

Cas clinique n°16

Dr Sondes Hdiji Mseddi¹, Dr Salwa makni²

**Service d'hématologie¹ et laboratoire
d'anatomopathologie², Sfax**

Cas clinique

- **Mr. Zouheir E, 41 ans**
- **ATCD = 0**
- **Déc 2003 : asthénie, anorexie, fièvre, sueurs nocturnes, amaigrissement 12 kg/1 an et AEG**
- **Juin 2004 :**
 - **Adénopathies sus claviculaires bilatérales**
 - **Biologie: NFS : GB = 8000/mm³, Hb = 8,2 VGM = 69, Pq = 502 000**
VS = 125
EPP = alb : 12,3 g/l, hyper γ 20g/l polyclonale
Bilan hépatique = cholestase anictérique
Bilan rénal = normal

Cas clinique

- **Rx thorax : opacité hilare gauche**
- **TDM TAP : ADP médiastinales et hilaires bilat de 1 à 2 cm, pas d'ADP abdominales**
- **Fibro bronchique + biopsies et LBA : Normaux (pas sarcoïdose, RBK nég)**
- **Biopsie du ganglion sus claviculaire**

Examen histologique du ganglion

- **Architecture conservée**
- **Nombreux follicules lymphoïdes atrophiques prenant un aspect en bulbe d'oignon**
- **Espaces inter folliculaires fibrosés riches en plasmocytes**
- **Dilatation des sinus médullaires et corticaux**



Aspect de maladie de Castleman dans sa forme plasmocytaire

Cas clinique

Aspect histologique de maladie de Castleman dans sa forme plasmocytaire



Maladie de Castleman multicentrique



Corticothérapie à forte dose



- Amélioration de l'état général
- Apyrexie stable
- ↘ VS 87

Cas clinique

- Sep 2004 soit après 2 mois de corticothérapie forte dose:
 - **Réapparition des SG:AEG (PS=3)**, amaigrissement de 8 kgs (Poids=35Kg)
 - Pas d'ADP périphériques mais apparition de **2 lésions érythémateuses surélevés du gros orteil et du pied évoquant un Kaposi cutané**
 - **Syndrome inflammatoire biologique: VS accélérée 140, CRP ↗ 326, hypoalbuminémie 16 g/l**
 - **TDM : mêmes adénopathies (médiastinales + hilaires)**

Cas clinique: Diagnostic?

- **Maladie de Castleman multicentrique** 
- **Association** 

Conduite à tenir ?



Cas clinique: Diagnostic?

Biopsie d'un ganglion rétro-cave sup
(mini thoracotomie)

Et biopsie cutanée

Cas clinique

**Lymphome T ganglionnaire associé
à un sarcome de Kaposi sur
maladie de Castleman (localisée
ou multicentrique)**

Sarcome de kaposi

- Angiosarcomatose multicentrique
- Touche électivement les sujets ayant une immunodépression cellulaire : SIDA+++
- Localisation cutanée ou muqueuse...
- Étiopathogénie :
 - Virus **HHV8** ou **KSHV** (kaposi sarcoma associated herpes virus) \in γ herpes virus (Sharp 2000)
- Traitement:
 - Chimio: Vincristine, antracycline, bléomycine, VP16
 - Radiothérapie

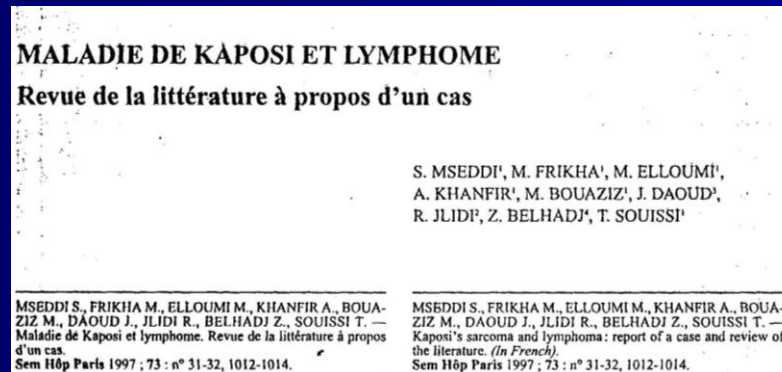
Association: LNH et Kaposi

- Pas une simple coïncidence
- Safai 1980 : 92 pts kaposi
34 néoplasie associée
18 LNH
- Ulbright 1981 (revue de la littérature):
65 Kaposi associé à hémopathie maligne
17 kaposi + LNH
- Moertel et Piette 1987 : fréquence de kaposi chez les malades LNH: **9 à 21 %**
- Dans 65 % des cas LNH précède ou concomitant au kaposi
- Forme classique cutanée

Association: LNH-kaposi

- Notre série à Sfax : entre 1993 -2005 (13 ans)
~250 cas de LNH → 2 cas de kaposi associé → 0,7%?

- **1^{er} cas** : lymphome lymphoplasmocytaire + kaposi cutané et de la muqueuse gingivale concomitants



- **2^{ème} cas** : ce cas clinique
Maladie de Castleman → LNH T + Kaposi cutané
2 mois de corticoïdes

Association: LNH- Sarcome de kaposi- Maladie de Castleman

- **HHV8 ou KSHV est étroitement associé au développement de:**
 - **Sarcome de Kaposi**
 - **2 maladies lymphoprolifératives B:**
 - * **lymphome primitif des séreuses**
 - * **maladie de Castleman multicentrique** sur laquelle se développe souvent **un lymphome plasmoblastique**
- **Notre observation : MC multicentrique + LNH T + Kaposi cutané**

Cas clinique: Bilan d'extension

- NFS : GB = 13400, PNN = 81 %, Hb = 5,8 ; VGM = 67,4 ; Pq = 187.000
- Fg \nearrow 13,5 g/l, VS \nearrow 157, EPP : alb = 16 g/l, \nearrow α 1 et α 2 et γ
- Protéinurie de 24 h : négative
- LDH 1297 \nearrow
- Bilan hépatique : normal
- TDM TAP : ADNP médiastinales et hilaires, épanchement pleural droit sans ADNP abdomino-pelviennes
- BOM : normale
- Sérologie HIV : négative



LNH T ganglionnaire stade IIE pleural Bb avec LDH \nearrow et mauvais état général (PS = 3) associé à un sarcome de kaposi cutané sur maladie de Castleman

Cas clinique: Traitement

- Vu AEG + Hypo albuminémie sévère :
1 cure CHOP + perfusions d'albumine



Amélioration de l'état général

apyrexie

prise de poids

- **2 cures ACVBP** sans toxicité
hématologique ni infectieuse

Cas clinique: Évaluation

- Disparition des SG, prise de poids de 14 kgs
- Régression des lésions cutanées de Kaposi
- Biologie : Hb = 10,9 ; Pq = 285000; Fg = 7 g/l ; LDH = 742; EPP = alb 36 g/l; VS = 54
- TDM : réponse ggl > 90 %, disparition de l'épanchement pleural



Très bonne réponse partielle

Cas clinique: Traitement

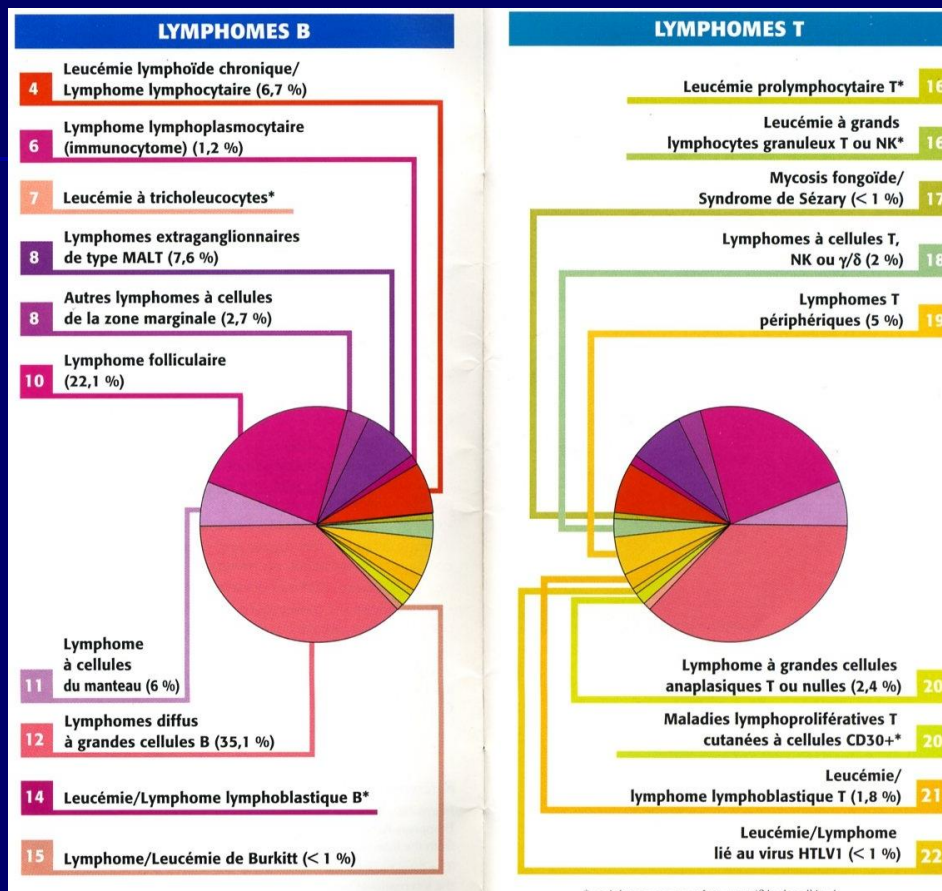
- 3^{ème} et 4^{ème} cure ACVBP sans toxicité
- Recueil de CSP
- 2 cures MTX-HD
- **2^{ème} Évaluation** : Hb = 10,5 ; alb = 40, LDH = 693
VS = 50 ; TDM TAP normal



Rémission complète

- **Intensification thérapeutique par BEAM puis autogreffe de CSH en Mai 2005 sans toxicité majeure**
- **Rémission complète persistante après un recul de 16 mois de la fin du traitement**

Discussion: Lymphomes T



Répartition des différents types de lymphomes dans l'étude internationale de validation de la REAL classification sur 1378 cas (A Clinical Evaluation of the International Lymphoma Study Group Classification of Non Hodgkin's Lymphoma; *Blood*,89,11, 1997)

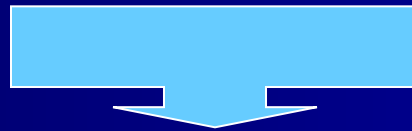
LNH T:classification histologique

Lymphomes T/NK matures:

- Lymphome T périphérique « unspecified »: 5%
- Lymphome anaplasique CD30+ T ou nul: 2,4%
- Lymphome T/NK nasal: 2%
- Lymphome T angio immunoblastique: 1,2%
- Mycosis fongoide/syndrome de Sézary: <1%
- Lymphome T intestinal sans ou avec entéropathie :<1%
- Leucémie/Lymphome T de l'adulte HTLV1 : <1%
- Leucémie à LGL T/NK; Leucémie prolymphocytaire T

Discussion:Lymphomes T

- LNHT/NK ~14% tous les LNH (*Blood 1997*)
- **Plusieurs** variétés histologiques avec **hétérogénéité** clinique, biologique, pronostique et thérapeutique



Il faut au moins **distinguer au moins** les LNH T/NK cutanés primitifs.... des autres LNH T périphériques

LNH T Périphériques : facteurs pronostiques

- **Pronostic moins bon LNH B** indépendamment de l'IPI (GELA Gisselbrecht Blood 1998, MD Anderson Melnyk Blood 1997)
SG à 5 ans : 38 % LNHB vs 63% LNHT

- **Stadification Ann Arbor**

- **Score IPI** est valable pour les LNHT
 - État général altéré PS > 2
 - Stade III et IV
 - LDH ↗

- **Score PGT** des LNHT (Sung BJH 2006)

- * Critères IPI

- * Critères B: signes B, BOM + , Bulky

PGT 1 (IPI bas, B bas) }
PGT 2 (IPI bas, B élevé) } ≠ ce SG et SSP

PGT 3 (IPI élevé , B bas) }
PGT 4 (IPI élevé, B élevé) } ≠ ce SG et SSP

Lymphomes T : traitement

Rareté des LNH T

Plusieurs entités histologiques, hétérogènes



- Difficultés de mener des études larges prospectives randomisées sur des pts homogènes
- **Petites séries rétrospectives** comportant différentes entités



Pas de stratégie thérapeutique propre et claire

Lymphomes T : chimiothérapie

- Chimiothérapie : régimes contenant des antracyclines :

CHOP , CEOP

APO

CEOP-B

MACOP

MACOP-B

ACVBP....



SG 5 ans

25 à 41 %

EFS 5 ans

18 à 33 %

Lymphomes : place de l'autogreffe

- **LNH B agressifs: bénéfice de l'auto sur des études randomisées :**
 - LNH B en rechute chimiosensible
(GELA LNH 84 JCO 1992; PARMA , NEJM 1995)
 - LNH B chimiosensibles en 1 ère ligne si IPI > 1
(GELA, JCO 2000)
- **LNHT : pas d'études randomisées**

LNH T: Place de l'autogreffe

■ LNH T en première ligne:

— Rodriguez (*Ann of Oncol 2003*): 115 pts LNHT auto greffés

- 32 % en 1 ère RC
- 62 % RP
- 5 % réfractaires
- **SG : 60 % ; DFS = 56 %**
- Facteurs pronostiques

} puis autogreffe

- IPI
- Statut de la maladie

Malades en RC = SG à 5 ans 80 % et DFS = 79 %

LNH T: Place de l'autogreffe en 1 ère ligne

- Corradine (*leukemia 2006*): 62 patients LNHT auto greffés
 - TRM = 4,8 %
 - **SG à 12 ans = 55 %**
 - **DFS à 12 ans = 34 %**
 - Analyse uni variée: bon pronostic
 - **Score IPI bas**
 - **Lymphome anaplasique ALK (+): DFS 12 ans 54% vs 18%**
 - **RC avant auto: DFS projetée à 12 ans des pts en RC avant auto 60% > DFS projetée à 5 ans pts traités CHOP seul de 20 à 25%**
 - Analyse multi variée
 - **RC avant auto**



Consolidation par autogreffe en 1 ère ligne est bénéfique?

- **Patients en RC**
- **ALK (+)**

LNH T : place de l'autogreffe

- **LNHT en rechute ou réfractaire:**
 - **CT + auto : EFS à 3 ans , 35 % à 48 %**
(Rodriguez JCO 2001, Song BJH 2003)
 - **TRM ↗ 9-18 %**
 - **Bénéfice surtout :**
 - **LNH anaplasique T**
 - **Chimiosensibilité (bonne réponse avant auto)**

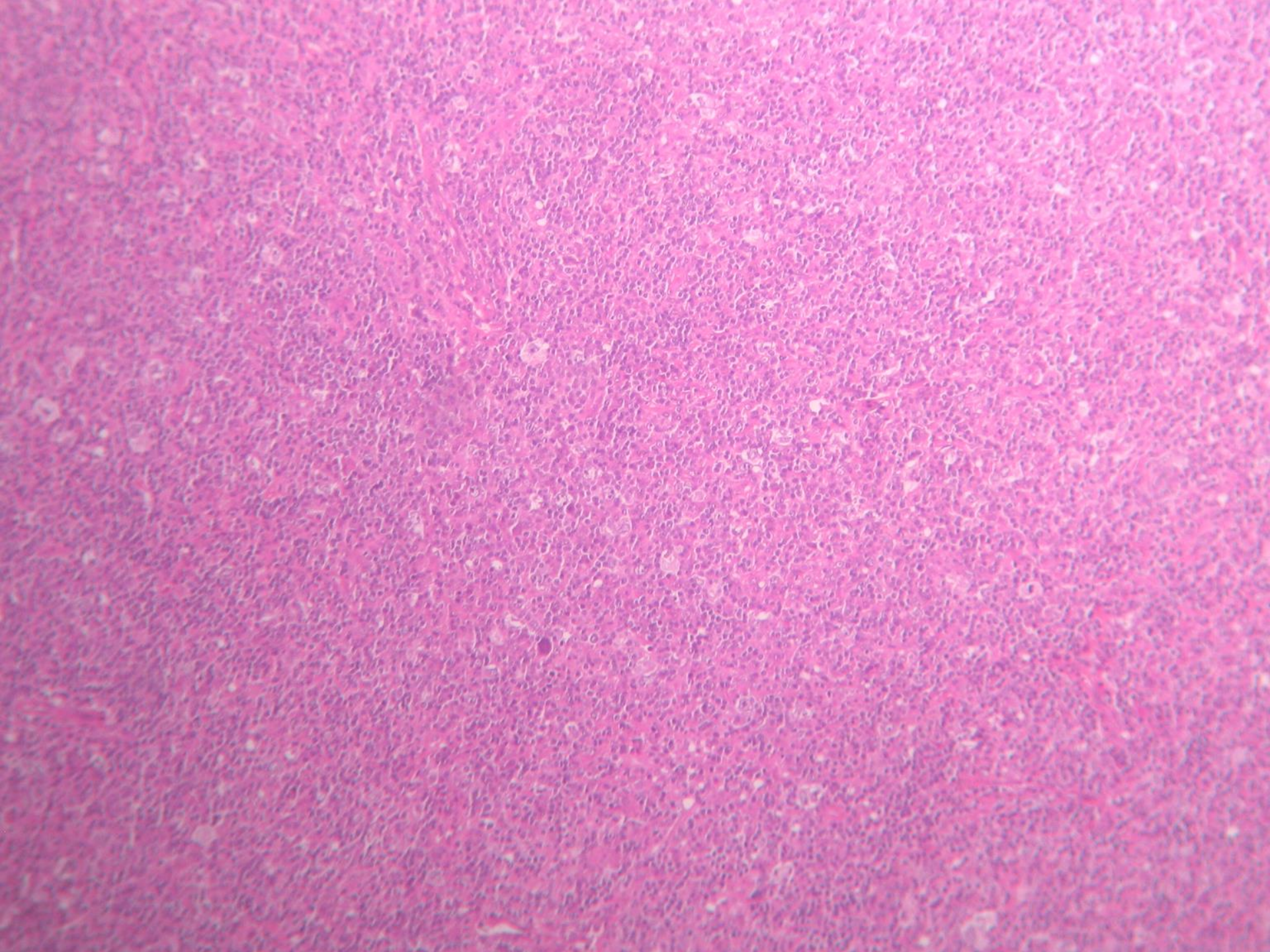
Notre cas clinique

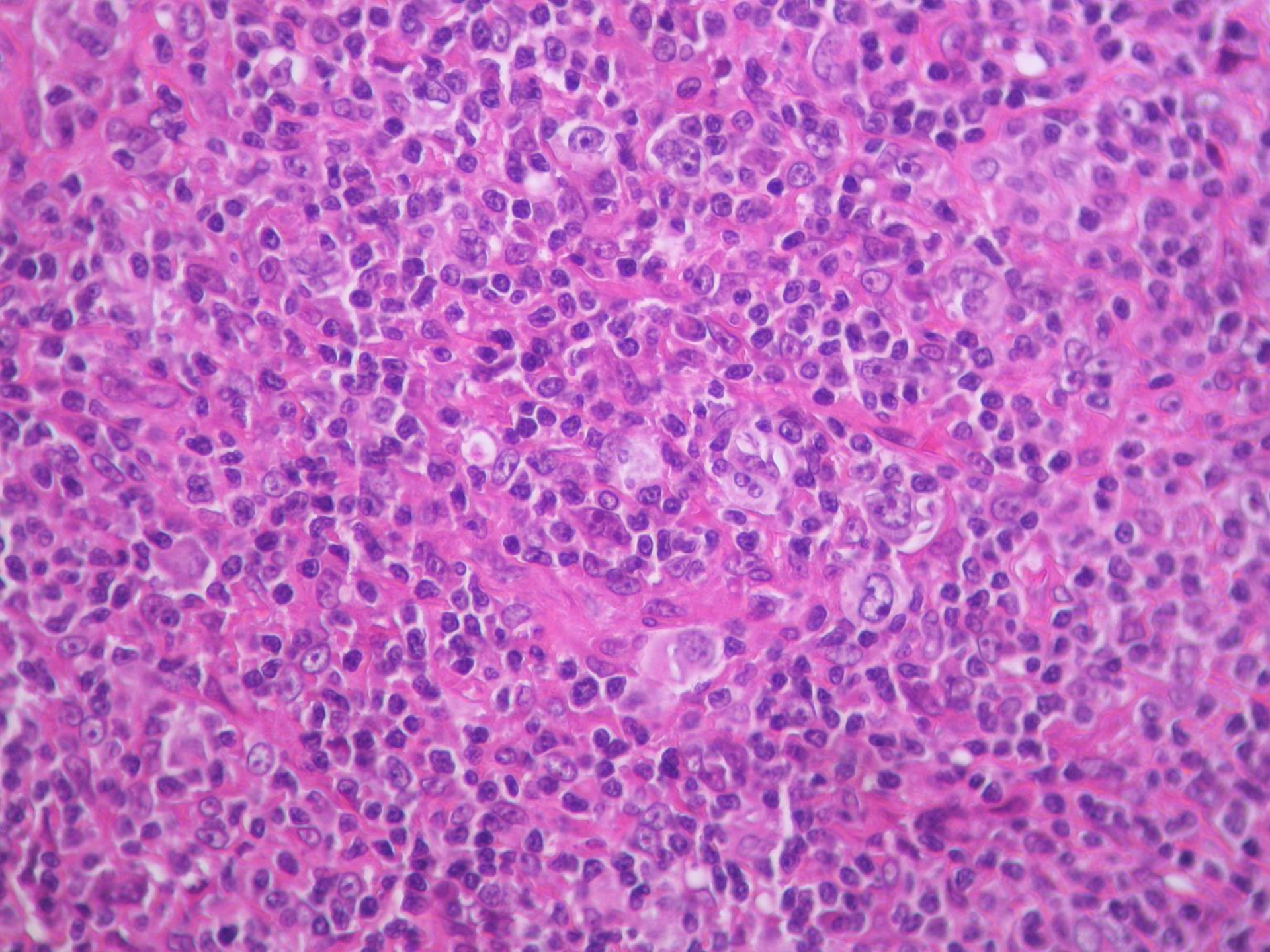
- **LNH T ganglionnaire « unspecified »**
- **IPI=2, PGT=3**
- **Chimiothérapie ACVBP**
- **Rémission complète**
- **Intensification BEAM puis autogreffe**
- **En rémission complète avec un recul de 16 mois**
- **Disparition des lésions de Kaposi cutané sous cette chimio: Vincristine, Adriamycine, Bléomycine**

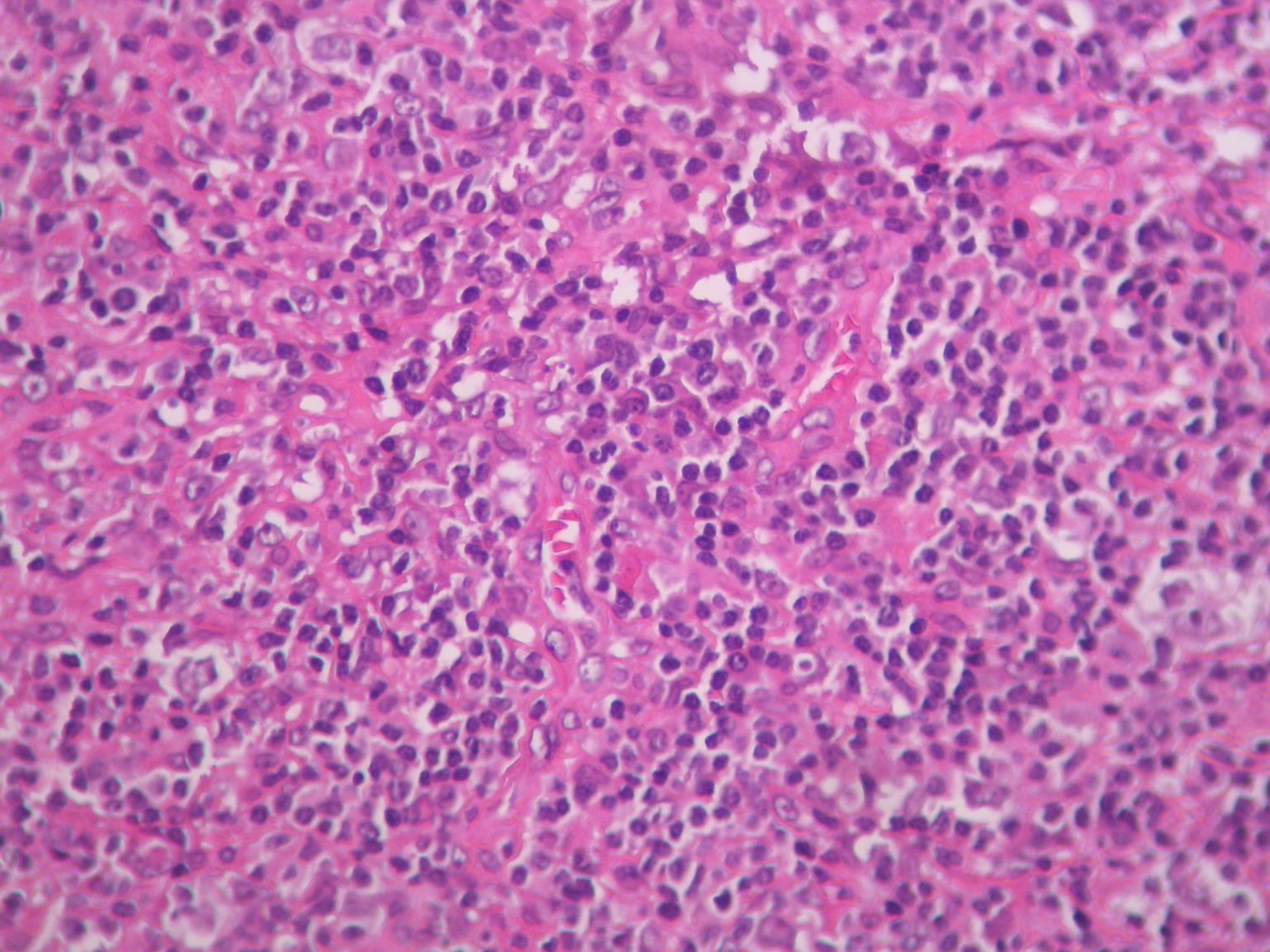
Conclusion

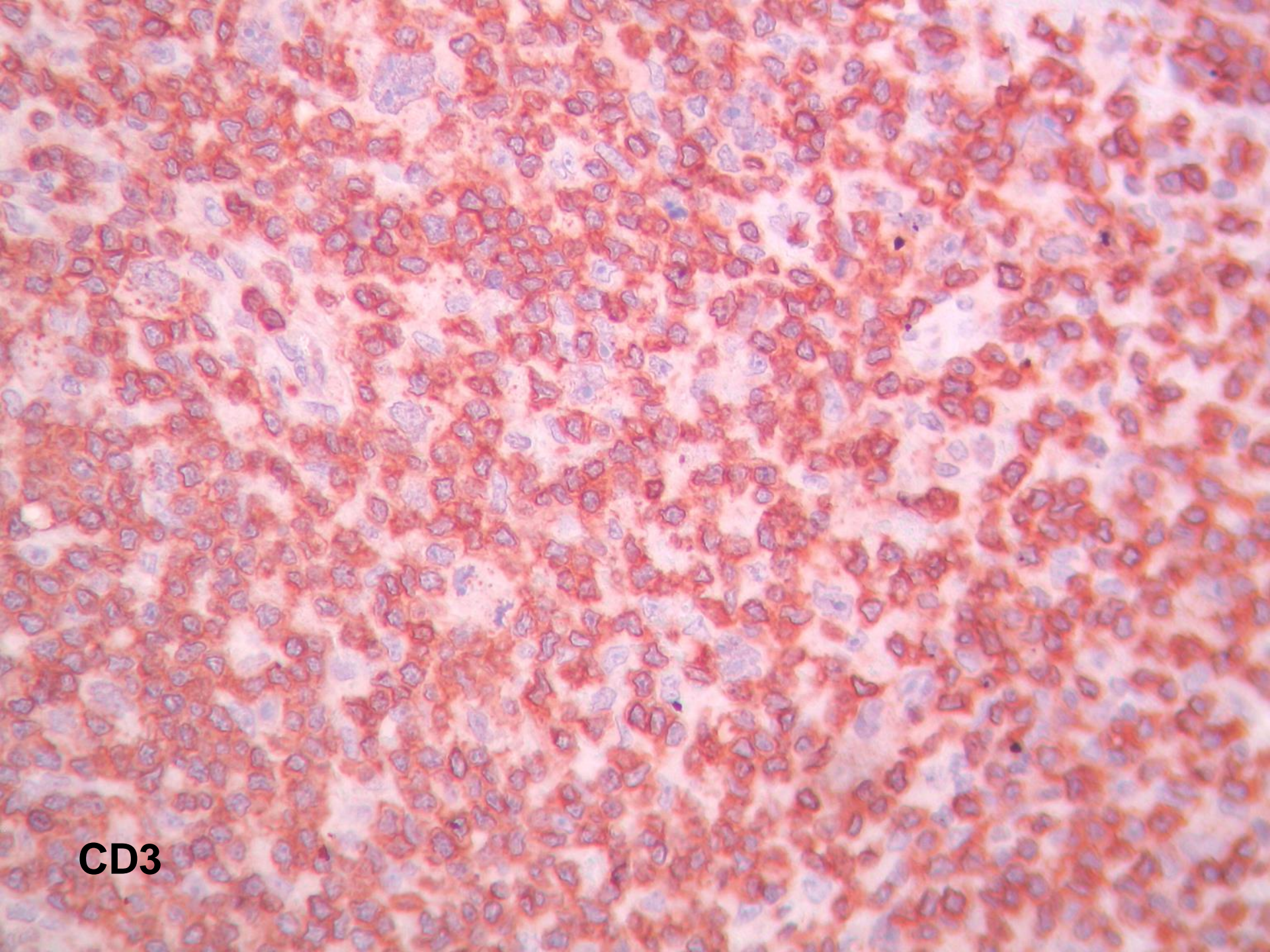
- Associations de maladies → **répéter et multiplier les biopsies**
- Plusieurs entités histologiques hétérogènes dans les LNH T
- Facteurs pronostiques LNH T: IPI valable
- Traitement calqué sur les protocoles LNH B agressifs
- Autogreffe:
 - LNH anaplasiques ALK (+): auto greffe en 1 ère ou 2 ème ligne
 - Autres LNHT, autogreffe pourrait être bénéfique en 1 ère ligne si bonne réponse à la chimio et en cas de rechute chimiosensible

Biopsie d'un ganglion

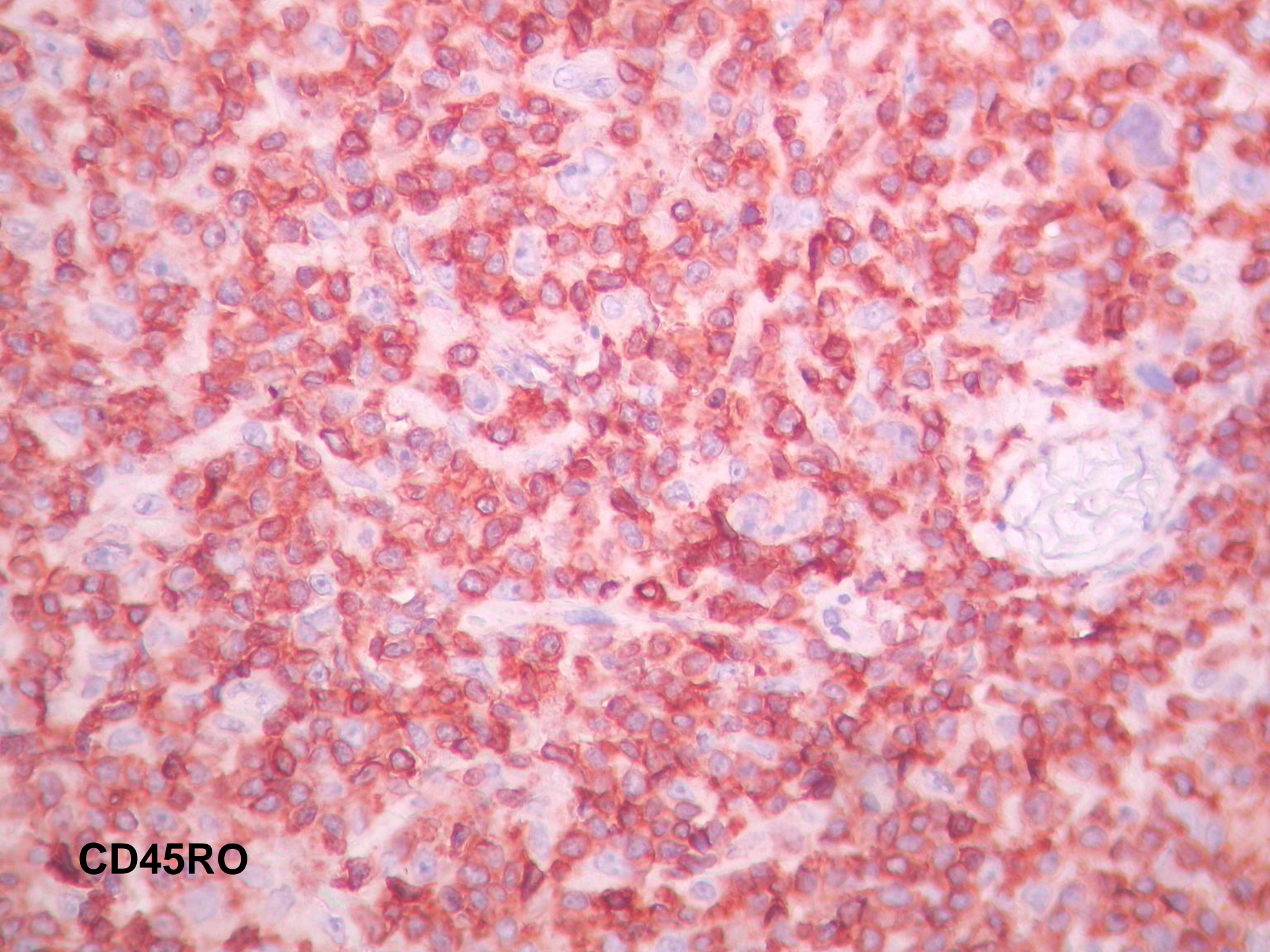




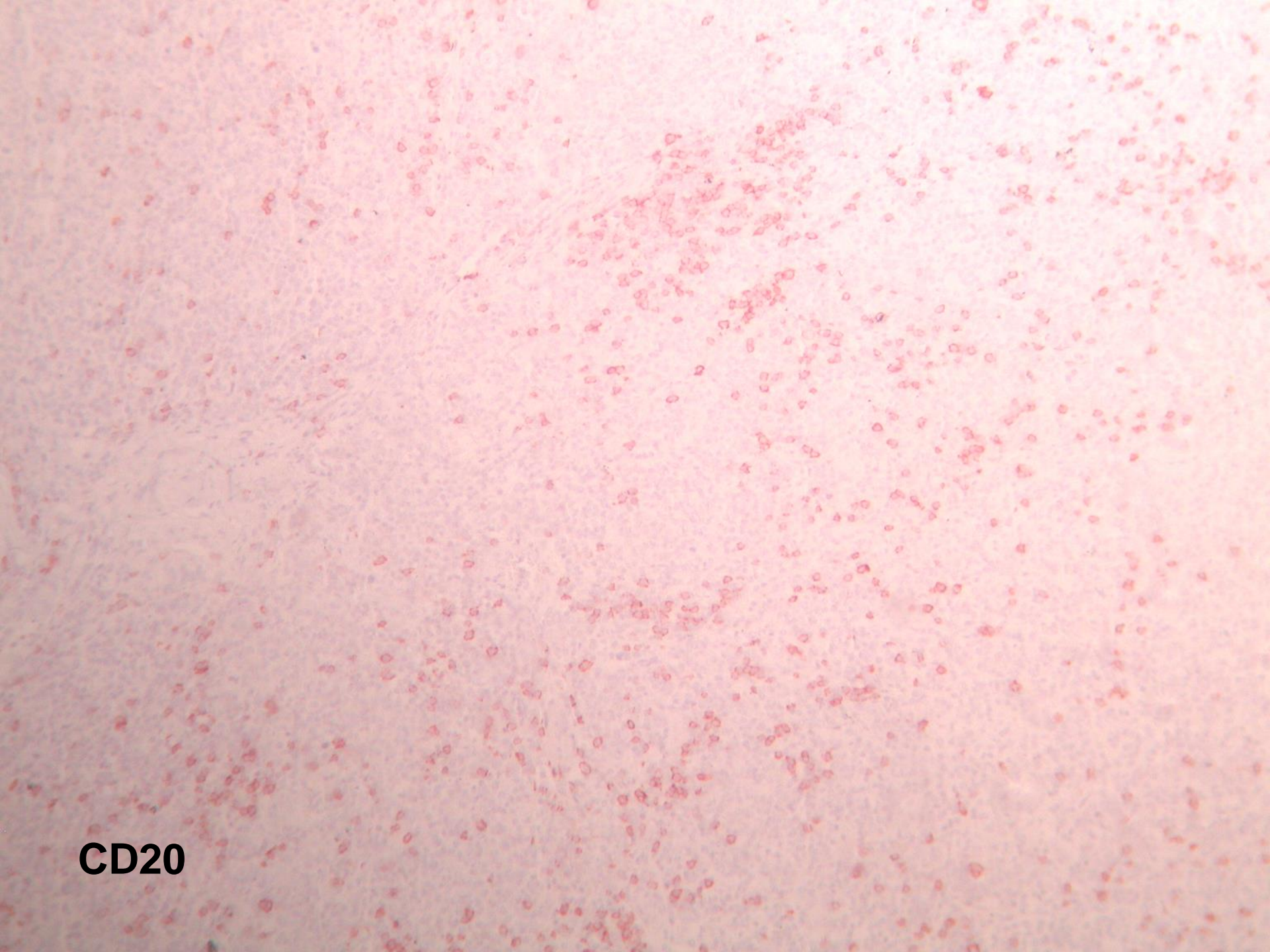




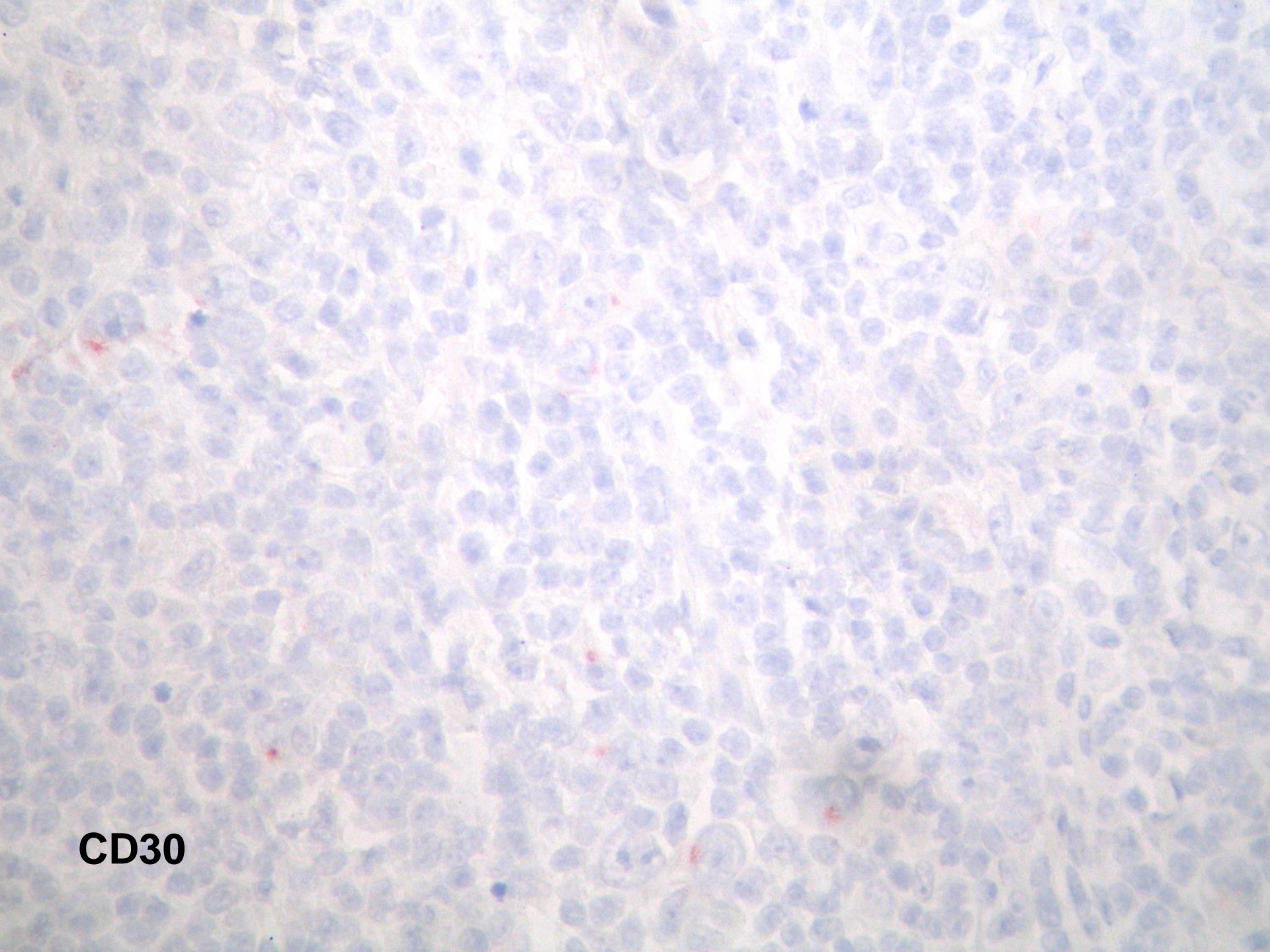
CD3



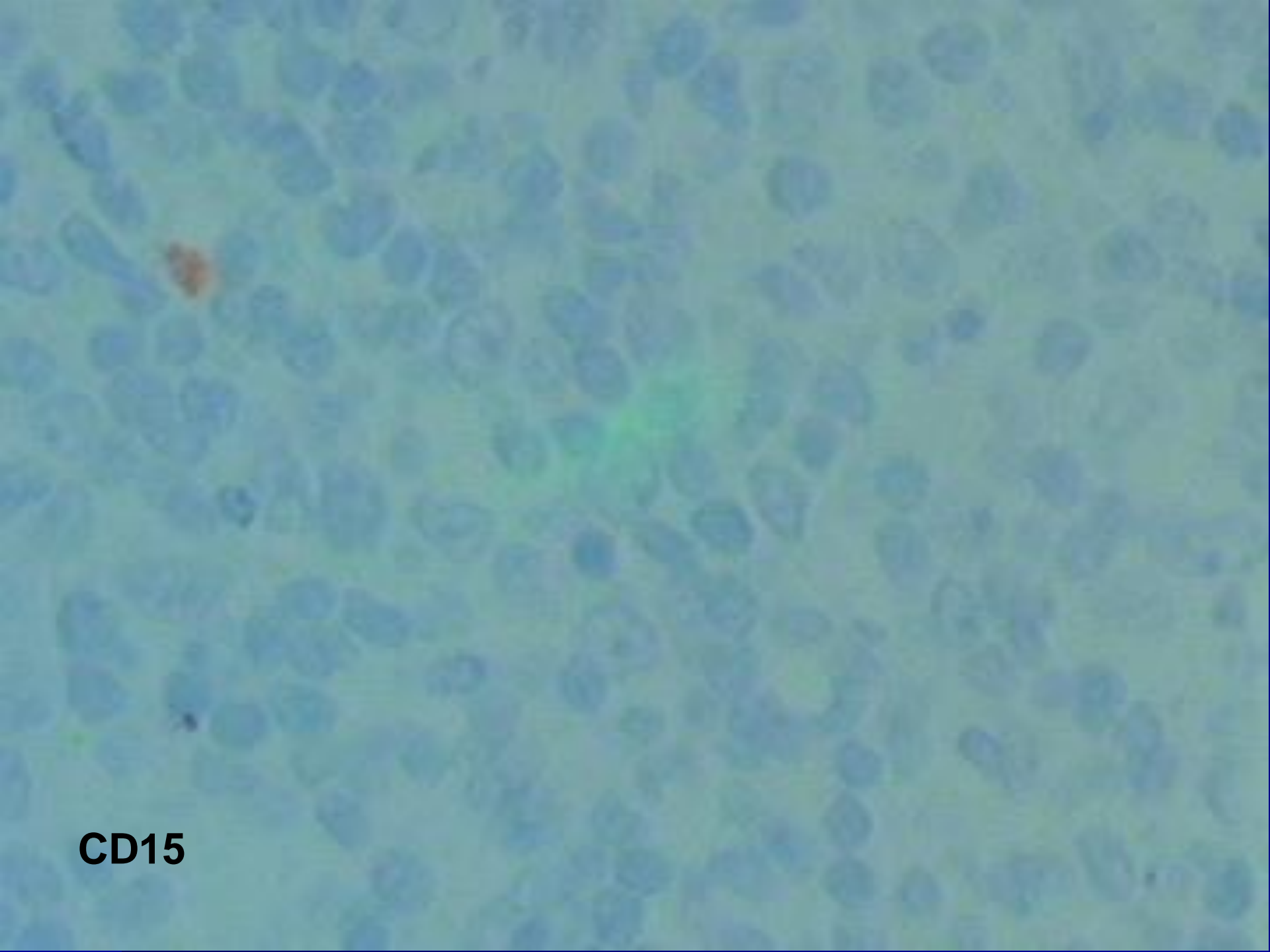
CD45RO



CD20



CD30



CD15

Étude immunohistochimique

CD3	CD5	CD 45Ro	CD20	CD79a	CD15	CD30
+	+	+	-	-	-	+/-

- ✓ Pléomorphisme cellulaire
- ✓ Fond inflammatoire
- ✓ Positivité diffuse des marqueurs T
- ✓ Négativité du CD15



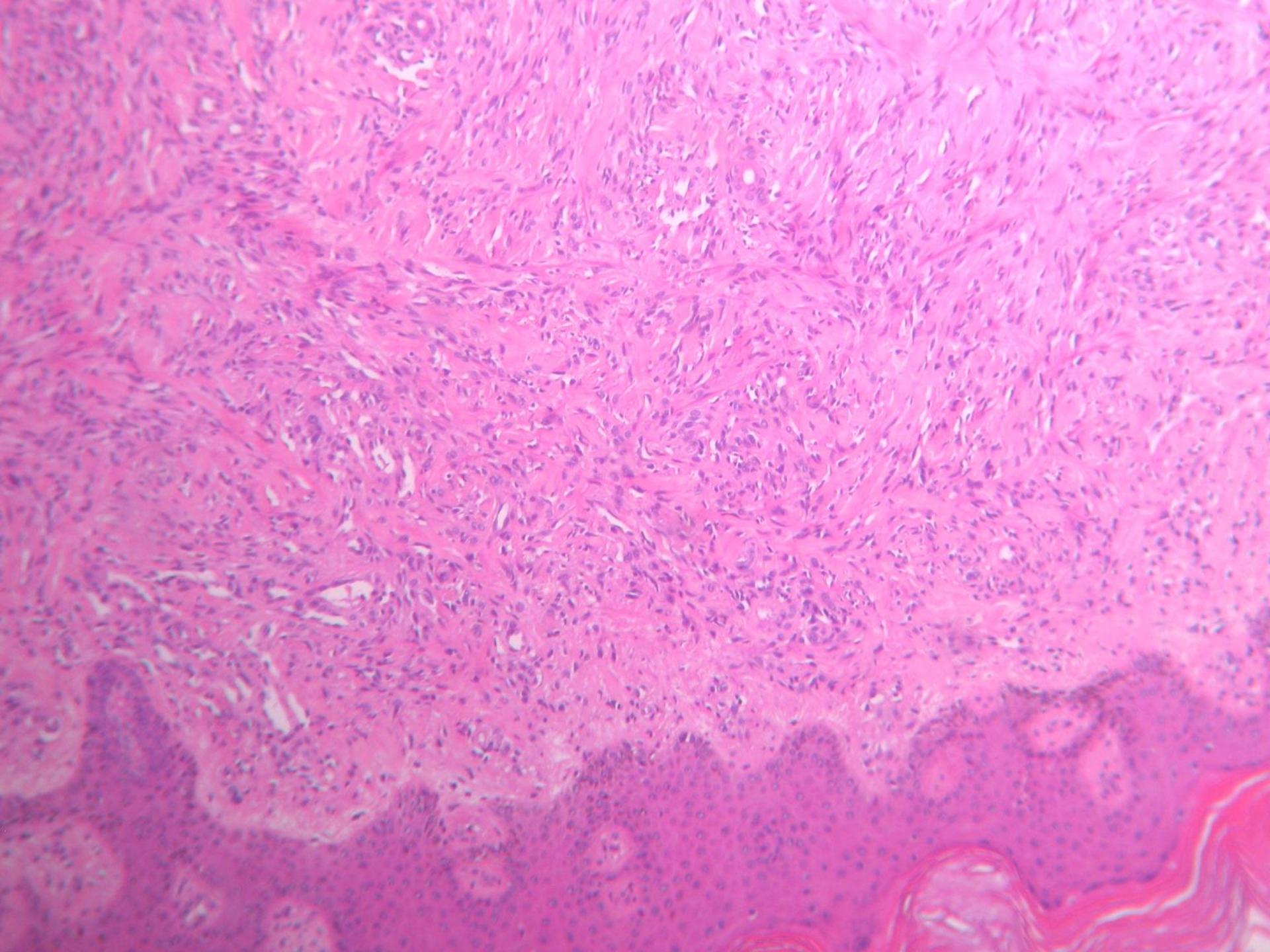
Lymphome T pléomorphe

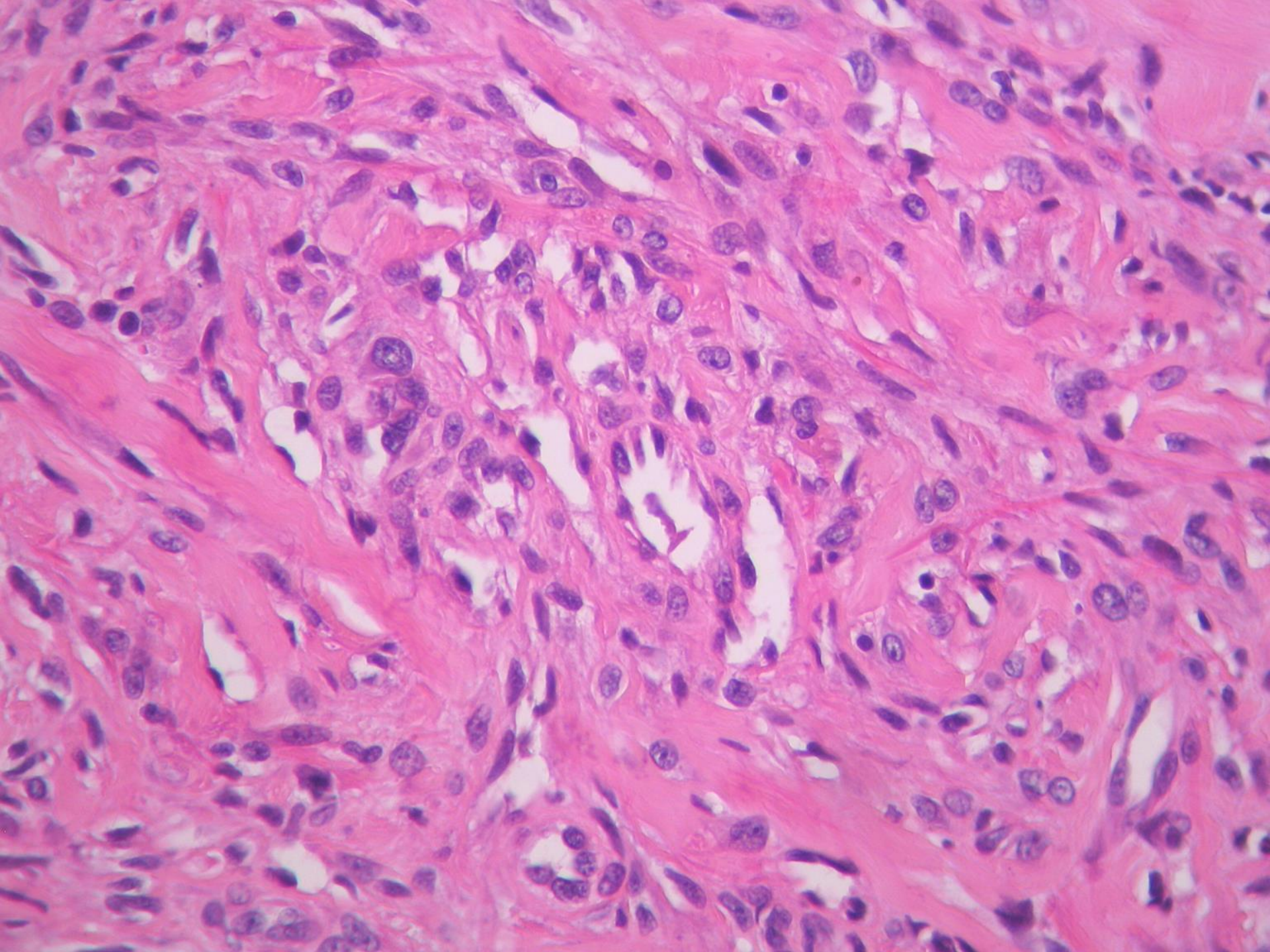
Diagnostic différentiel

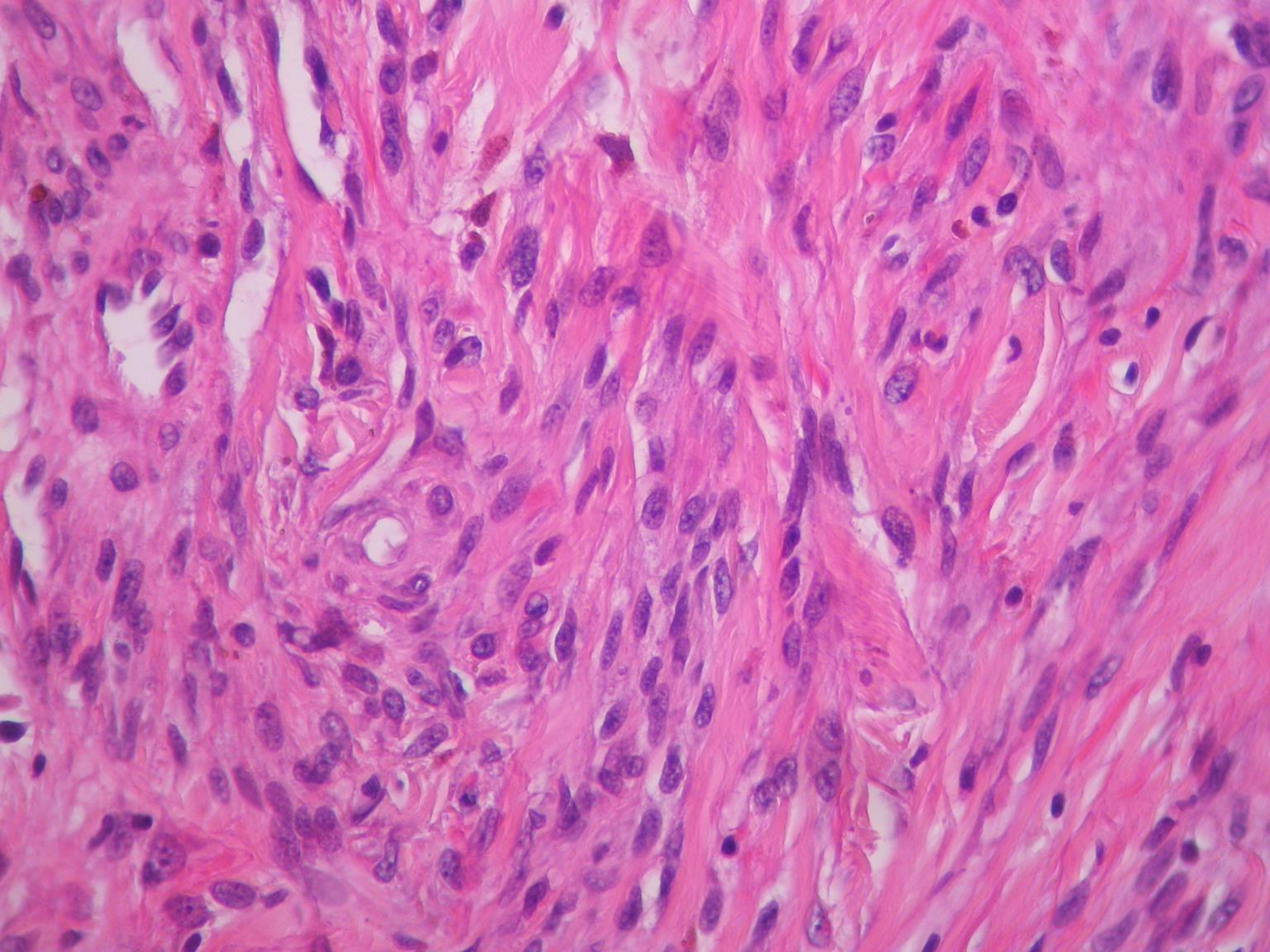
Lymphome de Hodgkin classique riche en lymphocytes

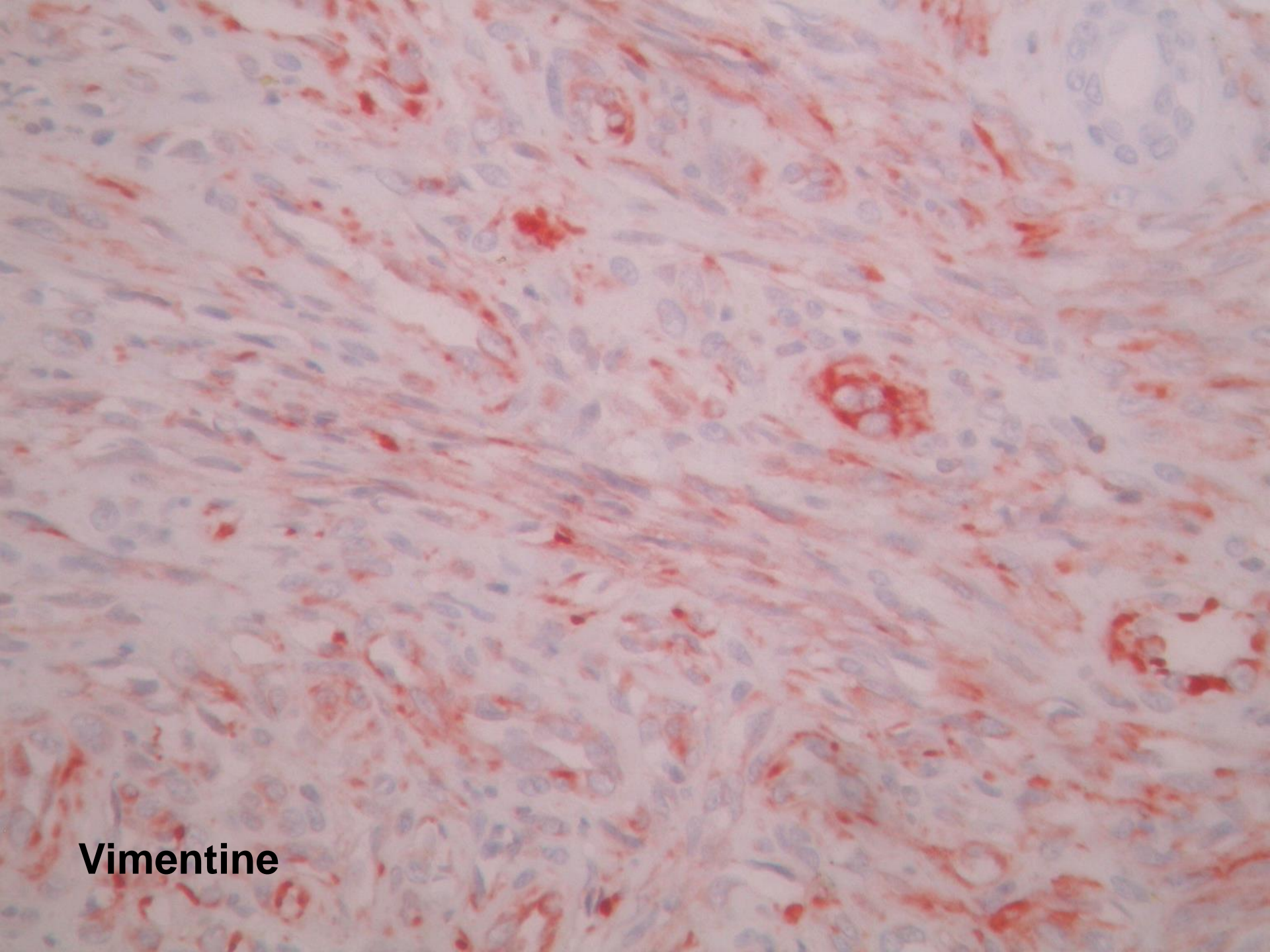
- ✓ **Aspect sternbergoïde des cellules**
- ✓ **Positivité du CD30**
- ✓ **Richesse en cellules lymphoïdes T réactionnelles**

Biopsie d'un nodule cutané









Vimentine

Lymphome T pléomorphe ganglionnaire
avec sarcome de Kaposie cutané