « Hématologie et peau » organisée en février 2018 par le service de dermatologie des Cliniques universitaires Saint-Luc et consacrée aux lymphomes cutanés.

Le professeur E. Van Den Neste nous a présenté les lymphomes cutanés les plus fréquents, leurs traitements suivis de quelques cas cliniques issus du service d'hématologie. Le Professeur A. Camboni nous a parlé plus précisément des aspects histologiques.

Que savons-nous à ce propos ?

- **Les lymphomes T primitifs cutanés** constituent la forme la plus fréquente de lymphome T non-hodgkinien extra ganglionnaire après le lymphome digestif. Il s'agit d'un groupe très hétérogène sur le plan clinique, évolutif, histologique, moléculaire et pronostic.
- Parmi les formes primitives, les lymphomes épidermotropes (le **mycosis fungoïde** et le **syndrome de Sézary**) représentent 60 % de l'ensemble des lymphomes cutanés T primitifs et diffèrent l'un de l'autre sur le plan évolutif et pronostic.
- D'autres formes plus rares existent telles que les syndromes lymphoprolifératifs CD30+, les lymphomes pléomorphes à petites/moyennes cellules CD4+ ainsi que le lymphome hypodermique.
- Plus rarement, l'atteinte cutanée peut être **secondaire** à l'infiltration d'un lymphome systémique.

Que nous apporte cet article ?

- Rappeler les éléments cliniques permettant le diagnostic des différents types de lymphomes cutanés.
- Faire le point sur les traitements des lymphomes cutanés épidermotropes (Mycosis Fungoïde et Sézary).
- Nous donner des astuces histologiques pour différencier les différents types de lymphomes lorsque le diagnostic clinique est compliqué.

LE MYCOSIS FUNGOÏDE (MF)

GÉNÉRALITÉS

Il s'agit de la forme la plus commune de lymphome T cutané primitif (55%) qui est principalement, mais non exclusivement, observée chez l'adulte (H/F : 2/1). Son origine reste indéterminée à ce jour mais plusieurs facteurs favorisants seraient impliqués dont l'obésité, le tabac ainsi que certaines professions (agriculteurs, peintres, menuisiers, charpentiers).

Sur le plan clinique, il est caractérisé par une évolution chronique avec une atteinte exclusivement cutanée sur plusieurs années. Classiquement, il se présente par des macules érythémateuses qui, progressivement, évoluent en plaques érythémato-squameuses bien délimitées, parfois atrophiques (figure 1). Après plusieurs années d'évolution, les lésions peuvent s'infiltrer et s'étendre de manière diffuse jusqu'à un état érythrodermique. La phase tumorale est représentée par l'apparition de nodules survenant soit en peau saine soit sur plaques préexistantes et constitue un facteur de mauvais pronostic car ils sont souvent associés à une transformation du MF (figure 2).

Figure 1. Mycosis fungoïde 1er stade (plaques)



D'autres formes plus rares sont possibles telles que le **MF chalazodermique, folliculotrope ou pagétoïde**.

Le **MF chalazodermique (chalazodermie granulomateuse)** est une variante indolente qui sur le plan clinique se manifeste de manière très caractéristique par l'apparition progressive d'une hyperlaxité cutanée au niveau des plis (inguinaux, axillaires) par destruction des fibres élastiques. Dans 1/3 des cas, il s'associe à une maladie de Hodgkin ou à d'autres signes plus classiques de MF.

La variante **folliculotrope** comme son nom l'indique atteint préférentiellement les follicules pileux, se présente plutôt sous forme de papules folliculaires (pseudo-

acnéiques), parfois très prurigineuses et surtout localisées sur la région céphalique (figure 3).

Le MF **pagétoïde** constitue une forme intra-épidermique pure de MF et de meilleur pronostic.

Figure 2. Mycosis fungoïde: 3e stade (tumoral). Apparition de lésions nodulaires infiltrées sur des plaques classiques, parfois à distance



Figure 3. Mycosis fungoïde folliculotrope



EXAMENS COMPLÉMENTAIRES

Le diagnostic doit être confirmé par analyse **histologique, immunohistochimique et moléculaire** après **biopsie cutanée**.

Sur le plan histologique, il se caractérise par la présence d'un infiltrat lymphocytaire T CD3+, CD4+, CD8-, CD45RO+, CD30+/- en bande au niveau du derme. L'épidermotropisme est un signe classique ; il correspond à l'alignement le long de la jonction épidermo-dermique, à la manière d'un collier de perle, de lymphocytes atypiques CD4+ (noyau hyperchromatique et cérébriforme). Parfois ces lymphocytes forment des collections intraépidermiques appelées microabcès de Pautrier, signe pathognomonique mais rarement observé. L'analyse du réarrangement du gène du récepteur T permet en général de mettre en évidence un clone T, sauf dans les formes débutantes. L'épidermotropisme ainsi que l'infiltrat dermique sont d'autant plus marqués que la lésion de MF est avancée et infiltrée. Au stade débutant, c'est plutôt l'inverse ; l'épidermotropisme, les atypies et l'infiltrat sont parfois très discrets et le clone T absent. La perte d'expression de CD2, CD3, CD5 et CD7 dans certaines proportions constitue alors un argument supplémentaire en faveur du diagnostic.

La transformation d'un MF constitue un facteur de mauvais pronostic et correspond histologiquement à la présence de > 25 % de « grandes cellules » parfois associée à certains changements immunohistochimiques dont l'expression du CD30.

Une **biopsie ganglionnaire** est également recommandée en cas d'adénopathies palpables.

Un **bilan d'extension par PET-CT** n'est recommandé que dans les stades avancés, c'est-à-dire en cas de nodules tumoraux (= T3) ou en cas d'extension ganglionnaire (N1 ou plus).

PRONOSTIC

Le facteur pronostic principal est représenté par **la classification TNM** ainsi que par la présence de cellules de Sézary circulantes (**classification « B »**). D'autres facteurs pronostiques sont également observés : sexe masculin, âge avancé, folliculotropisme, LDH élevées, certains critères histologiques (MF transformé, CD8+>CD4+).

TRAITEMENT

De multiples traitements sont disponibles et peuvent être associés :

- 1) Traitements locaux : dermocorticoïdes, carmustine, méchloréthamine, UVA/UVB, radiothérapie ciblée.
- 2) Modificateurs de la réponse biologique : interféron alpha 2A, rétinoïdes (acitrétine, bexarotène), photophorèse extracorporelle avec leucophérèse (non remboursé en Belgique).
- 3) Cytostatiques : Doxorubicine, CHOP, CHOP-like

La prise en charge du MF se fait au cas par cas et est surtout dépendante du stade. L'efficacité de ces traitements en ce qui concerne la prévention d'une transformation n'a toutefois pas été démontrée.

Stades IA-IB-IIA

Une surveillance simple peut être proposée dans ces stades débutants associée à un traitement symptomatique. Parfois, un traitement local est instauré : dermocorticoïdes, méchloréthamine 0,02% en préparation magistrale.

Stade IIB

L'association PUVA, Interféron alpha 2A et rétinoïdes systémiques est généralement recommandée en première intention. En cas d'échec thérapeutique, le Méthotrexate constitue une excellente alternative.

Stade III (MF érythrodermique)

La triple thérapie est associée aux dermocorticoïdes puissants. Le Methotrexate ou la photophorèse extracorporelle peuvent être utilisés en seconde intention en cas de cellules de Sézary circulantes.

Stade IV

Cytostatiques +- alogreffe médullaire.

LE SYNDROME DE SÉZARY

Dans 5 % des cas, les lymphomes T cutanés peuvent se présenter par une érythrodermie prurigineuse (figure 4) associée à des adénopathies multiples ainsi qu'à la présence d'une certaine proportion de lymphocytes T atypiques circulants spécifiques (= les cellules de Sézary, stade B2). Contrairement au MF, il atteint des patients plus âgés et est de plus mauvais pronostic (25% de survie à 5 ans).

Figure 4. Syndrome de sézary : érythrodermie



Dans le sang, les cellules de Sézary ressemblent à des lymphocytes de petite à moyenne taille avec un noyau particulier : chromatine plus claire que celle d'un lymphocyte et présence d'un ou deux sillons en « coup d'ongle » conférant un aspect cérébriforme au noyau. Toutefois, ces cellules ne sont pas spécifiques du syndrome de Sézary et peuvent être également observées au cours de diverses dermatoses bénignes et malignes (érythrodermies, eczéma, psoriasis, diverses leucémies, etc.). Ainsi, leur présence à elle seule ne constitue pas un critère suffisant pour le diagnostic. D'autres critères doivent donc être recherchés et pris en compte.

Critères diagnostic du syndrome de Sézary (EORTC, ISCL) – Stade B2¹

Clone T circulant détecté par PCR (identique à la peau)

Et

> 1000/ mm³ cellules de Sézary circulantes

ou

Ly T CD4+/CD8+ ≥ 10

ou

**Augmentation ly T CD4+ avec phénotype anormal
(CD4+CD7- ≥ 40% ou CD4+ CD26- ≥ 30 %)**

L'érythrodermie est définie par un érythème atteignant plus de 90% de la surface corporelle. Ainsi, la peau est erythémato-squameuse, très prurigineuse et souvent accompagnée d'une kératodermie palmo-plantaire ainsi que d'une atteinte des phanères (dystrophie unguéale et alopecie). Cet état érythrodermique est responsable de troubles de la thermorégulation et de perte hydro-électrolytique.

L'examen histologique est comparable à celui du MF, toutefois quelques différences peuvent être notées. En effet, bien que le phénotype soit identique (CD3+, CD4+, CD7-, CD8-), l'épidermotropisme est bien plus discret en cas de syndrome de Sézary et est souvent accompagné de spongiose psoriasiforme. Le marqueur MUM1 (Multiple Myeloma Oncogene 1), lorsqu'il est positif, peut également aider au diagnostic différentiel. Ainsi, le diagnostic du syndrome de Sézary nécessite une corrélation histo-clinique et biologique.

Le bilan doit alors être complété par une prise de sang : analyses générales (hémogramme, LDH, fonction rénale-hépatique, ionogramme), recherche de cellules de Sézary, immunophénotypage ainsi que recherche d'un clone T lymphocytaire sanguin et cutané.

Contrairement au MF, un traitement systémique est d'emblée proposé. La chimiothérapie n'est pas une bonne option en première ligne tandis que l'association photophorèse extracorporelle – Bexarotène – Interféron alpha 2A constitue un traitement de choix.

LES SYNDROMES

LYMPHOPROLIFÉRATIFS CD30+

Ils sont représentés par les **MF CD30+**, la **papulose lymphomatoïde** ainsi que le **lymphome primitif T cutané anaplasique CD30+**. Ces syndromes lymphoprolifératifs CD30+ sont généralement de bon pronostic étant donné la capacité de ces lymphocytes CD30+ à induire un phénomène d'apoptose. Toutefois, de nombreux autres lymphomes ou pseudo-lymphomes peuvent exprimer le CD30, d'où l'importance d'une corrélation histo-clinique.

La **papulose lymphomatoïde** constitue une entité clinique particulière. En effet, elle se présente en général chez la femme d'âge moyen par l'apparition de lésions papulo-nodulaires du tronc et de la partie proximale des membres qui évoluent en quelques semaines vers la nécrose suivie d'une cicatrice atrophique résiduelle (figure 5). Différentes poussées peuvent se chevaucher avec, ainsi, la présence simultanée de lésions à différents stades cliniques. Elle peut s'associer à d'autres formes de lymphomes cutanés ou systémiques (MF, Hodgkin ou lymphome à grandes cellules CD30+) d'où l'importance d'un examen clinique cutané et général systématique.

Figure 5. Papulose lymphomatoïde. Multiples lésions papuleuses prurigo-like



Sur le plan histologique, il existe différents sous-groupes classés de A à F².

Le **type A (histiocytique)** est présent dans plus de 80 % des cas et est de phénotype CD4+, CD8-. Le diagnostic différentiel principal clinique reste le MF au stade tumoral. Le pronostic est excellent (100% de survie à 5 ans).

Le **type B (MF-like)** (< 5%) est histologiquement semblable au MF au stade de plaque avec transformation CD30+.

Le **type C (lymphome anaplasique like)** (10%) est indistinguable du lymphome anaplasique sur base de l'histologie mais s'en distingue par une expression clinique différente.

Le **type D** (< 5%) exprime le CD8 avec comme diagnostic différentiel principal le lymphome T cutané agressif CD8+.

Le **Type E** (*type angioinvasif*) (< 5%), également CD8+, est caractérisé par un angiotropisme marqué avec destruction vasculaire. Cliniquement les lésions sont souvent nécrotiques et ulcérées. Le diagnostic différentiel principal est le lymphome T cutané extranodal à cellules NK.

Le **type F** (*folliculaire*) est marqué par un folliculotropisme majeur mais qui, toutefois, peut également être observé dans les autres formes.

Plus récemment, un réarrangement du locus **DUSP22-IRF4** (ou translocation 6p25.3) a été observé dans certains cas de papulose lymphomatoïde d'évolution indolente. Il s'agissait principalement de personnes âgées présentant soit une lésion cutanée unique agressive soit plusieurs lésions sur une zone limitée.

Le lymphome T cutané anaplasique à grandes cellules

Cliniquement, il se présente chez l'adulte par des lésions nodulaires isolées dans 80% des cas. Des adénopathies peuvent être observées dans 10% des cas. Le pronostic est favorable.

A l'examen histologique, l'infiltrat lymphocytaire est plus diffus, sans épidermotropisme et de phénotype CD4+, CD30+ (plus de 75% des cellules), CD8+ (5% des cas), CD15+ (40% des cas), CD2-, CD3-, CD5-.

Le principal diagnostic différentiel constitue le lymphome systémique anaplasique à grandes cellules.

CONCLUSION

Les **lymphomes T primitifs cutanés** constituent la forme la plus fréquente de lymphome T non-hodgkinien extra ganglionnaire après le lymphome digestif.

Ils sont principalement représentés par les lymphomes épidermotropes : le **mycosis fungoïde** et le **syndrome de Sézary**.

Le **mycosis fungoïde** se caractérise par des plaques érythémato-squameuses à limites nettes, parfois atrophiques, au stade débutant et qui progressivement peuvent devenir tumorales.

Le **syndrome de Sézary**, de moins bon pronostic, se manifeste par une érythrodermie prurigineuse.

Les **syndromes lymphoprolifératifs CD30+**, généralement de bon pronostic, se présentent cliniquement par des lésions nodulaires qui, dans le cadre de la papulose lymphomatoïde, sont d'involution spontanée.

Leur diagnostic nécessite des analyses **histologiques, immunohistochimiques, moléculaires et biologiques**.

RÉFÉRENCES

- 1) Scarisbrick JJ, Hodak E, Bagot M. *et al.* Blood classification and blood response criteria in mycosis fungoides and Sézary syndrome using flow cytometry: recommendations from the EORTC cutaneous lymphoma task force. *Eur J Cancer*. 2018 ; 93 : 47–56.
- 2) Goodlad JR. The many faces of lymphomatoid papulosis. *Diagnostic Histopathol*. 2014 ; 20(7) : 263–270.

AFFILIATIONS

1. Dermatologie, Cliniques universitaires Saint-Luc, avenue Hippocrate 10, B-1200 Bruxelles
2. Hématologie, Cliniques universitaires Saint-Luc, avenue Hippocrate 10, B-1200 Bruxelles
3. Anatomie pathologique, Cliniques universitaires Saint-Luc, avenue Hippocrate 10, B-1200 Bruxelles