

D.U. Maladies systémiques
Vendredi 2 Juin 2017 – Hôpital Cochin

Eosinophilie et Lymphoproliférations T

Dr G LEFEVRE

CHRU Lille

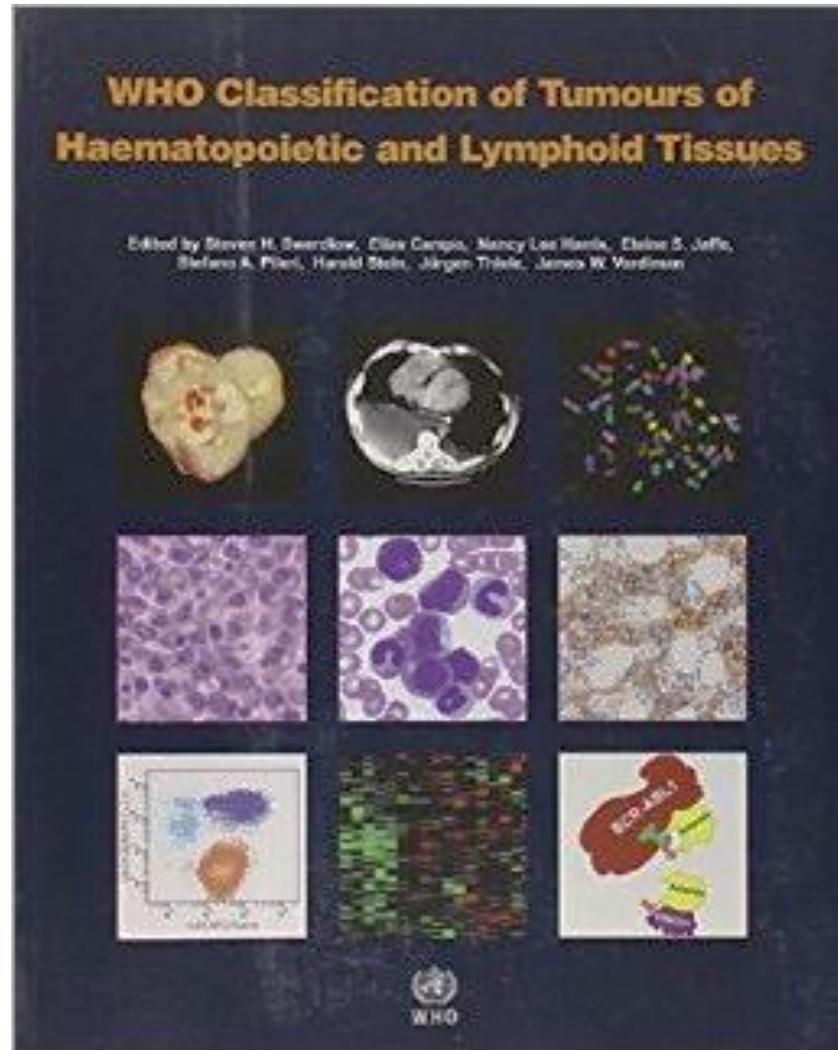
Centre de Référence National Syndromes Hyperéosinophiliques



HyperEo secondaires

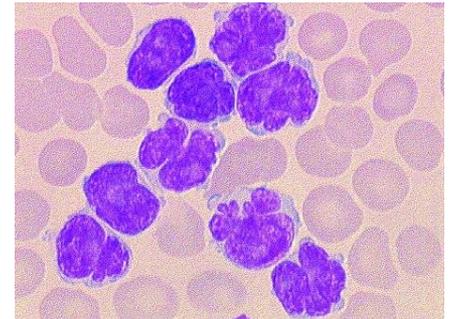
- **Classiques:** parasitoses, médicaments, allergie...
- **Hémopathies lymphoïdes**
 - Syndromes lymphoprolifératifs B
 - Hodgkin
 - Leucémie/lymphome B lymphoblastique aigu - Eo
 - LLC ?
 - Syndromes lymphoprolifératifs T +++

HyperEo et lymphoproliférations T



Lymphomes T cutanés

- **Mycosis fungoïde:**
 - Plaques érythémateuses infiltrées
 - HyperEo modérée (0,7 G/L) \approx **20% des cas**
- **Sd de Sézary:**
 - Érythrodermie, polyADP
 - Cellules circulantes « de Sézary »
 - HyperEo modérée (0,7 G/L) \approx **80% des cas**

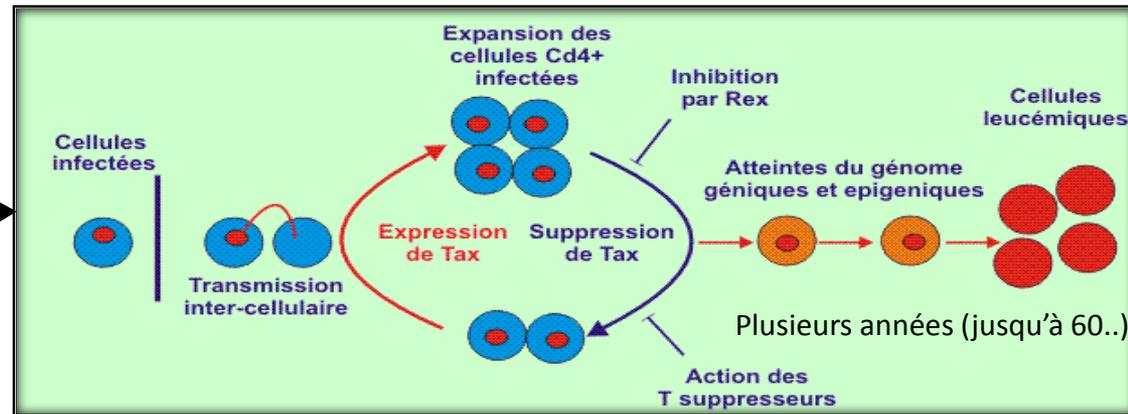


Lymphomes T périphériques

1. Leucémie/lymphome T de l'adulte lié à HTLV1

- Zone d'endémie: Japon, Caraïbes, Afrique centrale
- Rétrovirus => TCD4 +/- immortalisés (leucémie lymphoïde T)

Lait maternel
Transmission sanguine (aiguilles..)
Transmission par voie sexuelle



- Manifestations cut non spé: lésions érythémato-squameuses, « gâle », ulcérations superficielles, polyADP, SMG
- **HyperEo (>0,5G/L): 10-20%**

Lymphomes T périphériques

2. Lymphome T angio-immunoblastique

- Trigger viral ou médicamenteux possible
- Sg généraux, polyADP, rash, HSMG
- Cytopénies, hyperG, FR, ANA, ...
- **HyperEo : 30% des cas**

3. Lymphome T NOS

- Hypereeo variable

Lymphomes T périphériques

Phénotype du clone lymphocytaire MF/SS, ATLL, LAI, PTCL NOS

IHC

CD2 +

CD3 +

CD4 +

CD7 +/-

Oui, mais...

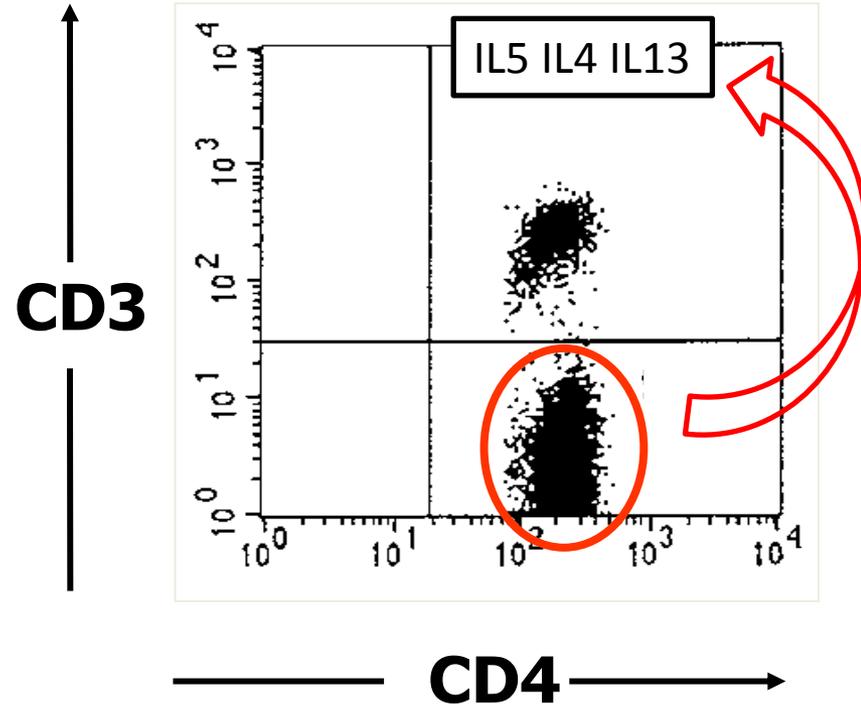
l'IHC ne distingue pas expressions
membranaire et cytoplasmique de CD3

CMF, oui

Variant dit « lymphoïde » de SHE (SHE-L)

Cogan, NEJM, 1994

- ♂ 33 ans
- Rash, signes pulmonaires
- PNE = 6000/mm³
- hyper IgE
- Lymphocytes **CD3- CD4+**
- Prolifération clonale



Définition du SHE lymphoïde:

1. Lymphocyte T aberrant : CD3-CD4+, CD3+CD4+CD7-, CD3+CD4-CD8-TCRαβ
2. Clonal
3. Production d'IL5 => non nécessaire, IL5 sérique = AUCUN INTERET

Variant dit « lymphoïde » de SHE (SHE-L)

21 malades CD3-CD4+ L-HES

- **Patients**

- 13 F / 8 H

- Age médian 42 ans [5-75]

- Terrain atopique: n=10 (48%)

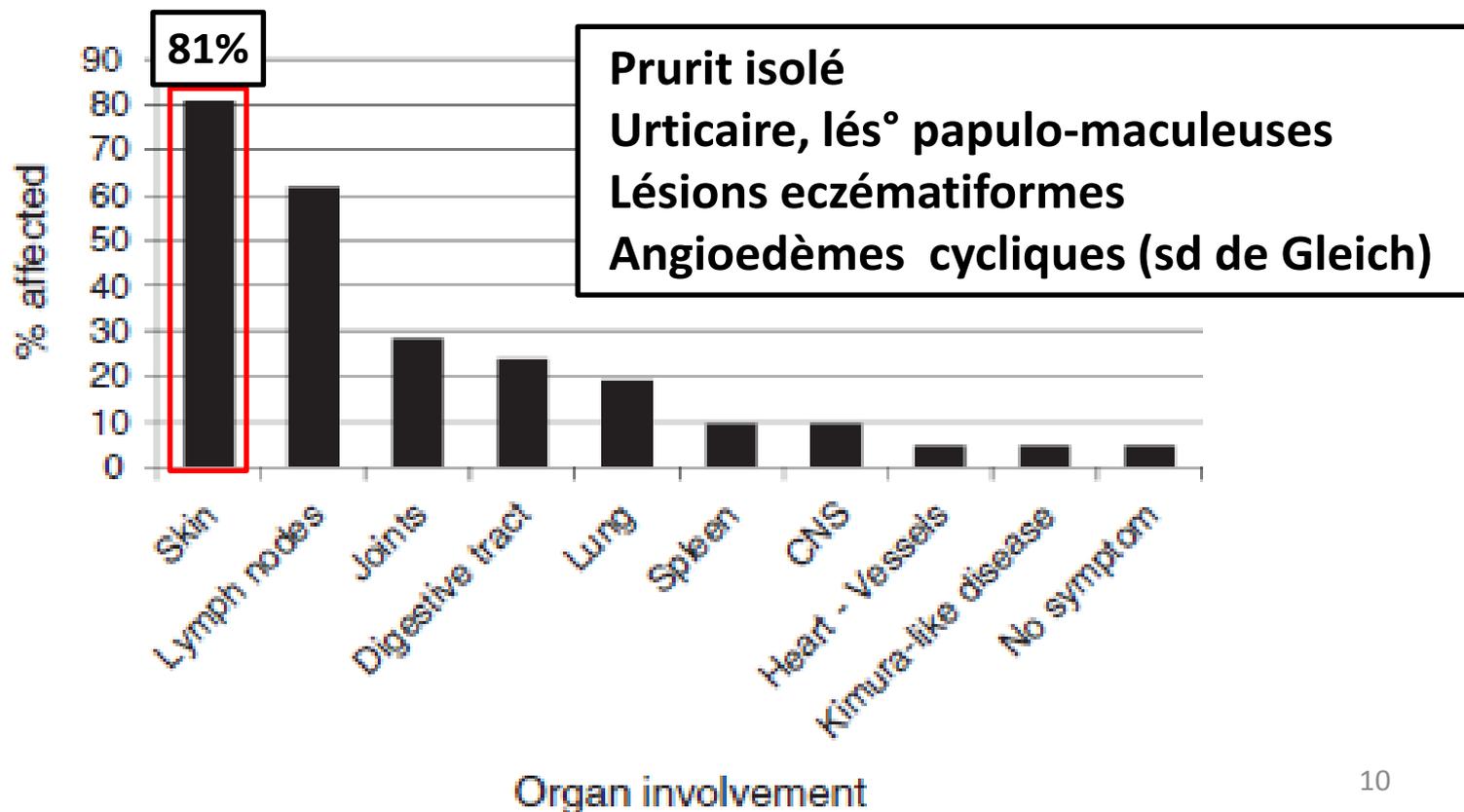
- Depuis l'enfance (n=7) > âge adulte (n=3)

- Eczéma (n=6), asthme (n=5), rhinosinusite (n=4)

- **Retard diagnostique: 7 ans (1-22) pour n=9**

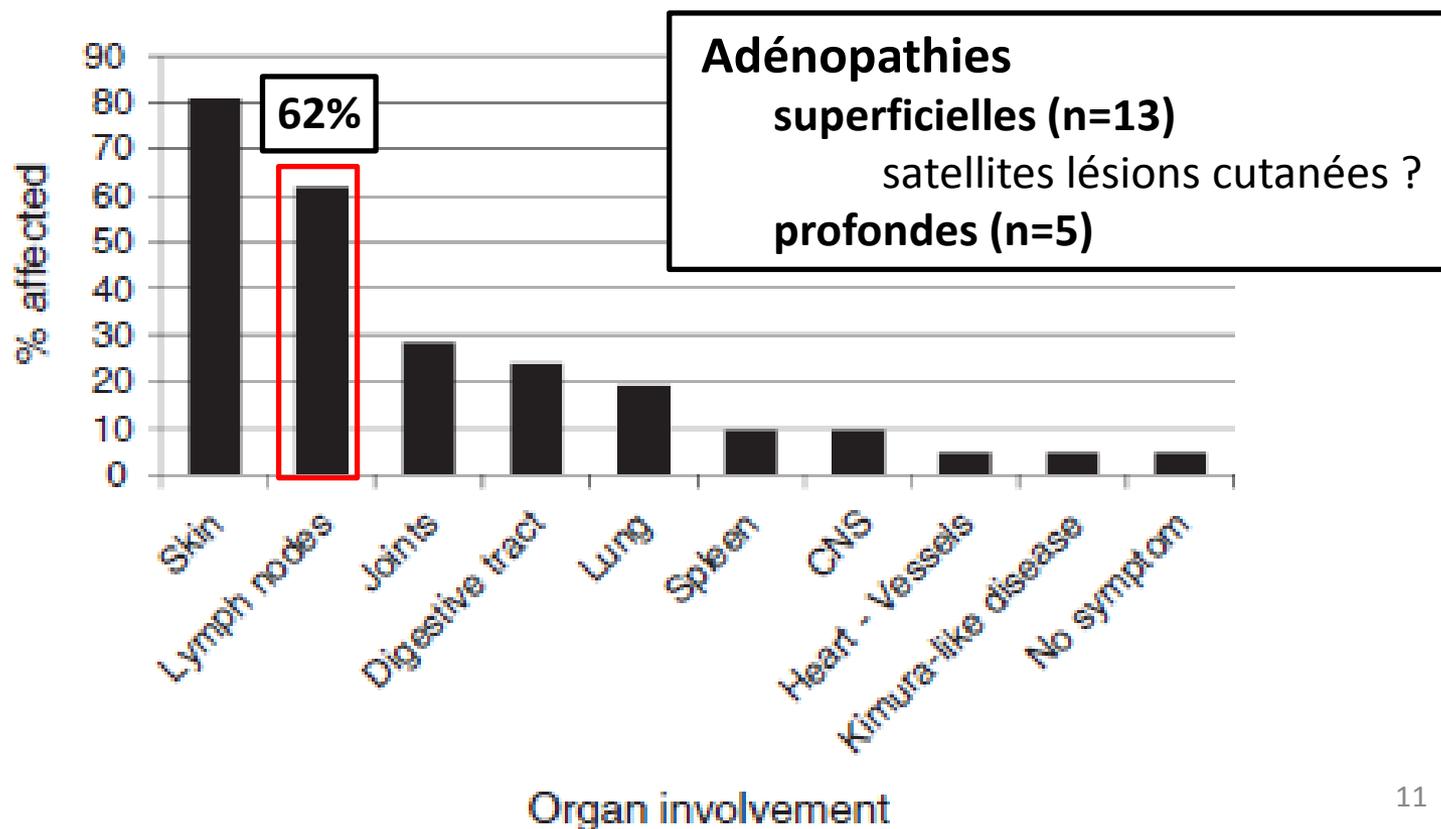
Variant dit « lymphoïde » de SHE (SHE-L)

21 malades CD3-CD4+ L-HES



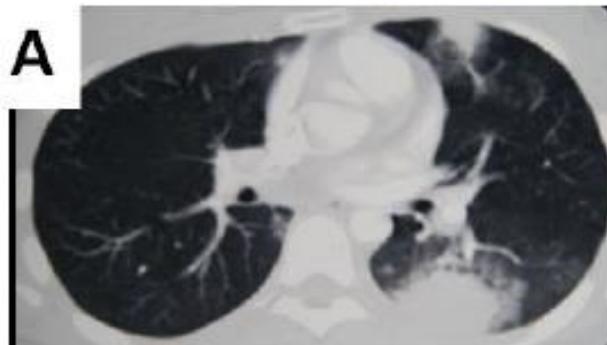
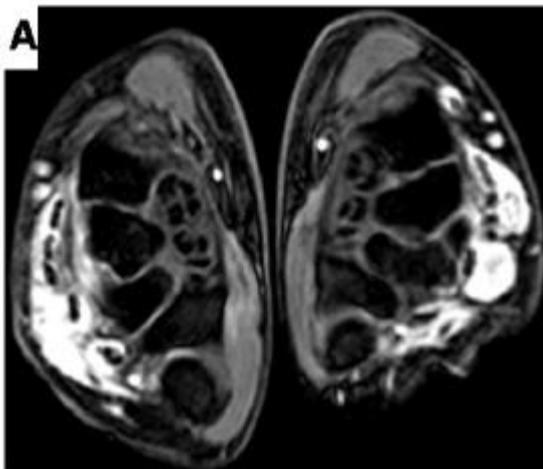
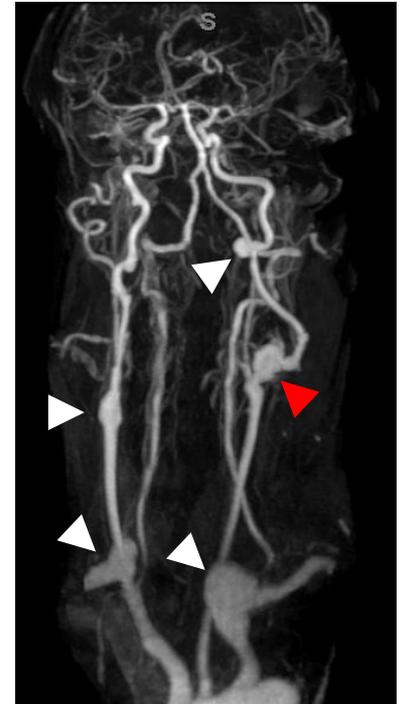
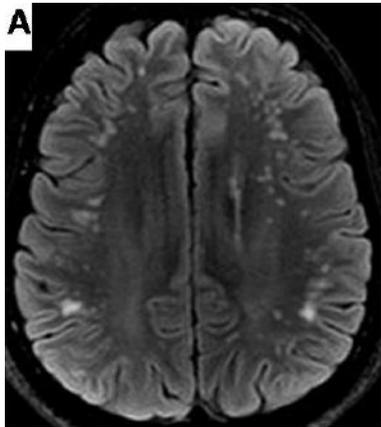
Variant dit « lymphoïde » de SHE (SHE-L)

21 malades CD3-CD4+ L-HES



Variant dit « lymphoïde » de SHE (SHE-L)

Autres atteintes :



Variant dit « lymphoïde » de SHE (SHE-L)

21 malades CD3-CD4+ L-HES

- **Biologie**

- HE **moyenne:** 5,1 ± 5 G/L [1,5-15,5]
- max:** 11,4 ± 11,9 G/L [2,2-52]

- Hyper IgE: n=18/21 (86%)
- Hyper IgM: n=6/15 (40%), dont 5 EAE
- B12, tryptase N n=14/16 (87%)

Variant dit « lymphoïde » de SHE (SHE-L)

21 malades CD3-CD4+ L-HES

- Immunophénotypage lymphocytaire

- CD3-CD4+ (médianes): 17 % [0,5 - 95%]

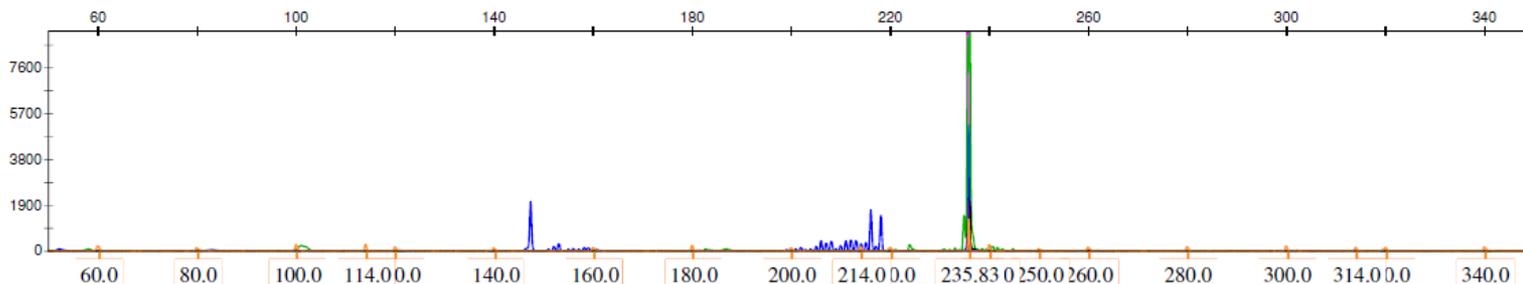
0.35 G/L [0,01-28,3]

- Autres marqueurs membranaires: CD2+, CD5+ /++, CD7-/low, TCR $\alpha\beta$ –

- Marqueurs intracellulaires: CD3 ϵ n=8/8

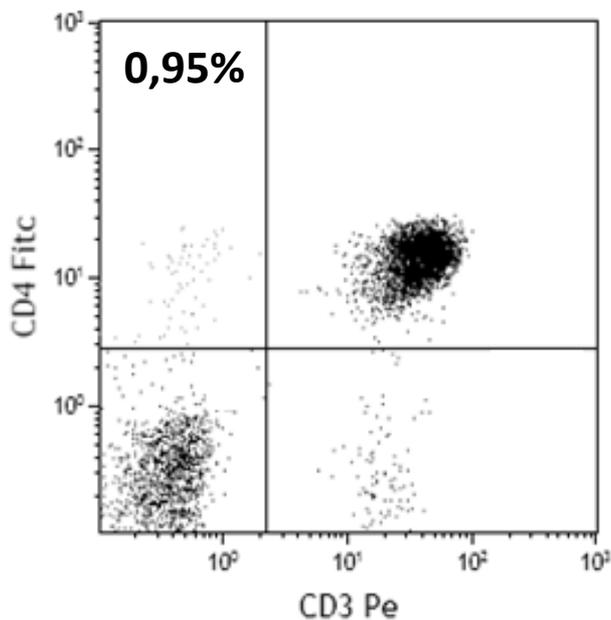
TCR $\alpha\beta$ n=2/2

- Clone T (réarrangement clonal du TCR / PCR): 76% des cas (n=16/21)



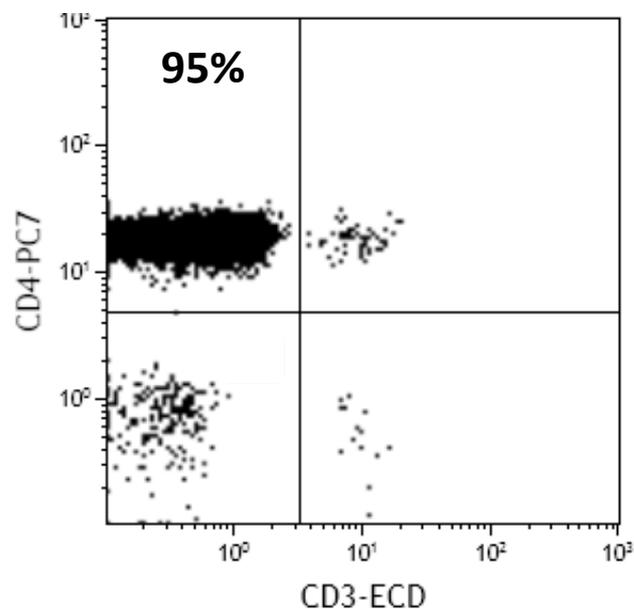
Variant dit « lymphoïde » de SHE (SHE-L)

- 2 erreurs diagnostiques possibles



Patient 3

« SHE lymphoïde CD3-CD4+ »
« SHE idiopathique »



Patient 8

« SHE lymphoïde CD3-CD4+ »
« Hémopathie maligne T »

Variant dit « lymphoïde » de SHE (SHE-L)

21 malades CD3-CD4+ L-HES

- **Histologie: infiltrat inflammatoire dont PNE**

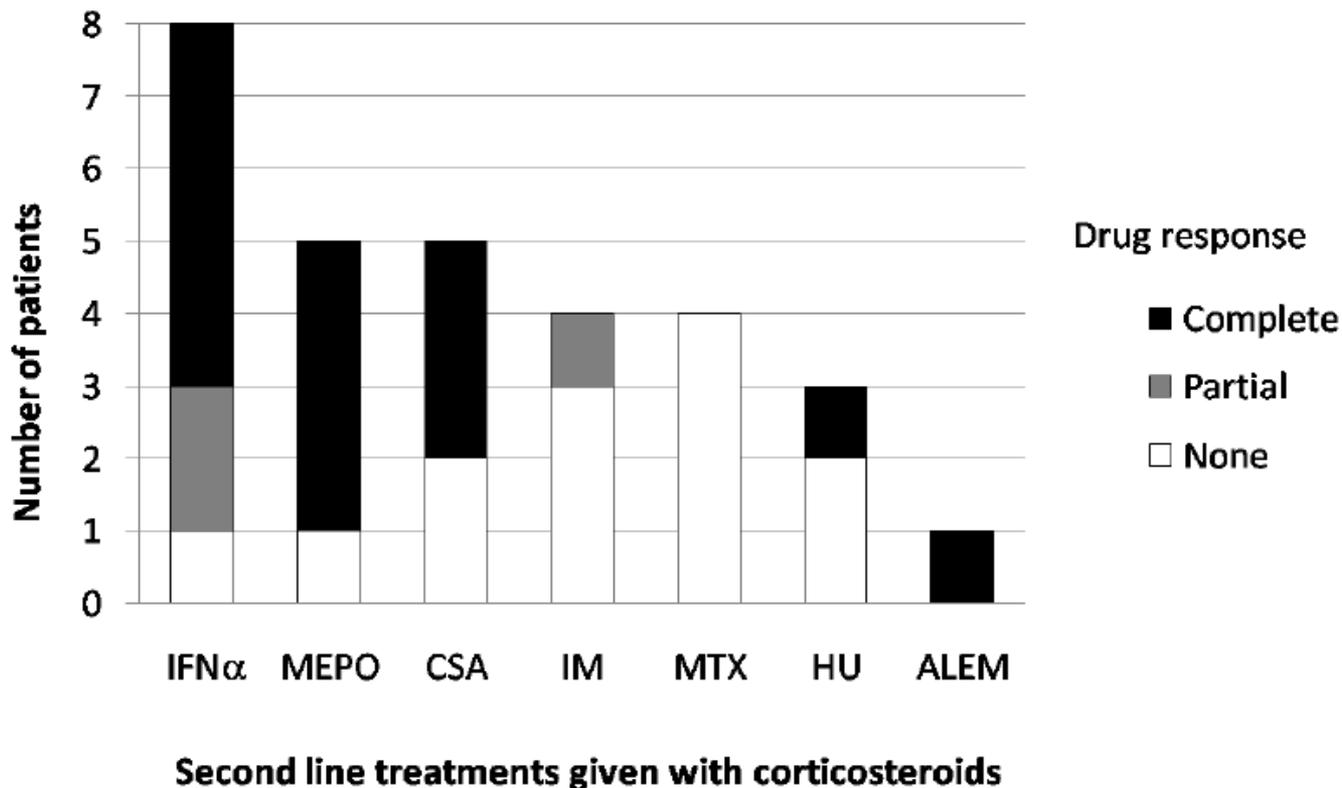
- Peau (n=5)
- Ganglions (n=3)
- Colon (n=4)
- LBA / bronche (n=1)
- Parotides / glandes lacrymales (n=1)

+ BOM/MDG: hyperplasie PNE

Variant dit « lymphoïde » de SHE (SHE-L)

- **Réponse au traitement: si et seulement si hyperEo symptomatique**
 - 18 patients sous corticoïdes / 21:
 - 100% réponses (16 CR, 2 PR)
 - 100% de rechutes à la décroissance (≥ 1 rechute)
 - 78% recours épargne cortisonique (n=14/18)

Variant dit « lymphoïde » de SHE (SHE-L)



[Hematol Oncol Stem Cell Ther.](#) 2017 Feb 1. pii: S1658-3876(17)30005-5. doi: 10.1016/j.hemonc.2016.11.001. [Epub ahead of print]

A case of T-cell lymphoproliferative disorder associated with hyper eosinophilia with excellent response to mycophenolate mofetil.

Hanbali A¹, Shaheen M², Alfraih F², Al-Otaibi W², El Fakih R², Owaidah T², Ahmed S².

Variant dit « lymphoïde » de SHE (SHE-L)

- **Evolution des CD3-CD4+ (/mm³)** sous corticoïdes seuls et/ou avec ttt d'épargne cortisonique

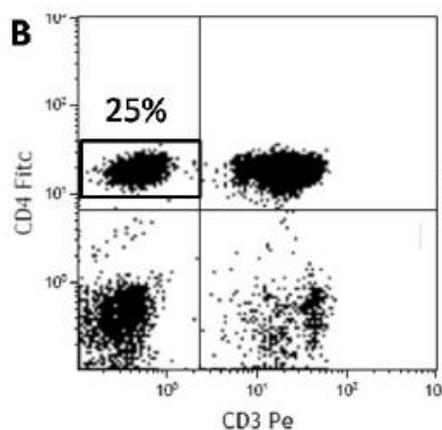
↑ > 30% du tx initial n=6/20 (30%)

stable n=4/20 (20%)

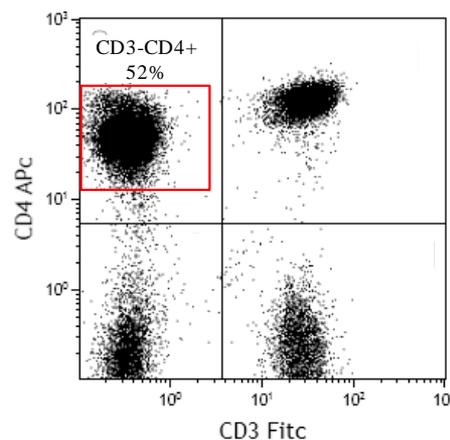
↓ < 30% du tx initial n=10/20 (50%)

Variant dit « lymphoïde » de SHE (SHE-L)

- **Evolution des CD3-CD4+ (/mm³)** sous corticoïdes seuls et/ou avec ttt d'épargne cortisonique



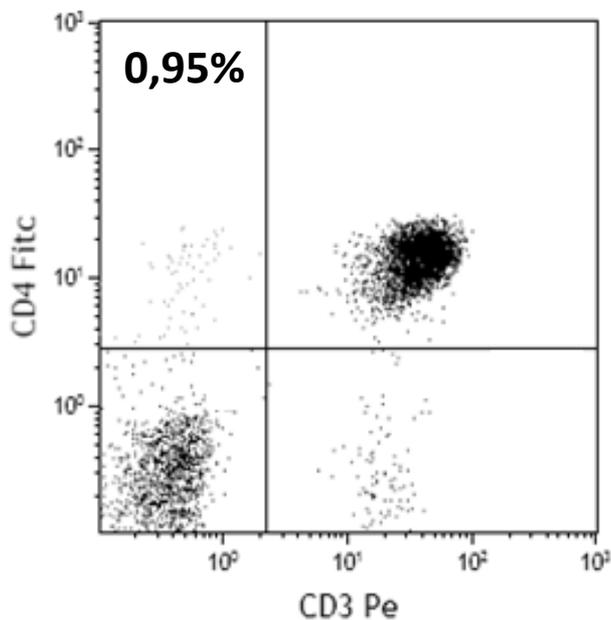
Prednisone 10 mg
(intervalle 3 ans)



Prednisone 20 mg
(intervalle 2 mois)

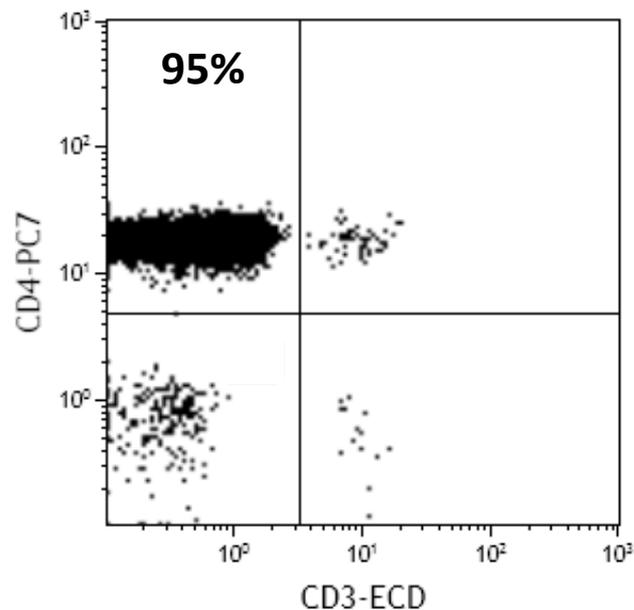
Variant dit « lymphoïde » de SHE (SHE-L)

- Pronostics différents ?



LAI

... 6 ans après le diagnostic de SHE..



LAI

... 15 ans après diagnostic

Variant dit « lymphoïde » de SHE (SHE-L)

- **Maladie clonale T: > 30 cas en F, sous-diagnostic +++**
 - CD3-CD4+ variables (0,5 à 98% des Ly)
 - Clinique polymorphe mais peau et ganglion ++, peu/pas d'AEG, sueurs nocturnes, rare SMG, pas de cytopénie
 - Chronique (> 20 ans !), potentiellement cortico-sensible
 - 3 lymphomes T (LAI) + 1 cas publié récemment

Roufosse et al. Leuk Lymphoma Nov 2014

Variant dit « lymphoïde » de SHE (SHE-L)

- **Maladie clonale T: > 30 cas en F, sous-diagnostic +++**
 - CD3-CD4+ variables (0,5 à 98% des Ly)
 - Clinique polymorphe mais peau et ganglion ++, peu/pas d'AEG, sueurs nocturnes, rare SMG, pas de cytopénie
 - Chronique (> 20 ans !), potentiellement cortico-sensible
 - 3 lymphomes T (LAI) + 1 cas publié récemment

Roufosse et al. Leuk Lymphoma Nov 2014

- **Le LAI:**
 - lésions cutanées polymorphes, arthralgies, hyperéosinophilie
 - 1 patient sur 2: cellules 3-4+ circulantes et/ou ganglionnaires

Serke 2000, Lee 03, Diaz-Alverete 06, Chen 06, Stachini 07, Baseggio 2011

Variant dit « lymphoïde » de SHE (SHE-L)

- **Maladie clonale T: > 30 cas en F, sous-diagnostic +++**
 - CD3-CD4+ variables (0,5 à 98% des Ly)
 - Clinique polymorphe mais peau et ganglion ++, peu/pas d'AEG, sueurs nocturnes, rare SMG, pas de cytopénie
 - Chronique (> 20 ans !), potentiellement cortico-sensible
 - 3 lymphomes T (LAI) + 1 cas publié récemment

Roufosse et al. Leuk Lymphoma Nov 2014

- **Le LAI:**
 - lésions cutanées polymorphes, arthralgies, hyperéosinophilie
 - 1 patient sur 2: cellules 3-4+ circulantes et/ou ganglionnaires

Serke 2000, Lee 03, Diaz-Alverete 06, Chen 06, Stachini 07, Baseggio 2011

Comment faire le diagnostic différentiel ?

SHE-L CD3-CD4+, caractérisation histopathologique

- **Cohorte 23 patients SHE-L 3-4+,
dont 2 transformation => LAI**
 1. Relecture de toutes les biopsies disponibles
 - Etude IHC complémentaire
 - Etude du réarrangement du TCR dans les tissus
 2. Examen de 2 biopsies cutanées fraîches en CMF

SHE-L CD3-CD4+, caractérisation histopathologique

- **Biopsies disponibles**

- **SHE: 12 malades**

- ganglion n=4 patients

- peau n=9

- digestives n=4

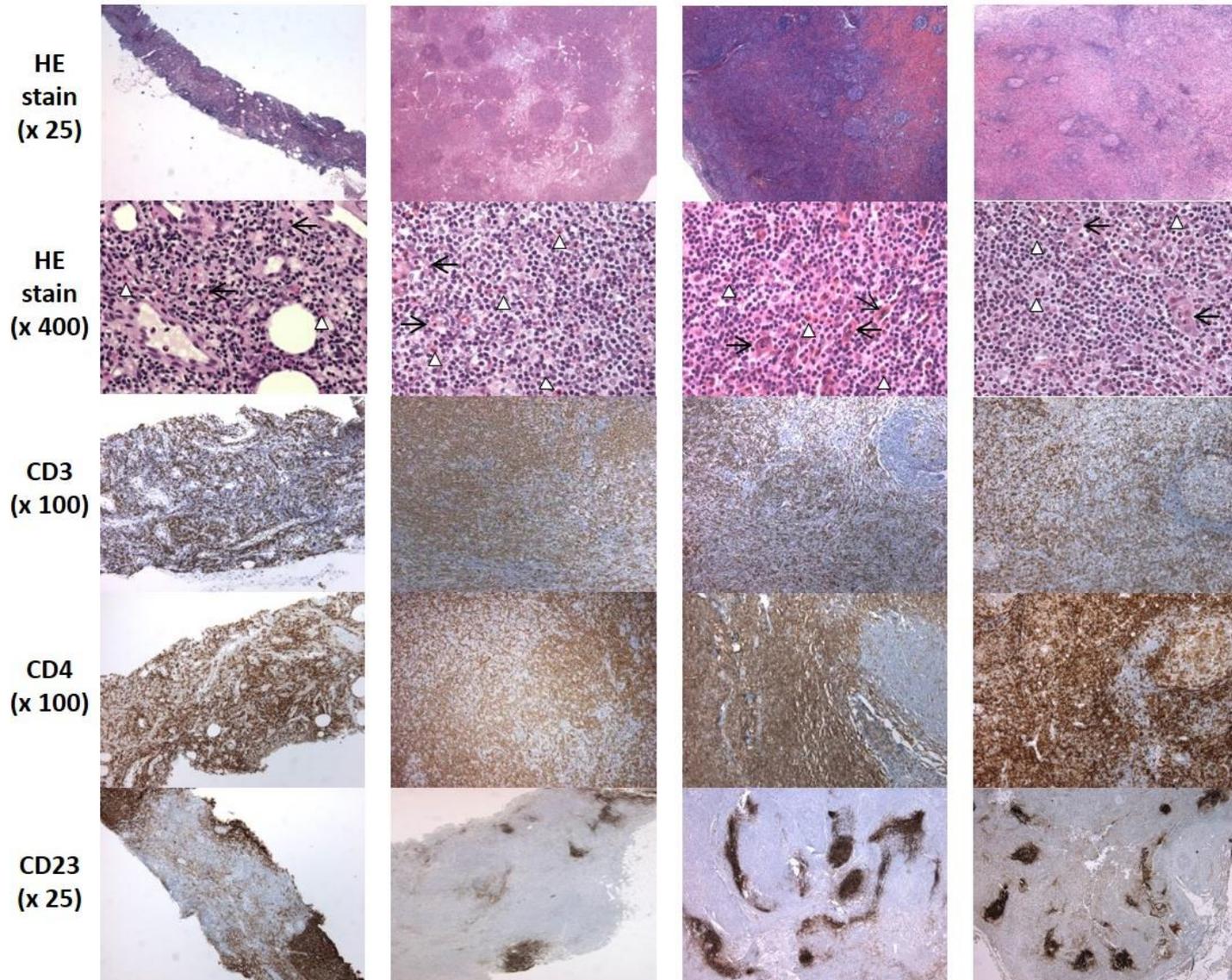
- gl. lacrymale n=1

- synoviale n=1

- **LAI: Patient 3** peau, BOM

- Patient 8** peau, ganglion, BOM

SHE-L CD3-CD4+, caractérisation histopathologique



SHE-L CD3-CD4+, caractérisation histopathologique

- **Peau (n=9 patients)**
 - Infiltrat lymphocytaire CD3+CD4+CD5+ ...
 - Cellules atypiques idem
 - Distribution derme superficiel +/- profond,
périvasculaire +/- péri-annexiel
rarement hypoderme
 - Eosinophiles
 - Plasmocytes
 - TCR γ clonal : 6/7 (n.d chez n=2)

SHE-L CD3-CD4+, caractérisation histopathologique

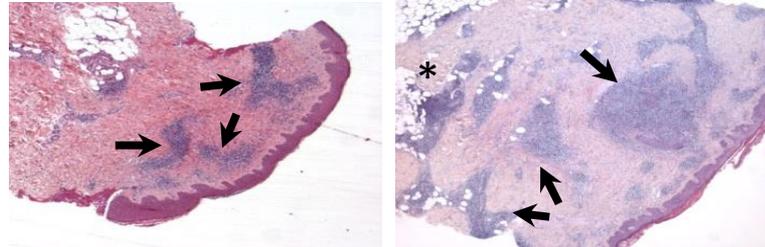
- **Peau (n=9 patients)**
 - **Infiltrat lymphocytaire CD3+CD4+CD5+ ...**
 - Cellules atypiques idem
 - **Distribution** **derme superficiel +/- profond,
périvasculaire +/- péri-annexiel
rarement hypoderme**
 - **Eosinophiles**
 - **Plasmocytes**
 - **TCR γ clonal** : 6/7 (n.d chez n=2)
 - **CD10 nég et marqueurs TFH nég (CXCL13 – PD1)**
- Caractéristiques
« LAI-like »**

SHE-L CD3-CD4+, caractérisation histopathologique

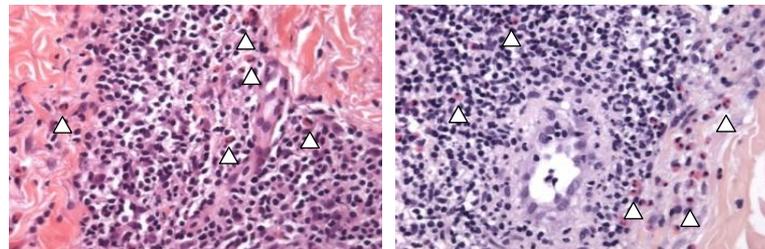
- Peau (n=9 patients)

Ex: 2 patients 3-4+
avec atteinte cutanée

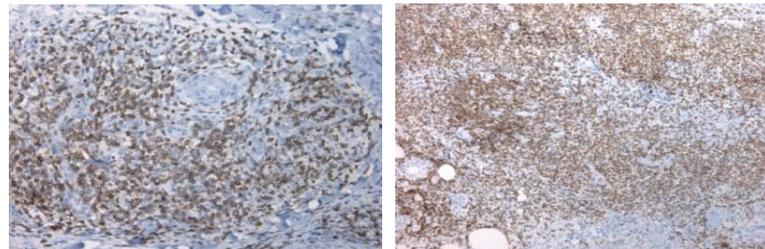
HE stain
(x 25)



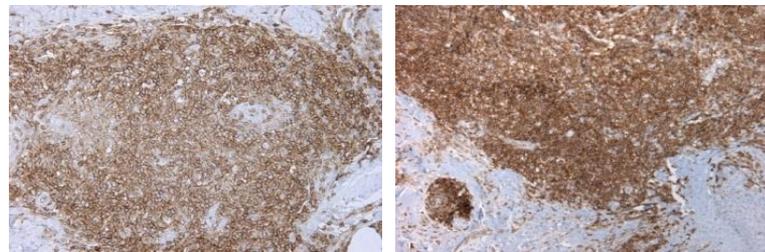
HE stain
(x 200)



CD3
(x 100)



CD4
(x 100)

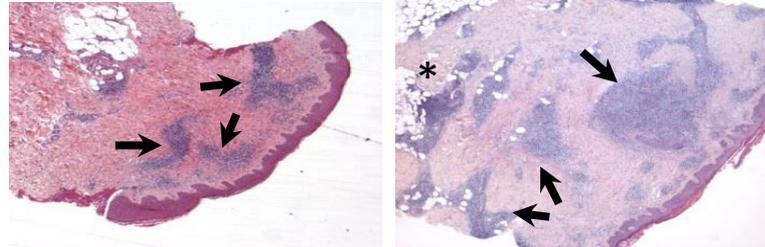


SHE-L CD3-CD4+, caractérisation histopathologique

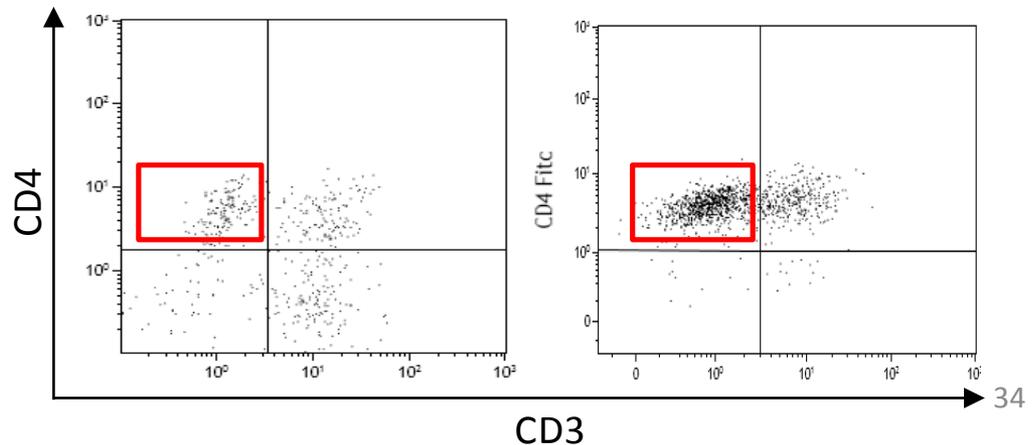
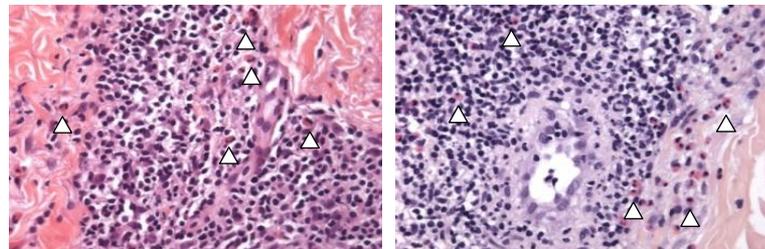
- Peau (n=9 patients)

Ex: 2 patients 3-4+
avec atteinte cutanée

HE stain
(x 25)



HE stain
(x 200)



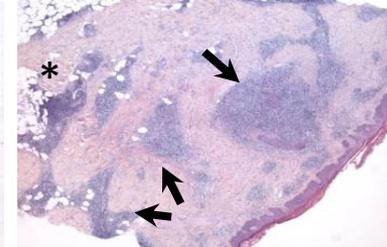
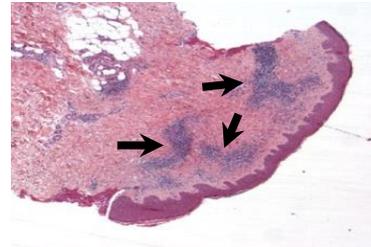
SHE-L CD3-CD4+, caractérisation histopathologique

- Peau (n=9 patients)

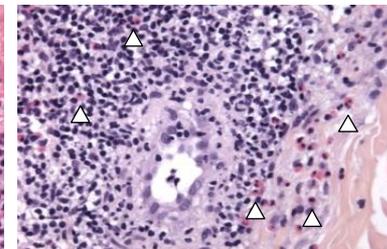
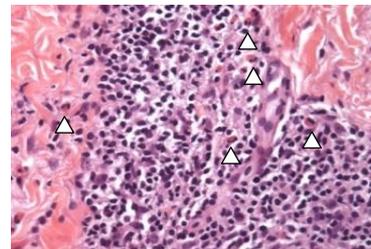
Ex: 2 patients 3-4+
avec atteinte cutanée

Même clone peau / sang

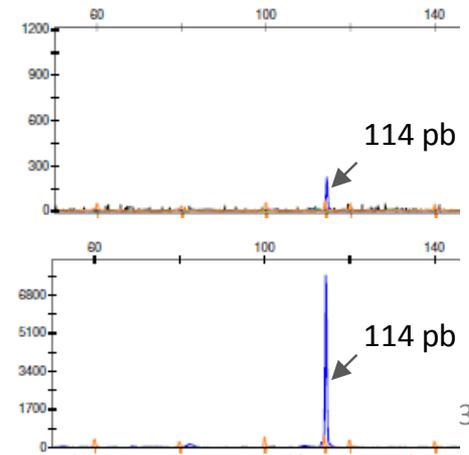
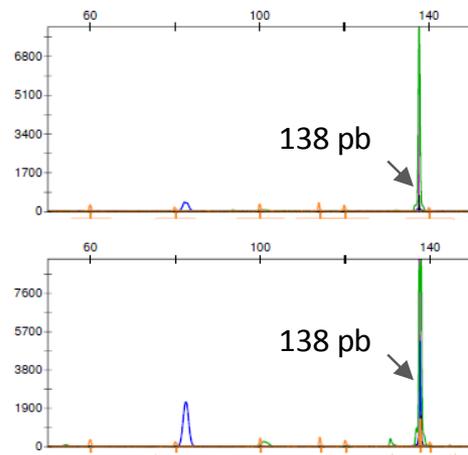
HE stain
(x 25)



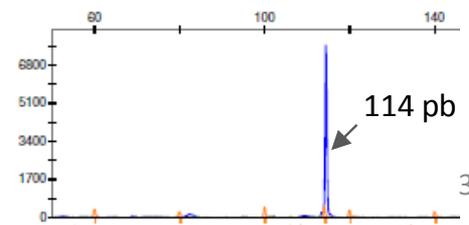
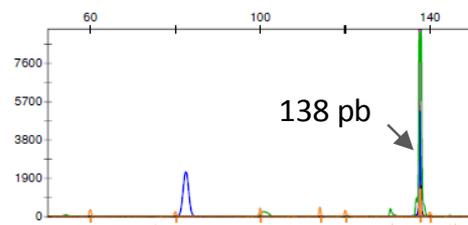
HE stain
(x 200)



Skin

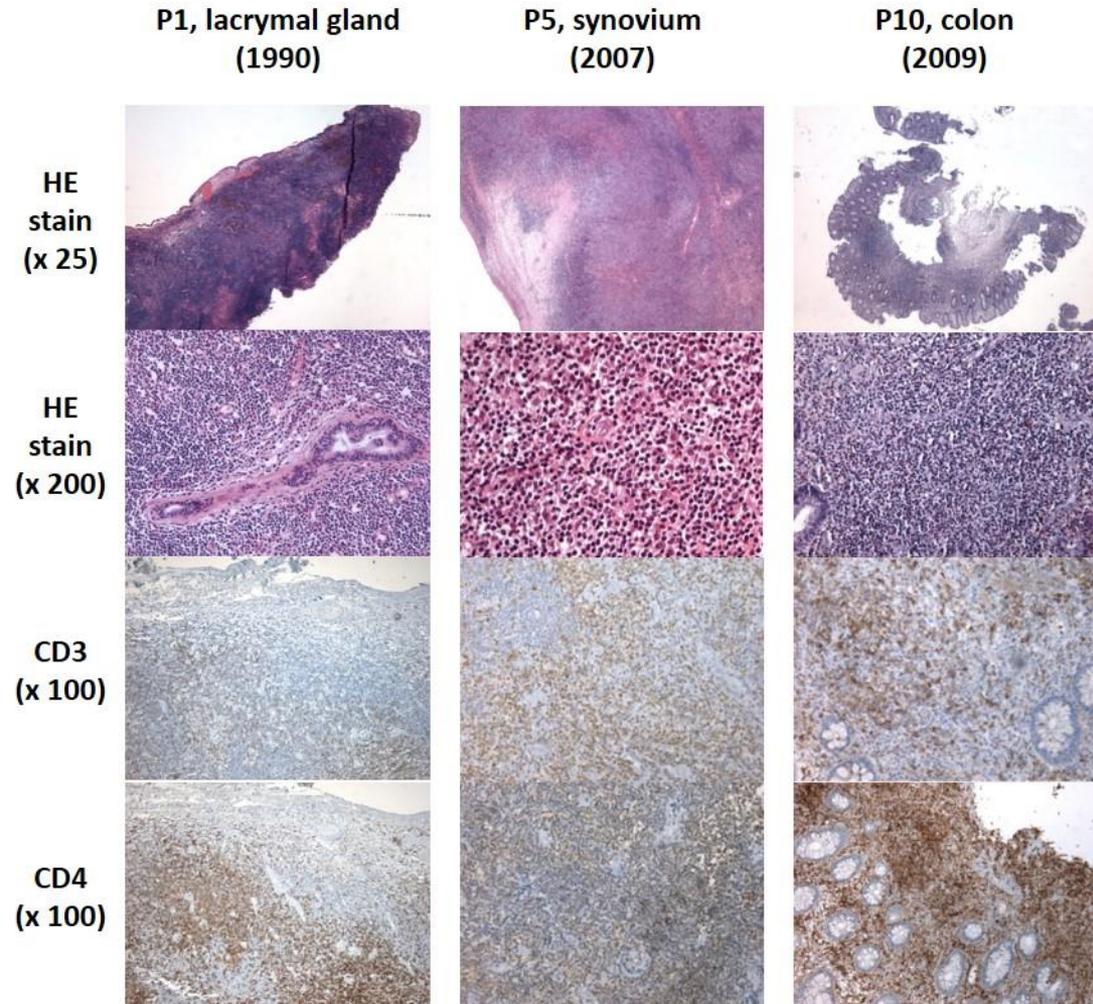


Peripheral
blood

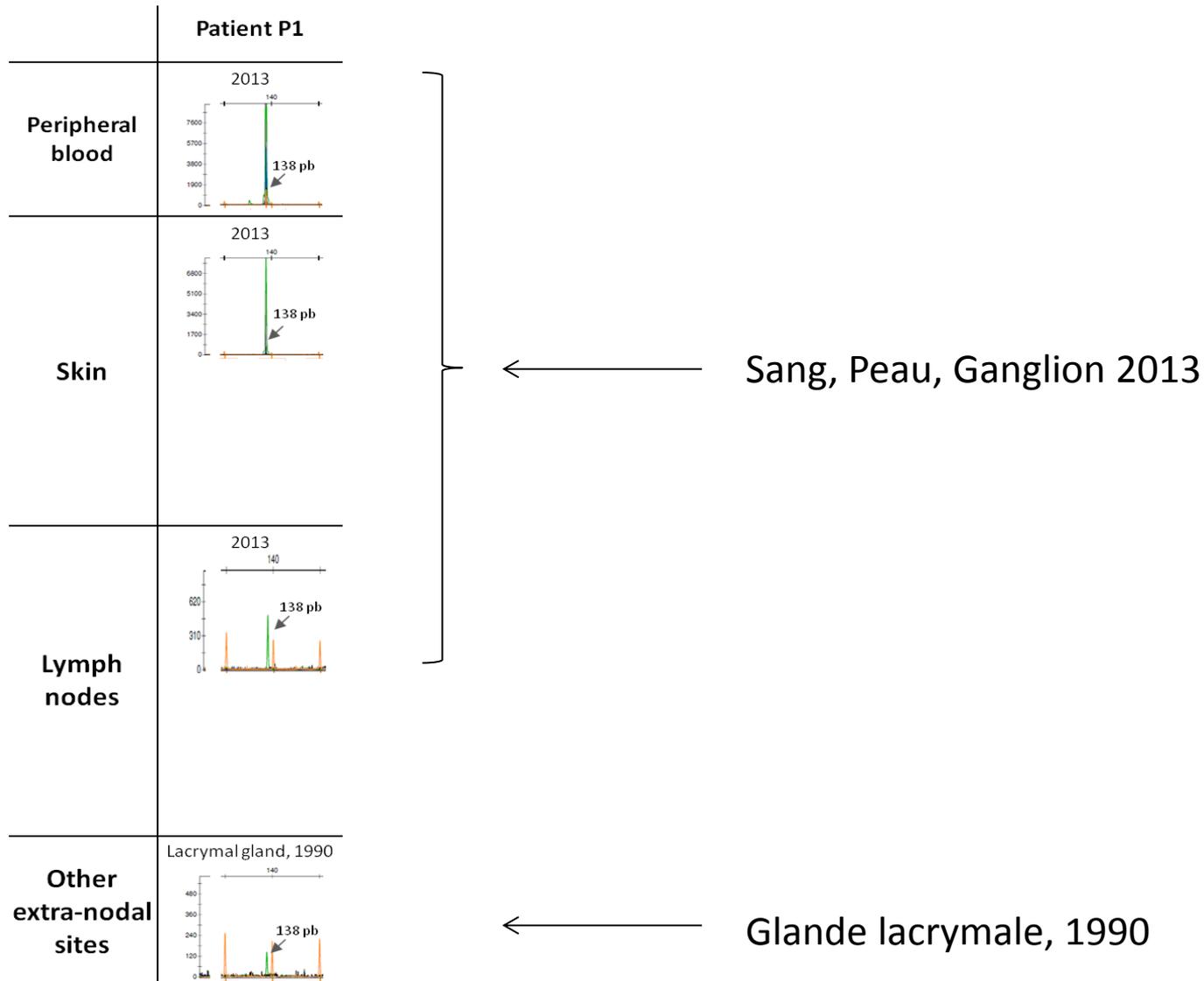


SHE-L CD3-CD4+, caractérisation histopathologique

- **Autres atteintes extra-ganglionnaires**



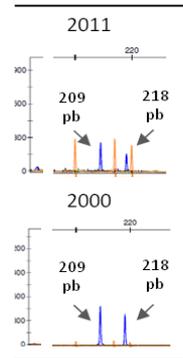
SHE-L CD3-CD4+, caractérisation histopathologique



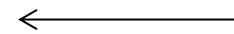
SHE-L CD3-CD4+, caractérisation histopathologique

Peripheral blood
Skin
Lymph nodes
Other extra-nodal sites

Patient P4

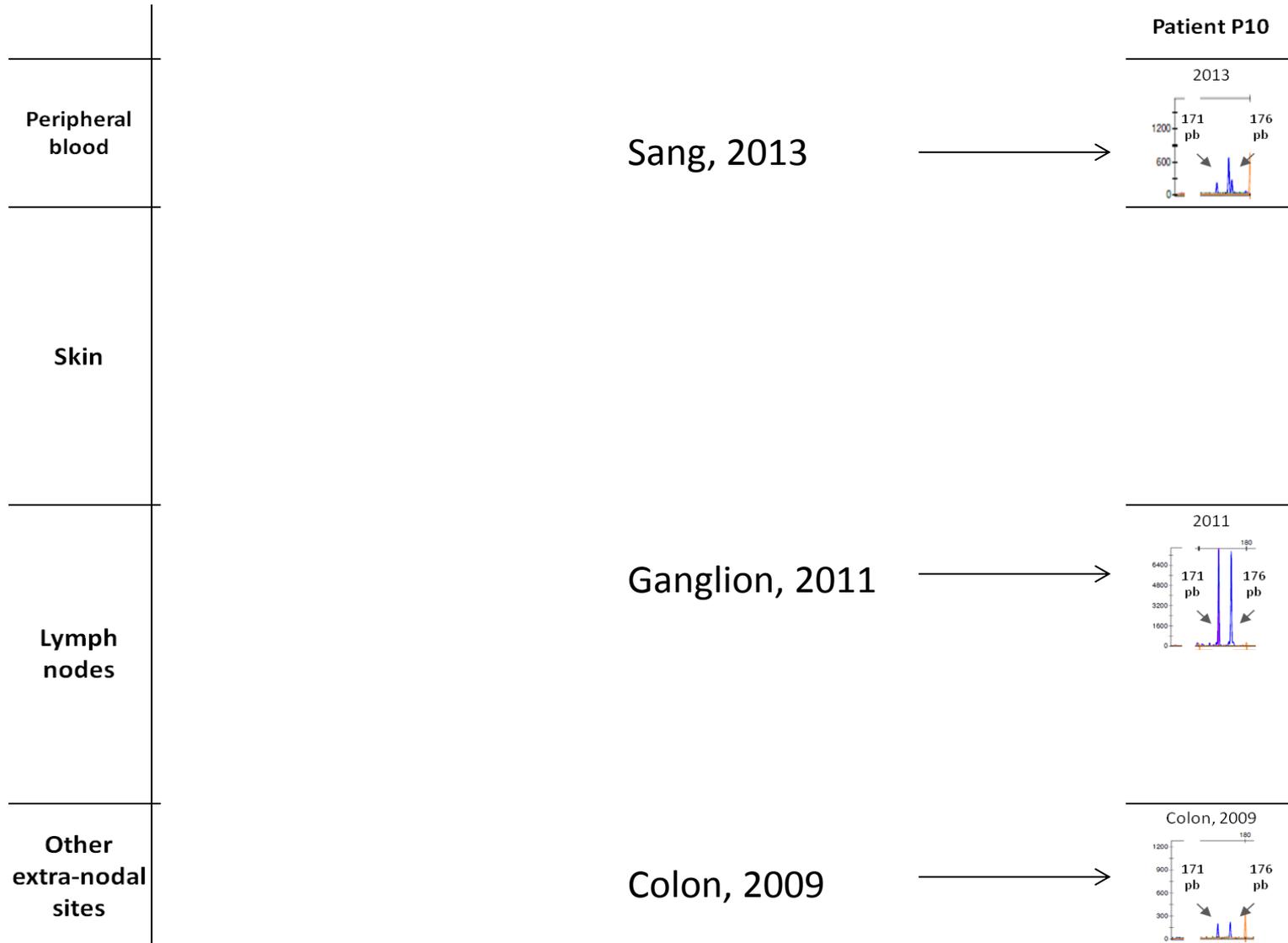


Ganglion, 2011

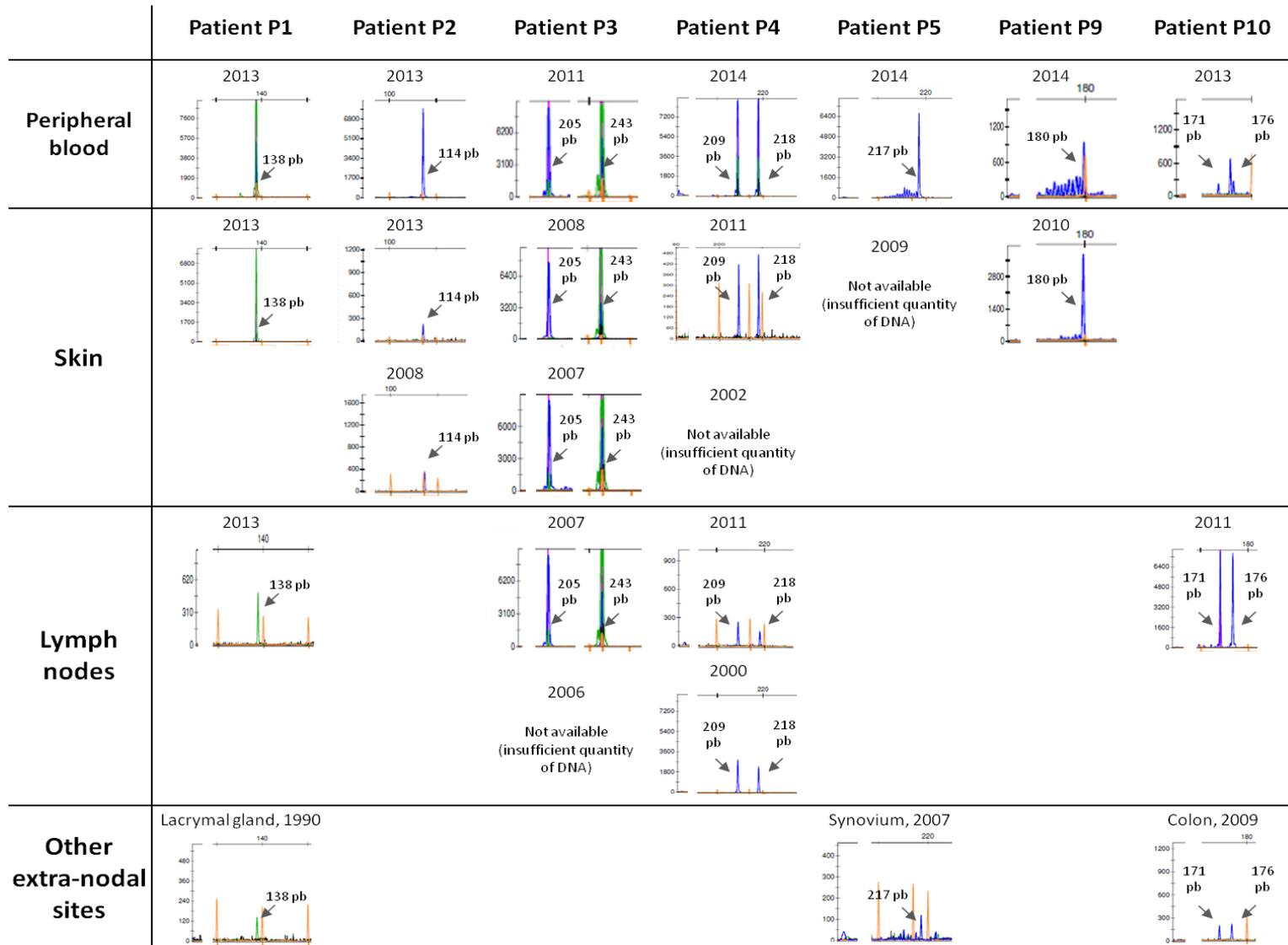


Ganglion, 2000

SHE-L CD3-CD4+, caractérisation histopathologique

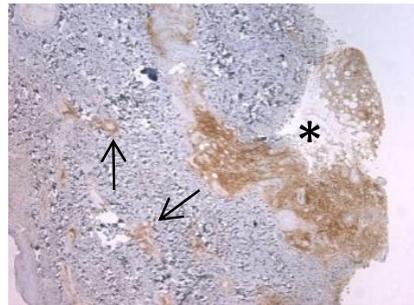


SHE-L CD3-CD4+, caractérisation histopathologique

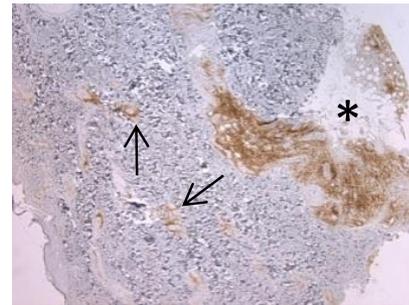


SHE-L CD3-CD4+ versus LAI: histopathologie

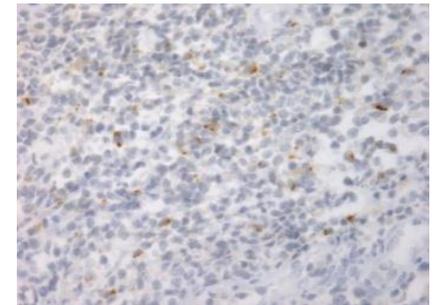
Patient 3, peau



CD10 (x 25)

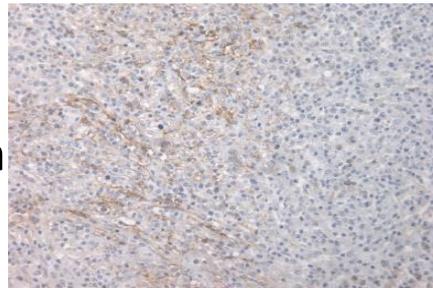


PD1 (x 25)

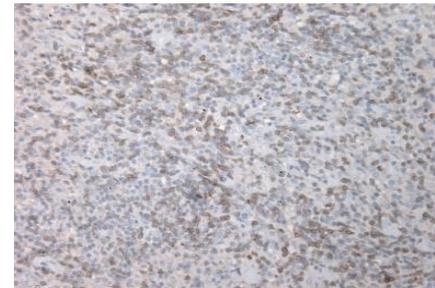


CXCL13 (x 100)

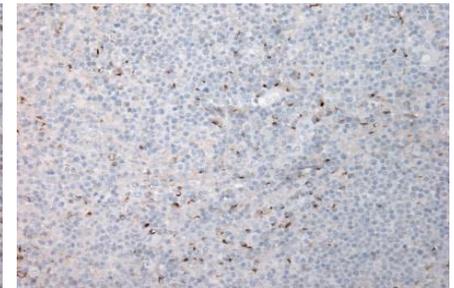
Patient 8, ganglion



CD10 (x 20)



PD1 (x 20)

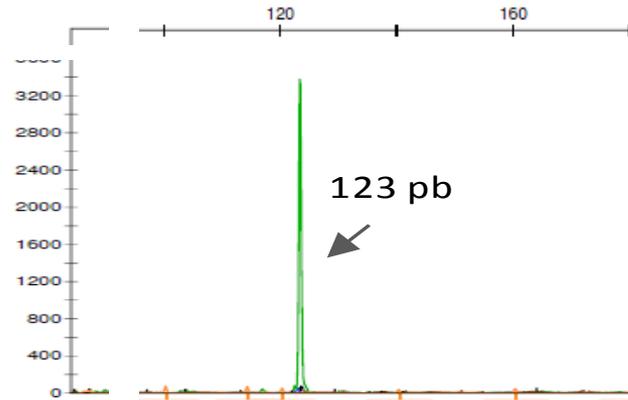


CXCL13 (x 20)

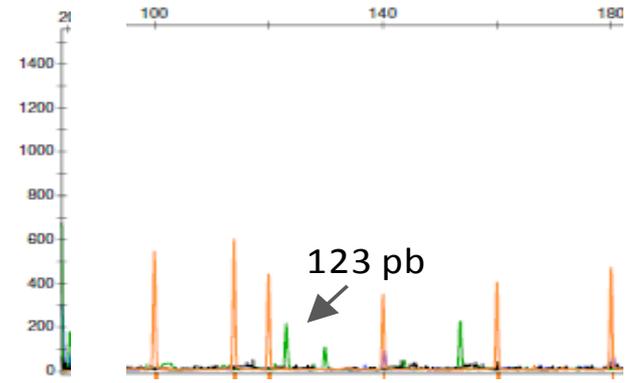
**Négatifs sur les ganglions biopsiés en 2000 et 2011
Jamais retrouvés sur les biopsies de SHE-L CD3-CD4+**

SHE-L CD3-CD4+ versus LAI: histopathologie

Patient 3, peau

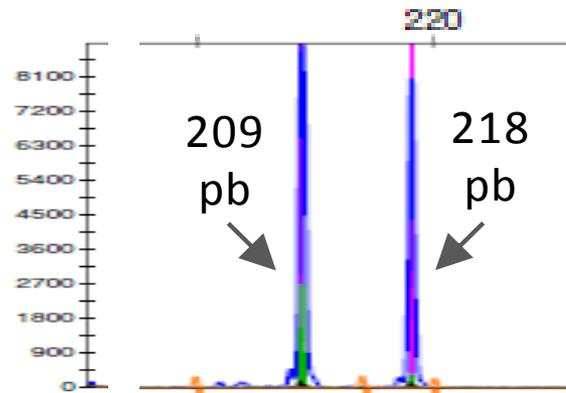


Peau LAI 2010

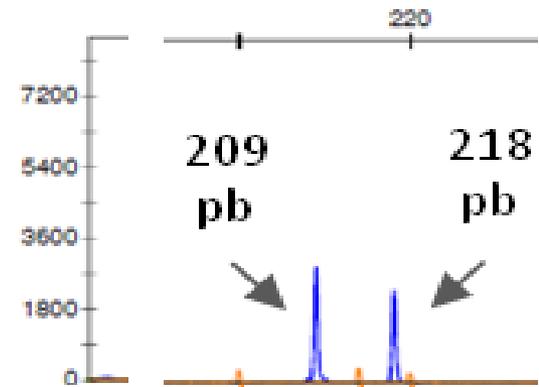


Sang SHE 2004

Patient 8, ganglion



Ganglion LAI 2014



Ganglion SHE 2000

SHE-L CD3-CD4+, caractérisation histopathologique

- **Le « SHE-L CD3-CD4+ »:**

- Tableau clinico-biologique:

- Hyperéosinophilie sanguine et tissulaire
- Clone lymphocytaire circulant et tissulaire

- Critères histopathologique et immunophénotypique homogènes, « LAI-like »

- Caractérisation moléculaire... (*bientôt ...*)

- Chronique, indolent

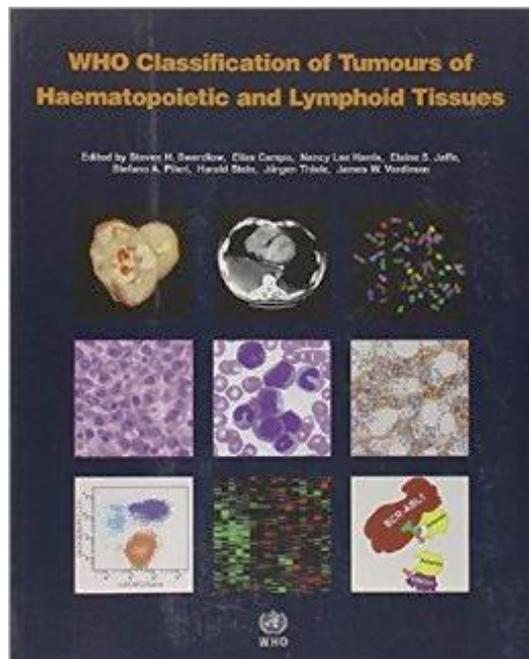
**« Syndrome lympho-prolifératif T périphérique indolent »
(avec hyperéosinophilie secondaire)**

DISCUSSION GENERALE

Sd lympho-prolifératifs et lymphomes T périphériques

ADP + infiltrats CD4 clonaux
CD3-CD4+ circulants
+/- HyperEo

Summary of the categories of T-cell neoplasms with a predominantly nodal presentation,



2008 WHO classification

Angioimmunoblastic T-cell lymphoma
(AITL)

+++

Anaplastic large cell lymphoma,
ALK-positive (ALCL, ALK+)

Anaplastic large cell lymphoma,
ALK-negative (ALCL, ALK-)

Peripheral T-cell lymphoma, not otherwise
specified (PTCL, NOS)

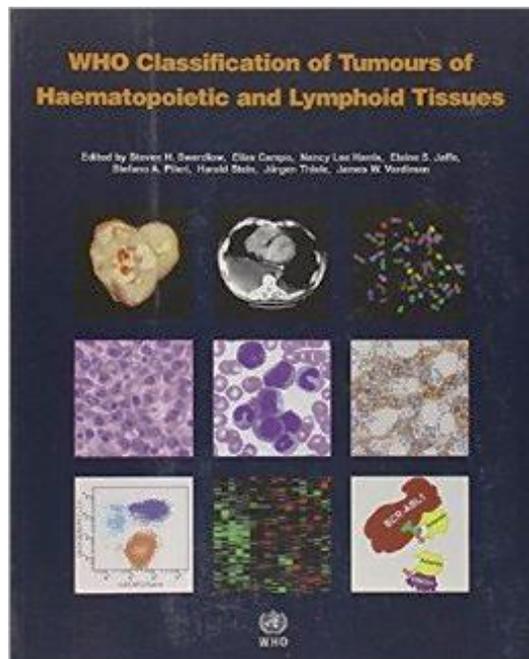
DISCUSSION GENERALE

Sd lympho-prolifératifs et lymphomes T périphériques

ADP + infiltrats CD4 clonaux
CD3-CD4+ circulants
+/- HyperEo

LAI

CD10+
TFH+



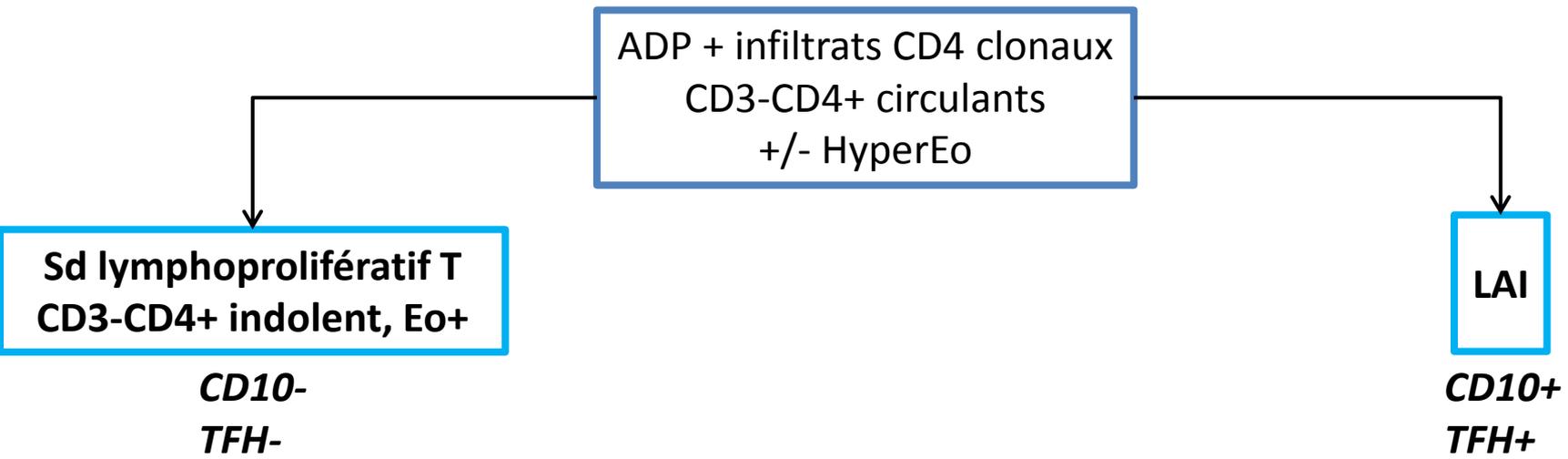
Thérapeutique

CHOP

Protocoles thérapeutiques

DISCUSSION GENERALE

Sd lympho-prolifératifs CD3-CD4+: un nouveau spectre de pathologies à distinguer ?



Abstention

Corticoïdes

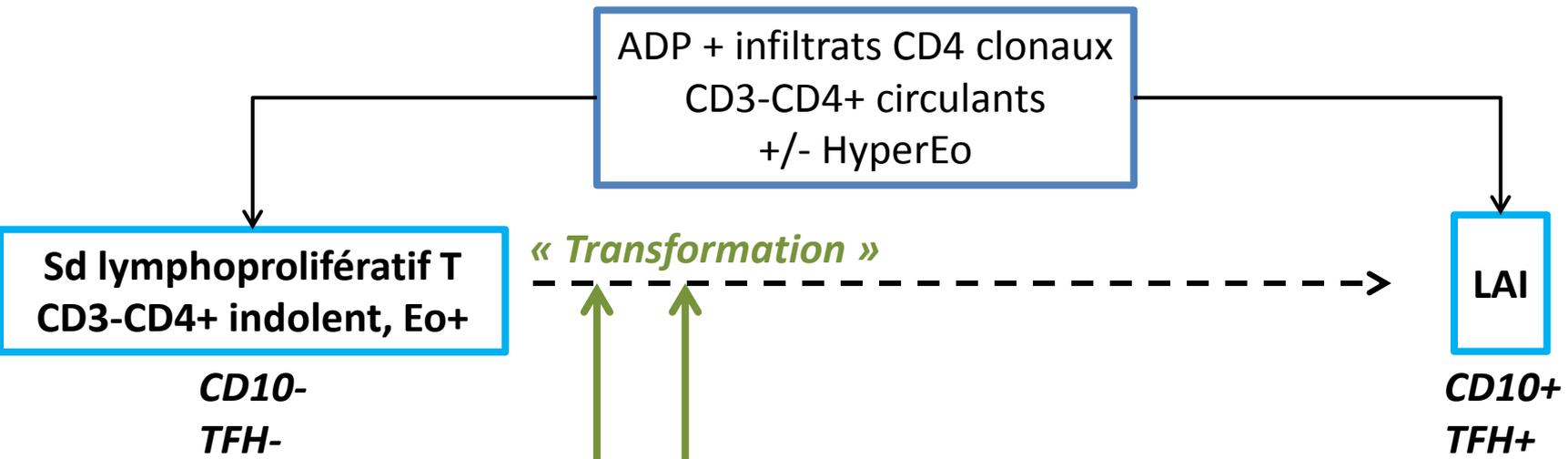
IFN α , Mepo, MMF
CSA, anti-CD52

CHOP
Protocoles thérapeutiques

Thérapeutique

DISCUSSION GENERALE

Sd lympho-prolifératifs CD3-CD4+ : un nouveau spectre de pathologies à distinguer ?



Mutations additionnelles ?
Rôle du micro-environnement ? EBV ?
Immuno-allergique IgE \Leftrightarrow Fc ϵ RII (CD23)

Thérapeutique

Abstention

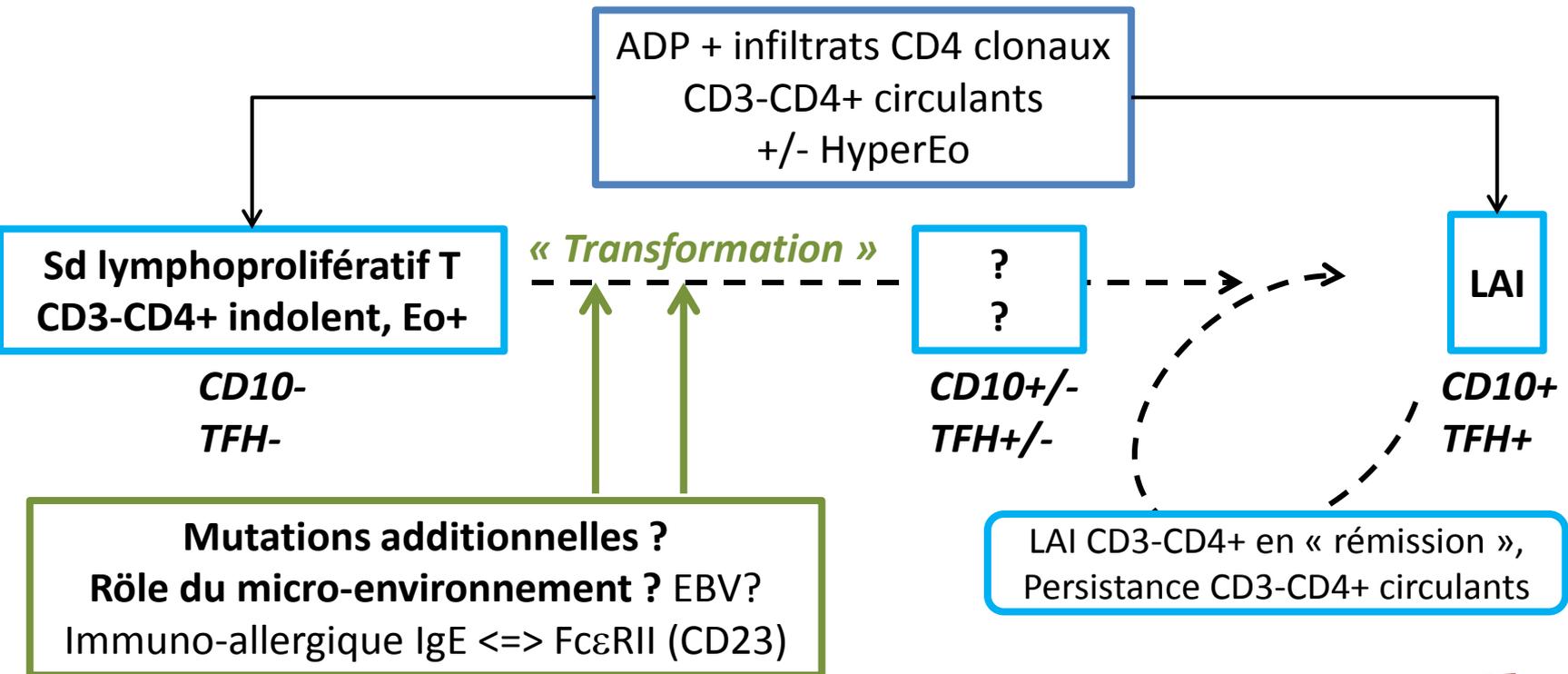
Corticoïdes

IFN α , Mepo
CSA, anti-CD52

CHOP
Protocoles thérapeutiques

DISCUSSION GENERALE

Sd lympho-prolifératifs CD3-CD4+ : un nouveau spectre de pathologies à distinguer ?



Thérapeutique

Abstention

Corticoïdes

IFN α , Mepo
CSA, anti-CD52

CHOP
Protocoles thérapeutiques

NPO face à une hyperEo « inexpliquée »

- **Phénotypage lymphocytaire sur sang :**
discuter avec cytométriste +++
 - CD3-CD4+ dès 0,5%
 - CD3+CD4+CD7- dès 5 à 10% selon âge
 - CD3+CD4-CD8-TCR $\alpha\beta$
- **Clonalité T:** dans le sang + tissu
 - !! Ne pas faire un diagnostic de SHE-L sur clonalité T
- **Biopsies:** marquage T complet (CD10/TFH) + clonalité T
 - !! Ne pas diagnostiquer lymphome T par excès
- **TDM TAP** systématique +/- TEP
 - !! Ne pas biopsier la moindre ADP... mais au moindre doute

Remerciements



Dr J-E Kahn, Sylvie Fievet

- Angers: Dr Avenel-Audran, Dr Leclech
- Annecy: Dr Morati-Hafsaoui
- Beauvais: Dr Ghomari
- Bordeaux: Pr Taieb, Dr Seneschal
- Foch: Dr F Ackerman
- La Roche S/ Yon: Dr Maisonneuve
- Lille: Pr Morschhauser, Dr Terriou, Pr Launay, Pr Hatron
- Lyon: Pr Salles, Dr Khouatra
- Nantes: Dr Aubert
- Paris, Saint-Louis: Pr Baruchel

Immunologie – Pr M Labalette

J. Trauet, V. Lekeux,
V. Bétrancourt, V. Dutriez

Anatomo-pathologie – Pr Copin

Hématologie – Pr Preudhomme

Collaboration: Dr C. Roumier
Clonalité T / PCR: Dr N. Grardel
Séquençage: S. Geffroy, Dr S. Poulain

Cytogénétique

Dr C. Roche-Lestienne

Plate-forme de génomique fonctionnelle U837

M Cheok, P Peyrouze

Pour approfondir

- **Hyper Eo et sd lymphoprolifératifs**

Roufosse et al. Semin Hematol. 2012 (revue)

- **Physiopathologie**

Roufosse F et al. Blood 1999.

Roufosse F et al. Imm Allergy Clin North Am. 2007 (revue)

- **Clinique**

Lefèvre G et al, Medicine (Baltimore). 2014

- **Histopatho**

Lefèvre G, Copin MC et al. Haematologica 2015

- **Traitement**

Lefèvre G et al. Medicine (Baltimore). 2014

Roufosse F et al. JACI 2010 (mepolizumab)

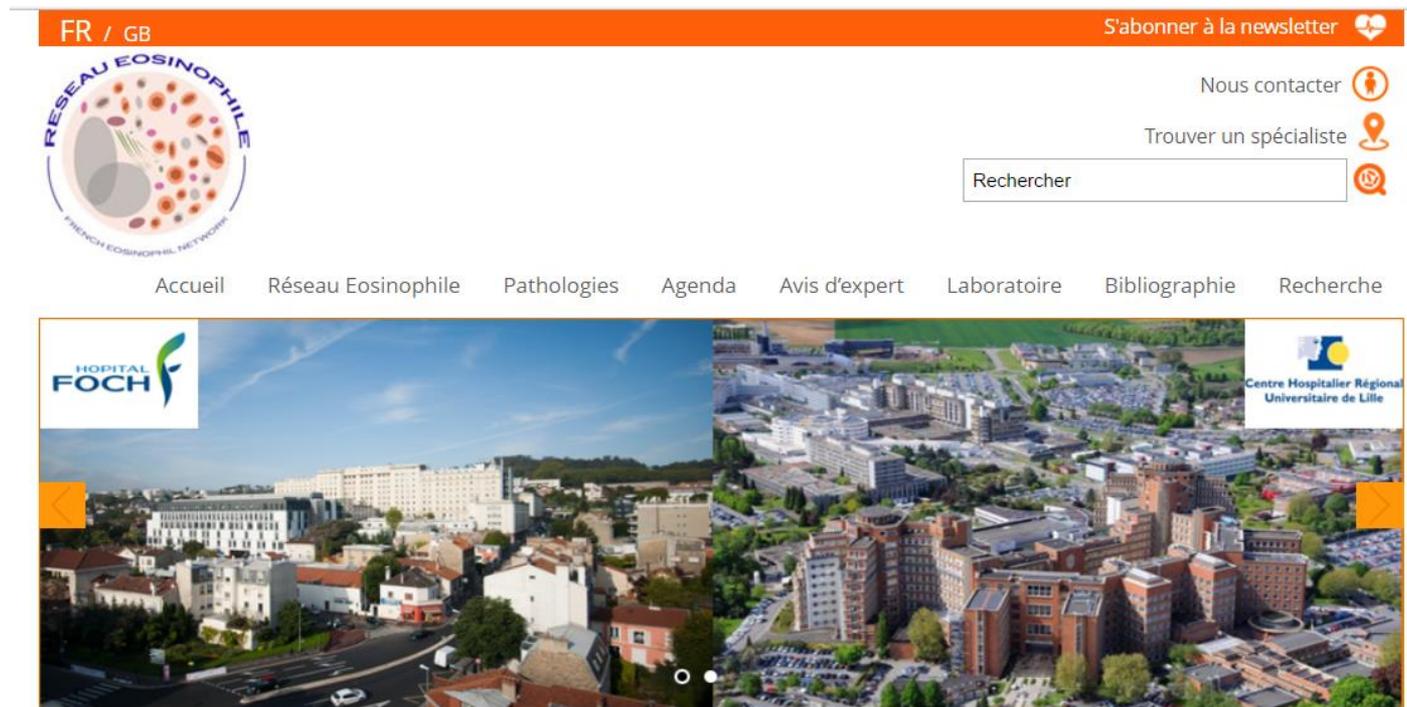
guillaume.lefevre@chru-lille.fr

Je.kahn@hopital-foch.org

Pour approfondir: site du CEREO



www.reseau-eosinophile.fr



BIENVENUE SUR

LE RESEAU EOSINOPHILE