

Lymphome T hépato-splénique et maladie de Crohn

Hepato-splenic T-cell lymphoma and Crohn's disease

Mouna GOURINE, Samir SAADI, Rafik ELAOUFI, Mohammed ARRAR, Anwer CHERRAK, Mohammed Amine CHAMI

Service de Médecine Interne B, CHU Oran. Faculté de Médecine d'Oran

MOTS CLÉS

lymphome T hépato-splénique, maladie de Crohn, lymphomes non Hodgkiniens.

KEY WORDS

Hepato-splenic T-cell lymphoma, Crohn's disease, non Hodgkin lymphomas.

Résumé

Introduction - Le lymphome T hépato-splénique (LTHS) est un lymphome extra-ganglionnaire rare appartenant au groupe des lymphomes malins non hodgkiniens (LMNH). Ce lymphome, dont les manifestations cliniques sont systémiques, comporte des signes constitutionnels associés à une splénomégalie et/ou une hépatomégalie et se singularise par l'absence d'adénopathies associées. L'infiltration tumorale intra-sinusoïdale de la moëlle osseuse, de la rate et/ou du foie par des lymphocytes T atypiques à l'immunophénotypage caractéristique permet d'en confirmer le diagnostic. De pronostic péjoratif, il atteint généralement des sujets jeunes, plus souvent de sexe masculin. Il peut survenir de novo, ou dans un contexte d'immunodépression, d'hémopathies ou de maladie dysimmunitaire, en particulier de maladies inflammatoires chroniques de l'intestin dont la maladie de Crohn.

Observation - Nous rapportons l'observation d'une patiente atteinte d'un LTHS dans un contexte de maladie de Crohn méconnue.

Abstract

Introduction - Hepato-splenic T-cell lymphoma is an extra-nodal lymphoma that belongs to the group of non Hodgkin lymphomas. The clinical presentation is usually systemic with constitutional symptoms, splenomegaly and/or hepatomegaly, in the absence of lymphadenopathy. The intra-sinusoidal infiltration of the bone marrow, the liver and/or the spleen by atypical T lymphocytes at immunophenotyping provides the diagnosis of hepato-splenic T-cell lymphoma. It arises in young people, more often in males, with a bad prognosis. It may occur in people without any previous known diseases, but also in immunocompromised patients, with hemopathies or dysimmunitary diseases as inflammatory bowel diseases.

Observation - We report here the observation of a woman with hepatosplenic T-cell lymphoma and misdiagnosed Crohn's disease.

Introduction

Le lymphome T hépato-splénique (LTHS) est un type singulier de lymphome malin non hodgkinien (LMNH) dont le pronostic est redoutable. Il intéresse le plus souvent les hommes jeunes et se caractérise par une infiltration tumorale du foie, de la rate et de la moëlle osseuse, sans adénopathies associées [1]. Son association à la maladie de Crohn n'est pas rare[2].

Observation

Une femme âgée de 44 ans a été orientée au service de Médecine Interne du CHU d'Oran pour investigation d'une altération fébrile de l'état général installée depuis 3 mois, associée à un discret ictère cutanéomuqueux sans signe de cholestase clinique. L'anamnèse révélait la notion d'épisodes récidivants de syndromes douloureux abdominaux avec diarrhées et rectorragies minimales, occasionnelles, et non étiquetés. La fibroscopie digestive haute révélait uniquement la présence d'une hernie hiatale par glissement.

Une tomодensitométrie thoraco-abdomino-pelvienne fut réalisée, confirmant l'hépatosplénomégalie sans adénopathies profondes (Figure 1). Elle révéla également la présence d'un épaississement pariétal minime œdémateux d'aspect inflammatoire du carrefour iléo-caecal et une béance de la valvule de Bauhin. La colonoscopie totale mettait en évidence un aspect érythémateux en plages avec des ulcérations aphthoïdes coliques, alternant avec des zones d'aspect macroscopiquement saines de la muqueuse colique. L'étude histologique concluait à une maladie de Crohn devant la présence d'une plasmocytose basale, de cellules épithélioïdes et d'un infiltrat inflammatoire lympho-plasmocytaire de la lamina propria. Biologiquement, on notait une anémie normochrome normocytaire à 7,5 g/dl, de même qu'une cytolyse et une cholestase hépatique. Le bilan rénal et d'hémostase étaient corrects. L'intra-dermo-réaction à la tuberculine était négative, de même que les sérologies virales HIV, HBC et HCV. Un syndrome inflammatoire franc était objectivé (hypergamaglobulinémie polyclonale à l'électrophorèse des proté-



Figure 1 : Tomodensitométrie : coupe axiale : hépatosplénomégalie

ines sériques). L'étude anatomopathologique de la biopsie ostéoméduleuse retrouva une dysmyélopoïèse intéressante les lignées granuleuses et mégacaryocytaires, avec la présence de cellules irrégulières au cytoplasme dense basophile et noyaux irréguliers comportant une chromatine dense, infiltrant les sinus. L'étude immuno-histochimique confirmait le lymphome hépato-splénique T avec positivité des Ac anti-CD3 des cellules lymphocytaires malignes. L'évolution fut rapidement fatale, avant l'introduction de toute chimiothérapie.

Discussion

La première description des lymphomes T hépato-spléniques remonte à 1990 par Farcet, reconnue ensuite en 1994 par l'International Lymphoma Study Group, dans leur proposition de révision de la classification des lymphomes [3]. Inclus dans la nouvelle classification OMS de 2001, puis de 2008, ce sont des lymphomes extra-ganglionnaires et systémiques rares, correspondant à moins de 1% des LMNH. Le tableau clinique de notre patiente était caractéristique, composé tel que rapporté dans la littérature, d'un syndrome ictéro-anémique, d'une hépatomégalie, d'une splénomégalie sans adénopathies, associés à des signes constitutionnels (asthénie, anorexie, amaigrissement, fièvre, sueurs nocturnes). Biologiquement, une anémie associée à une thrombopénie et/ou une leucopénie est fréquente de même qu'une cytolyse et une cholestase biologique. D'autres anomalies sont également possibles telles qu'une thrombopénie et une augmentation des LDH plasmatiques [1,4]. L'ensemble de ces manifestations sont secondaires à l'infiltration de la moëlle osseuse, du foie et de la rate par des lymphocytes T monoclonaux au phénotype particulier CD2+, CD3+, CD4-, CD5- [5]. L'aberration chromosomique de type isochromosome du bras long du chromosome 7 est caractéristique mais non spécifique, avec une délétion de 7p22.1p14.1 et un gain de 7q22.11q31.1[6]. Les lymphocytes clonaux expriment pour la plupart des récepteurs cellulaires clonaux T de type gamma/delta, plus rarement alpha/delta [4]. Le diagnostic du LTHS repose sur l'examen anatomopathologique et immuno-histochimique des biopsies de la rate, du foie et/ou de la moëlle osseuse qui objective cette infiltration des sinus par ces cellules au phénotypage caractéristique.

La recherche d'un terrain particulier est importante car près de 10% de ces lymphomes surviennent chez des patients traités pour maladies inflammatoires chroniques de l'intestin dont la maladie de Crohn, tandis que 18% des cas sont rapportés dans un contexte d'immunodépression tels qu'après une transplantation d'organe, d'autres maladies dysimmunitaires (lupus systémique, hépatite auto-immune,...) et d'hémopathies (lymphome Hodgkinien ou myélome multiple). Enfin, 73% de ces lymphomes surviennent de novo en dehors de tout contexte particulier [2]. Notre patiente présentait une maladie de Crohn méconnue, selon sa forme iléo-colique, confirmée par les

examens morphologiques et histopathologique. Il s'agit de la forme la plus fréquente, intéressant 40% des patients [7]. Bien que les agents immunosuppresseurs (anti-TNF et thiopurines) soient incriminés dans l'augmentation de l'incidence de ce type de lymphome au cours de la maladie de Crohn [8], d'autres facteurs sont suggérés par d'autres études. Une prédisposition génétique, une stimulation antigénique chronique sont en effet également des hypothèses plausibles [9]. Ceci semble être le cas chez notre patiente dont la découverte de la maladie de Crohn a été concomitante à celle du lymphome T, en l'absence de toute thérapeutique immunosuppressive antérieure. Cependant, il est important de préciser que la maladie de Crohn ne semble pas associée à un risque augmenté de lymphome (ratio standardisé d'incidence : 1.0 ; IC 95% : 0.96 - 1.1) [8]. La trisomie 8, un taux de bilirubine sanguin élevé et l'expression du récepteur cellulaire de type alpha beta sont des facteurs prédictifs d'un pronostic péjoratif récemment identifiés au cours du LTHS [4]. Le taux de survie est inférieur à 10 % à 5 ans, quel que soit le schéma thérapeutique utilisé. Il apparaît néanmoins légèrement meilleur avec les protocoles de chimiothérapie intensive suivie de greffes de cellules souches allogéniques et auto-géniques versus les différents protocoles de chimiothérapie dont le CHOP (cyclophosphamide, hydroxydaunorubicine, vincristine et prednisolone) [10].

Conclusion

Les LTHS sont des lymphomes non Hodgkiniens extra-ganglionnaires rares. Intéressant essentiellement les sujets jeunes, ils sont particulièrement agressifs et se caractérisent par une infiltration monoclonale de LT des sinus la moëlle osseuse, de la rate et du foie, sans infiltration ganglionnaire associée. Ils peuvent être de diagnostic difficile et doivent être évoqués y compris chez les patients ayant une affection dysimmunitaire dont la maladie de Crohn avec ou sans traitement immunosuppresseur.

Conflit d'intérêt : Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt en relation avec cet article.

Références bibliographiques

- [1] Ferreri AJ, Govi S, Pileri SA. Hepatosplenic gamma-delta T-cell lymphoma. *Critical reviews in oncology/hematology*. 2012;83(2):283-92. Epub 2011/11/04.
- [2] Thai A, Prindiville T. Hepatosplenic T-cell lymphoma and inflammatory bowel disease. *Journal of Crohn's & colitis*. 2010;4(5):511-22. Epub 2010/12/03.
- [3] Harris NL, Jaffe ES, Stein H, et al. A revised European-American classification of lymphoid neoplasms: a proposal from the International Lymphoma Study Group. *Blood*. 1994;84(5):1361-92.
- [4] Yabe M, Medeiros LJ, Tang G, et al. Prognostic Factors of Hepatosplenic T-cell Lymphoma. *Clinicopathologic Study of 28 Cases*. *Am*

J Surg Path. 2016 ;40 :676-688.

[5] Ahmad E, Kingma DW, Jaffe ES, et al. Flow cytometric immunophenotypic profiles of mature gamma delta T-cell malignancies involving peripheral blood and bone marrow. *Cytometry Part B, Clinical cytometry*. 2005;67(1):6-12. Epub 2005/06/24.

[6] Ferreira JF, Rouhigharabaei L, Urbankova H, et al. Integrative Genomic and Transcriptomic Analysis Identified Candidate Genes Implicated in the Pathogenesis of Hepatosplenic T-Cell Lymphoma. *PLoS One*. 2014 Jul 24;9(7):e102977.

[7] Dalibon P. Maladie de Crohn et rectocolite ulcéro-hémorragique, de grandes similitudes. *Actualités Pharmaceutiques*. 2015;54(545):20-4.

[8] Herrinton LJ, Liu L, Weng X, et al. Role of thiopurine and anti-TNF therapy in lymphoma in inflammatory bowel disease. *The American journal of gastroenterology*. 2011;106(12):2146-53. Epub 2011/10/28.

[9] Yabe M, Medeiros LJ, Daneshbod Y, et al. Hepatosplenic T-cell lymphoma arising in patients with immunodysregulatory disorders: a study of 7 patients who did not receive tumor necrosis factor-alpha inhibitor therapy and literature review. *Annals of diagnostic pathology*. 2017;26:16-22. Epub 2017/01/01.

[10] Voss MH, Lunning MA, Maragulia JC, et al. Intensive induction chemotherapy followed by early high-dose therapy and hematopoietic stem cell transplantation results in improved outcome for patients with hepatosplenic T-cell lymphoma: a single institution experience. *Clinical lymphoma, myeloma & leukemia*. 2013;13(1):8-14. Epub 2012/10/31.

