

Syndromes Lymphoprolifératifs Chroniques (SLPC)

Xavier TROUSSARD
Laboratoire d' Hématologie
CHU Caen



Syndromes Lymphoprolifératifs Chroniques

- Lymphocytose absolue $> 4 \times 10^9/l$
- Lymphocytose chronique (> 6 mois)
- A distinguer d'une lymphocytose transitoire
 - ↘ Infections virales /syndromes mononucléosiques
 - ↘ Lymphocytose de stress
- A distinguer d'une lymphocytose chronique polyclonale
 - ↘ Lymphocytose polyclonale avec lymphocytes binucléés (LPLB)

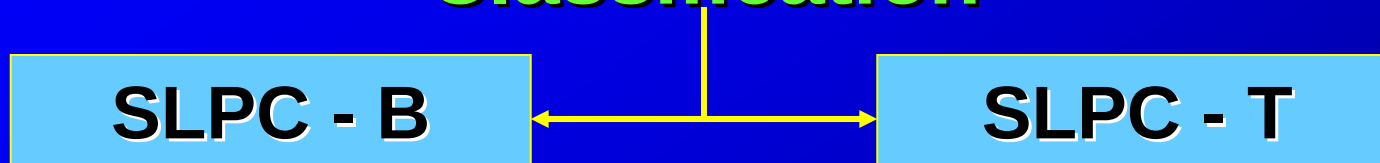
Syndromes Lymphoprolifératifs Chroniques

Complémentarité / Dialogue Clinicien Biologiste

- Examen morphologique
- Examen par cytofluorométrie (CMF)
- Examen cytogénétique
 - ↳ Conventionnel
 - ↳ FISH
- Examens moléculaires /mutations gènes Ig
- Autres / cycle cellulaire p27, sTK

Syndromes Lymphoprolifératifs Chroniques

Classification

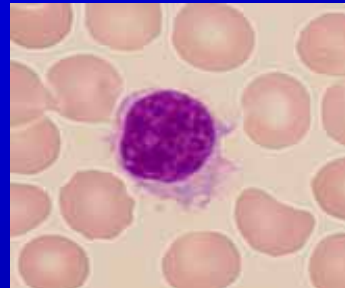
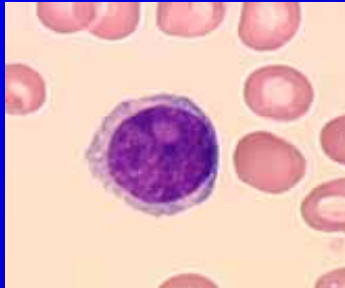


- Leucémie lymphoïde chronique
- Leucémie à prolymphocytes
- Leucémie à tricholeucocytes
- Lymphome splénique à lymphocytes villeux
- Phases leucémiques de lymphome
 - ↘ folliculaire
 - ↘ à cellules du manteau
 - ↘ de la zone marginale
- Syndromes lymphoprolifératifs atypiques
- Autres SLPC Inclassables

Analyse cytologique des cellules lymphoïdes circulantes

Groupe I (Ia, Ib)

Présence de
prolymphocytes



Groupe IV

Présence de
lymphocytes villeux

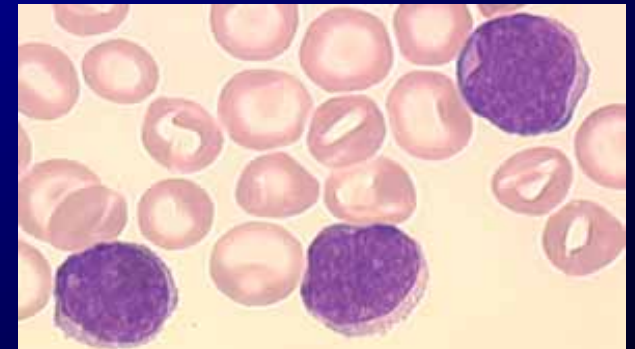


Groupe II

Présence de $> 5\%$ de
cellules lymphoïdes
clivées et/ou binucléées

Groupe III

Cellules lymphoïdes
polymorphes

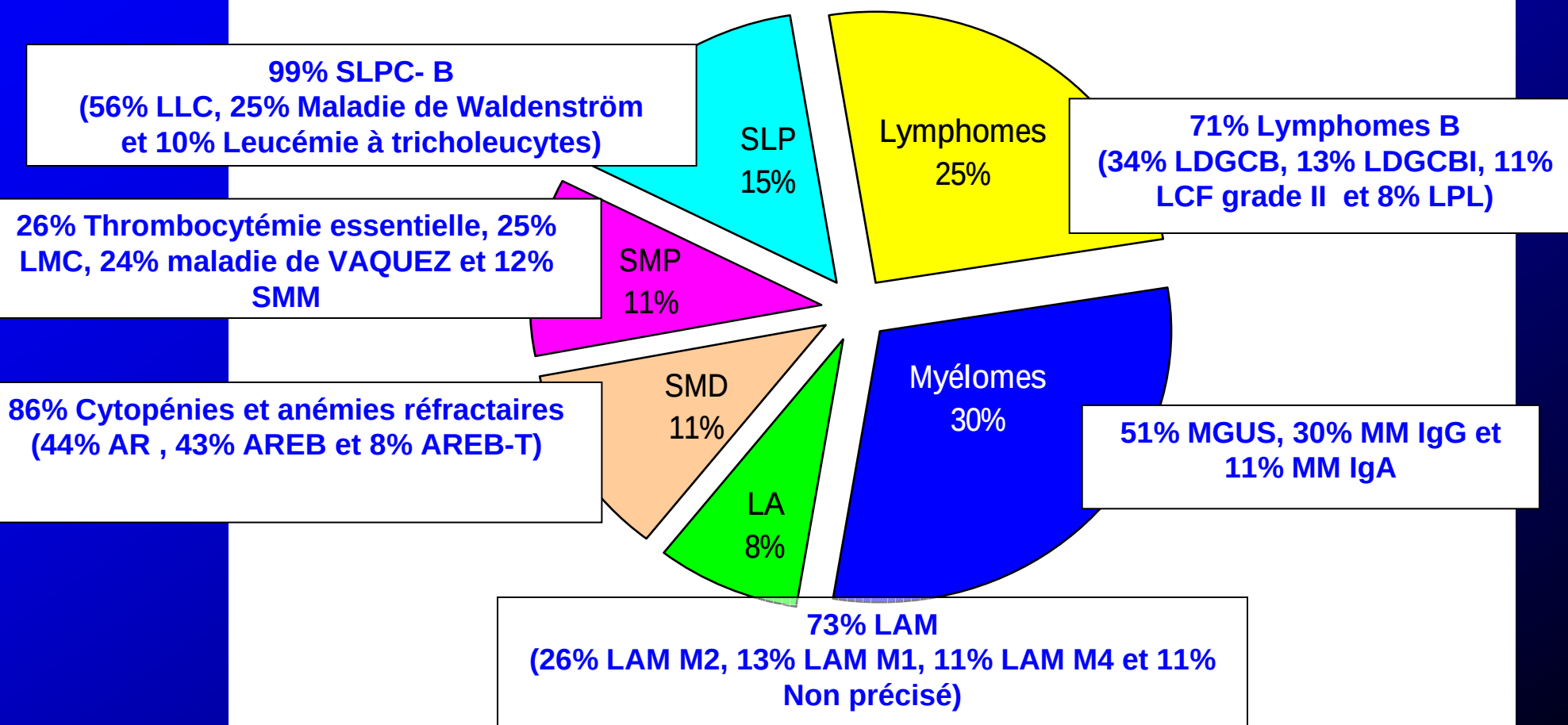


Syndromes Lymphoprolifératifs Chroniques

Épidémiologie

Les Hémopathies Malignes dans la Manche

1994-2000



Leucémie Lymphoïde Chronique

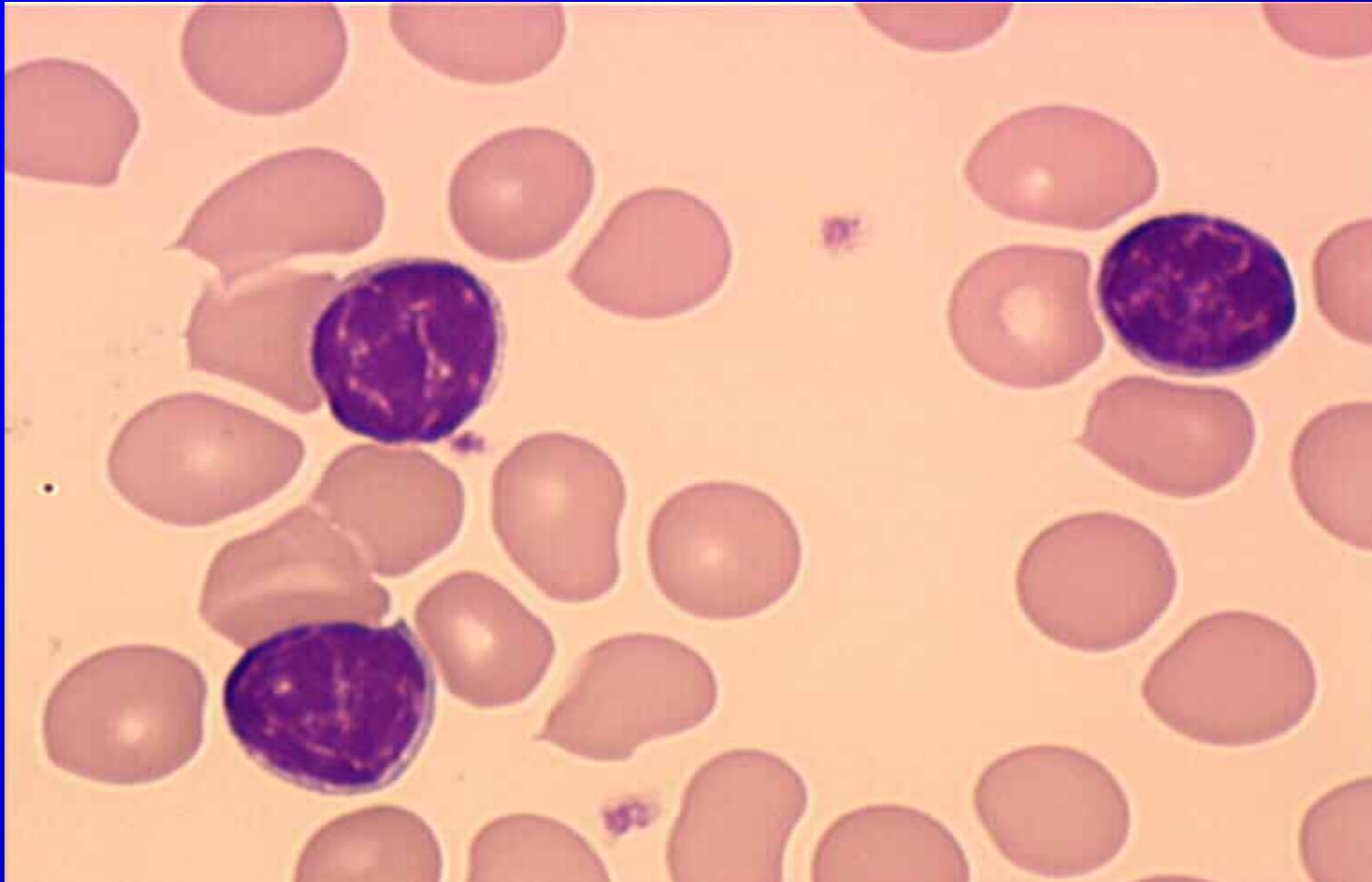
LLC / LLC mixte

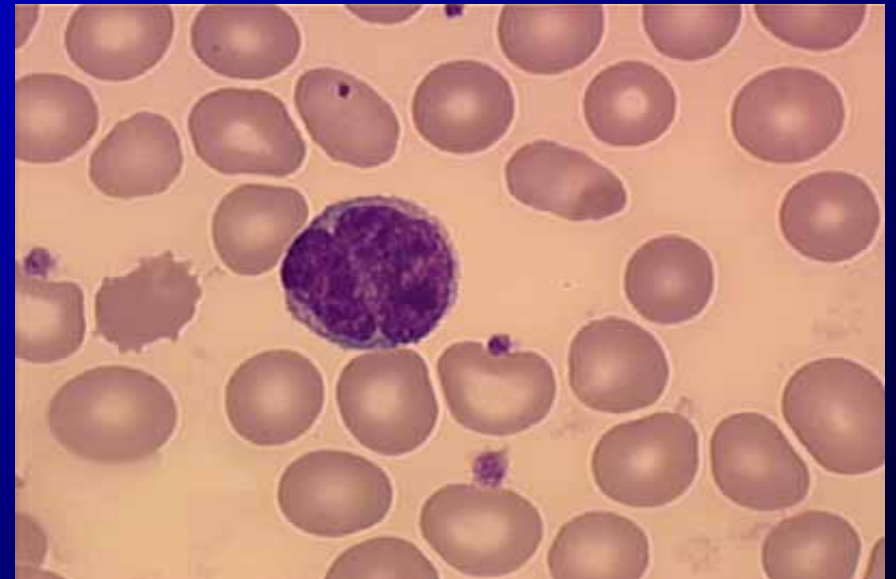
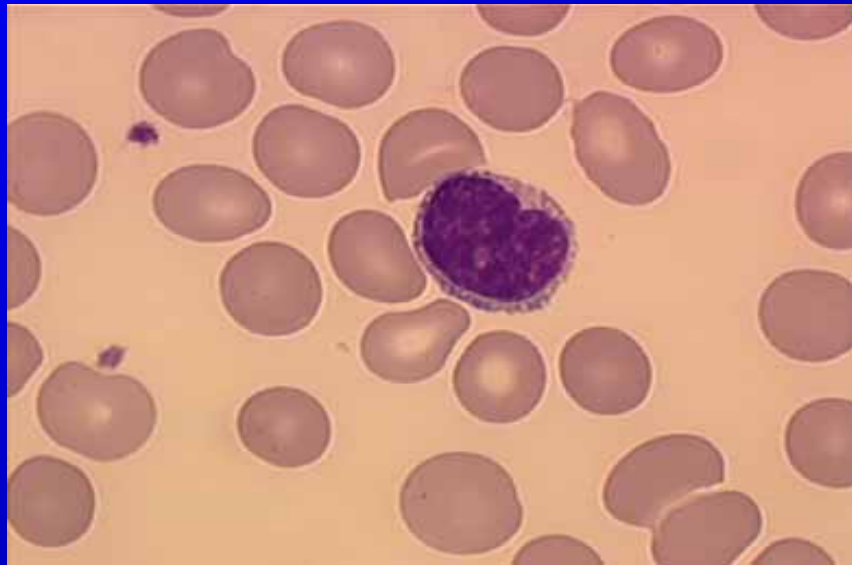
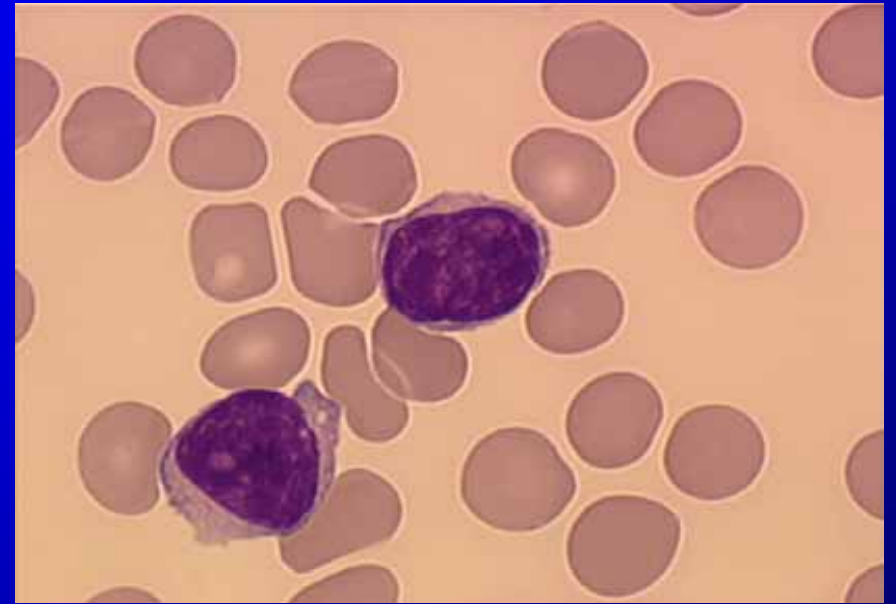
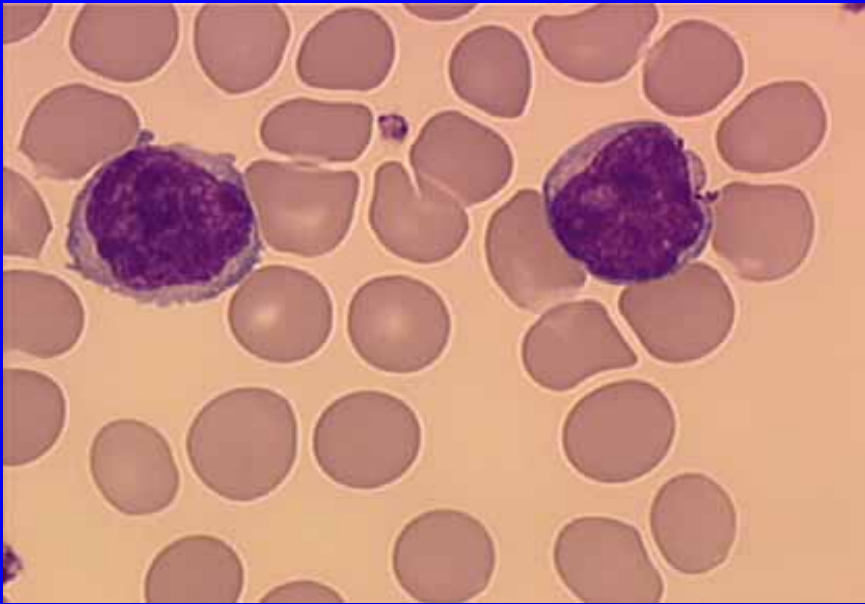
Leucémie Lymphoïde Chronique

Épidémiologie

- **4.1 / 100.000 chez l'homme**
- **3.3 / 100.000 chez la femme**

Leucémie Lymphoïde Chronique





LLC mixte : prolymphocytes $> 10\%$ mais $< 50\%$

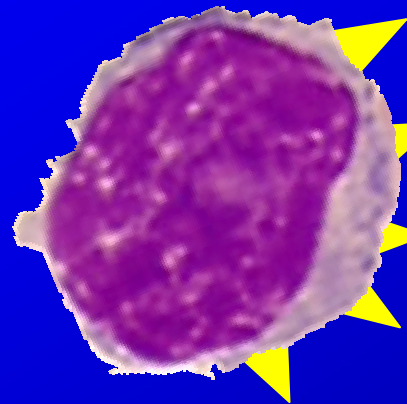
Leucémie Lymphoïde Chronique

Classification de Binet

Stade A (63%)	< 3 aires absence d'anémie et de thrombopénie	> 10 ans
Stade B (28%)	> 3 aires absence d'anémie et de thrombopénie	81 mois
Stade C (9%)	Hb < 10g/dl Plaquettes < 100 x 10⁹/l	60 mois

Stade A'	Ly < 30 x 10⁹/l et Hb > 12g/dl
Stade A''	Ly > 30 x 10⁹/l et/ou Hb < 12g/dl

Leucémie Lymphoïde Chronique (CLL)



Marqueurs membranaires	Points attribués	
	1	0
IgS	Faible/négatif	Moyen/fort
CD5	+	-
CD23	+	-
FMC7	-	+
CD22 ou CD79b	Faible/négatif	Moyen/fort

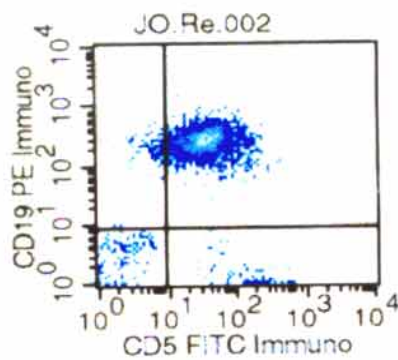
USA: CD5+ / CD23+

LLC

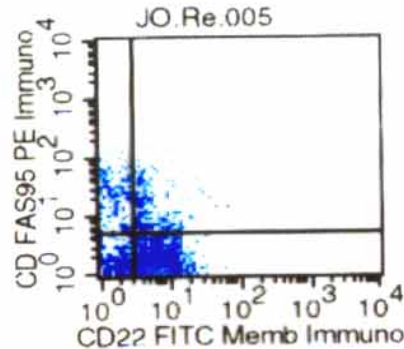
Score Matutes = 5

CD5/CD19 = 86%

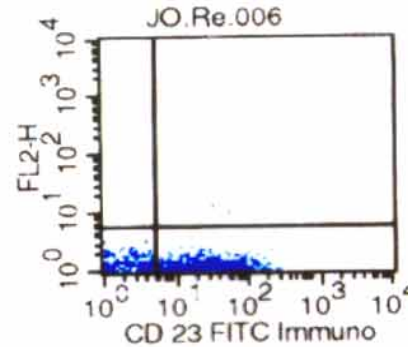
Intensité : CD20 FAIBLE - CD22 FAIBLE - Kappa FAIBLE



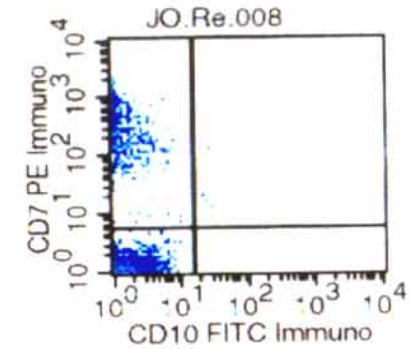
CD5 = 97%
CD19 = 86%



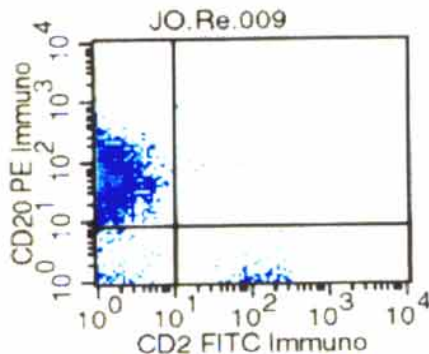
CD95 = 10%
CD22s = 81%



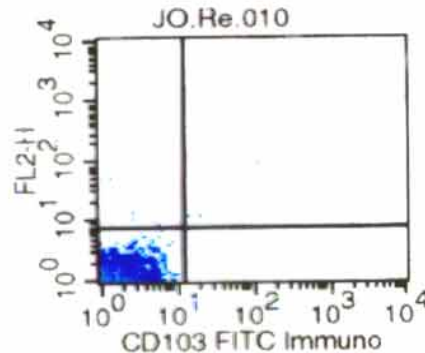
CD23 = 91%



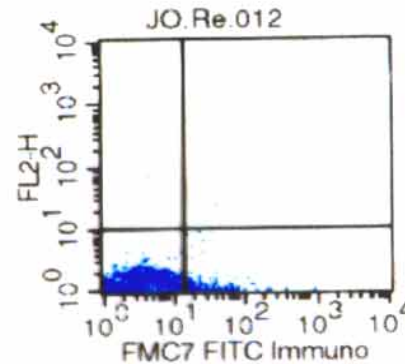
CD7 = 9%
CD10 = 0%



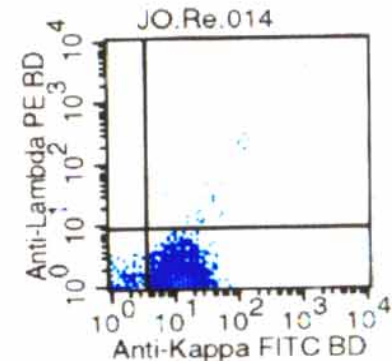
CD2 = 9%
CD20 = 85%



CD103 = 0%



FMC7 = 11%



Anti-Kappa = 91%
Anti-Lambda = 0%

Leucémie Lymphoïde Chronique (CMF)

Matutes, Leukemia, 1994,8,1640-1645

Score	n=400	%
5	209	52
4	139	35
3	39	10
2	11	3
1	1	0.2
0	1	0.2

Leucémie Lymphoïde Chronique (Cytogénétique)

Döhner, N.E.J. Med, 2000, 343, 1910-1916

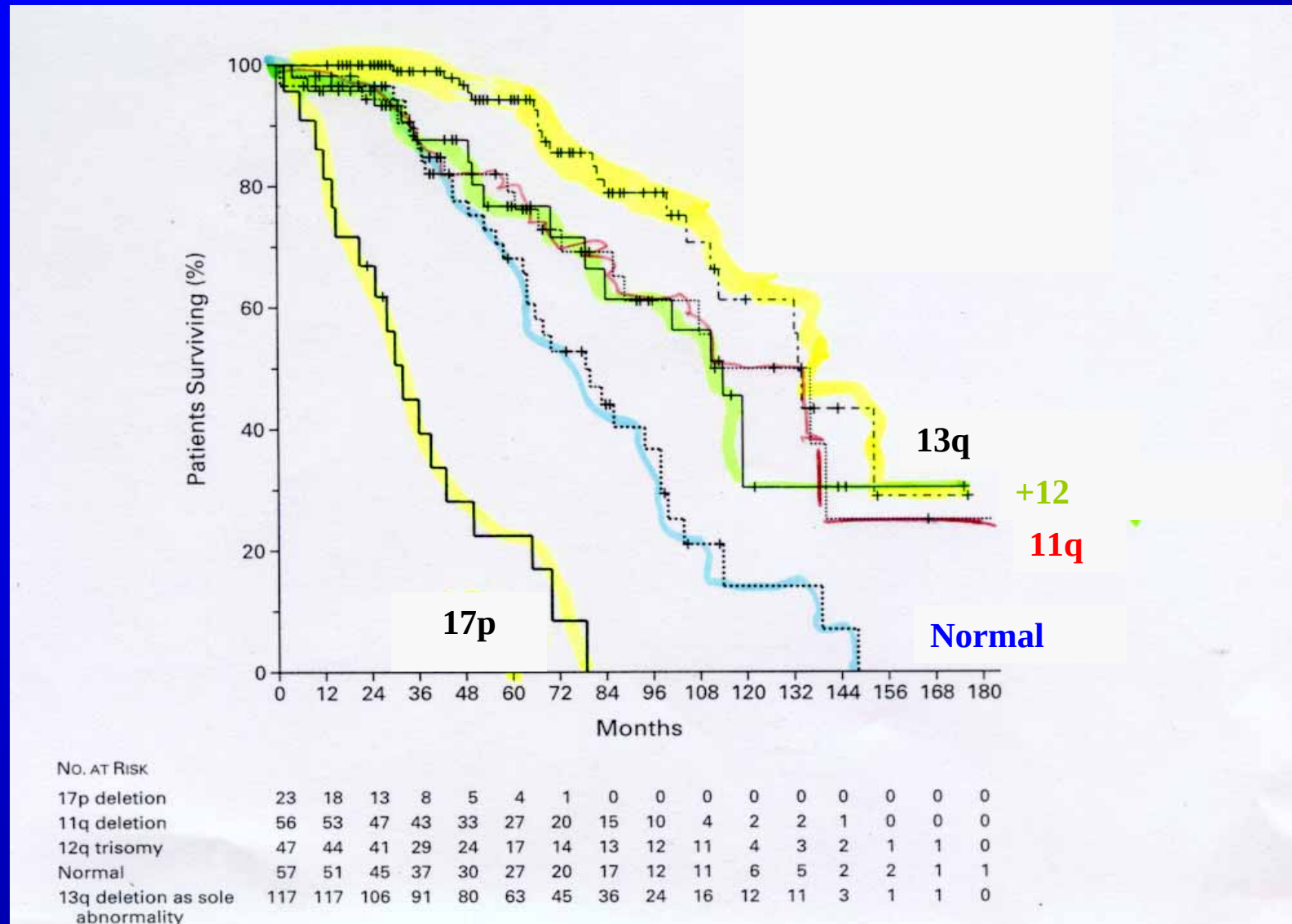
Délétions 13q	178	55%
Délétions 11q	58	18%
Trisomie 12	53	16%
Délétions 17p	23	7%
Délétions 6q	21	6%

Trisomie 8q	16	5%
t(14q32)	12	4%
Trisomie 3q	9	3%

Anomalies clonales	268	82%
Caryotype normal	57	18%

Leucémie Lymphoïde Chronique (Cytogénétique)

Döhner, N.E.J. Med, 2000, 343, 1910-1916



Leucémie Lymphoïde Chronique

CD38 et mutations des gènes des IgS

LLC avec VH non mutés

- CD38+
- Évolution défavorable
- Résistance aux traitements

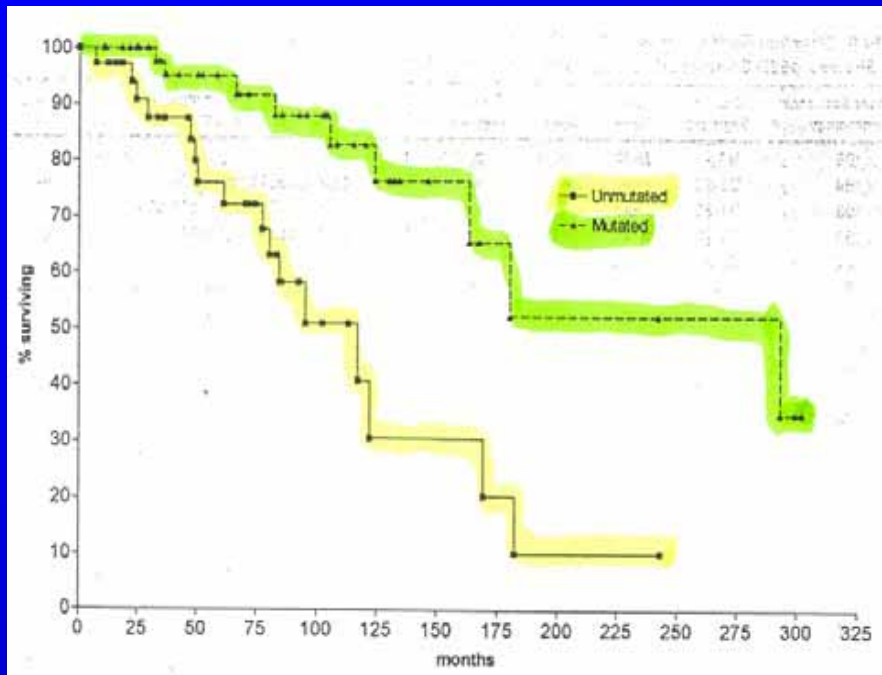
LLC avec VH mutés

- CD38-
- Évolution favorable

Leucémie Lymphoïde Chronique

Pronostic

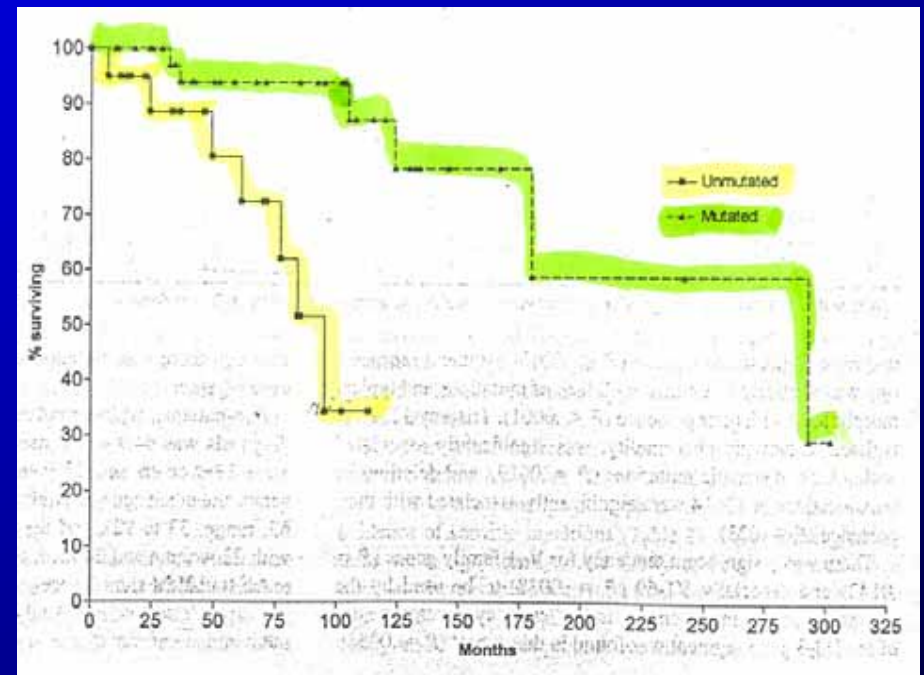
■ Hamblin T, *Blood*, 1999, 94, 1848-1854



Kaplan-Meier survival curve comparing CLL patients with mutated and unmutated V_H genes.

Median survival for unmutated CLL : 117 months

Median survival for mutated CLL : 293 months



Kaplan-Meier survival curve comparing Stage A CLL patients with mutated and unmutated V_H genes.

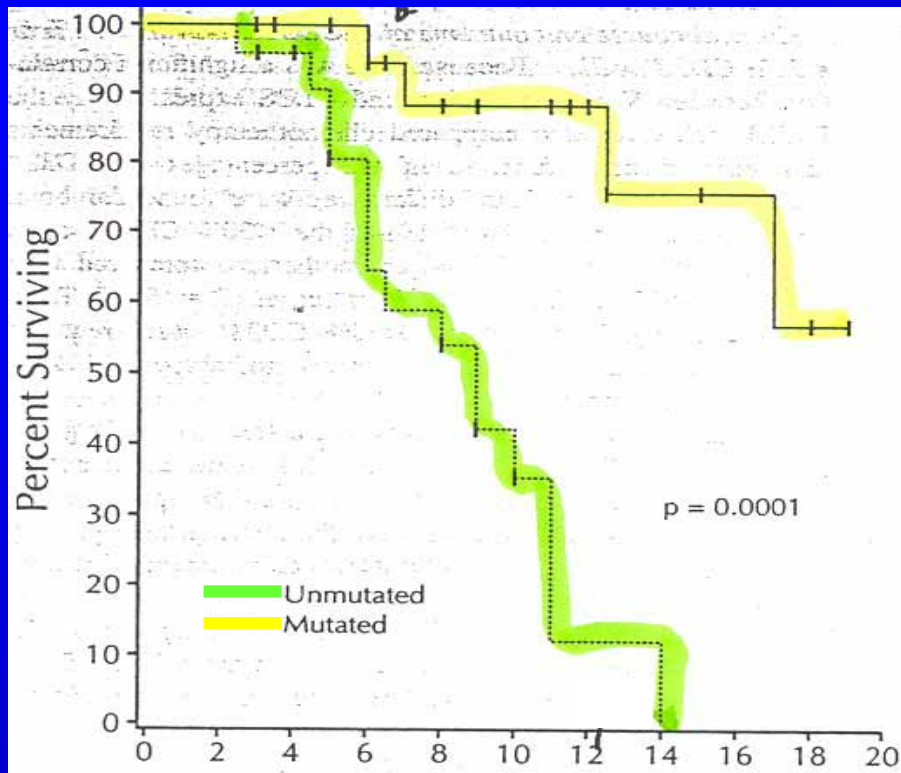
Median survival for unmutated CLL : 95 months

Median survival for mutated CLL : 293 months

Leucémie Lymphoïde Chronique

Pronostic

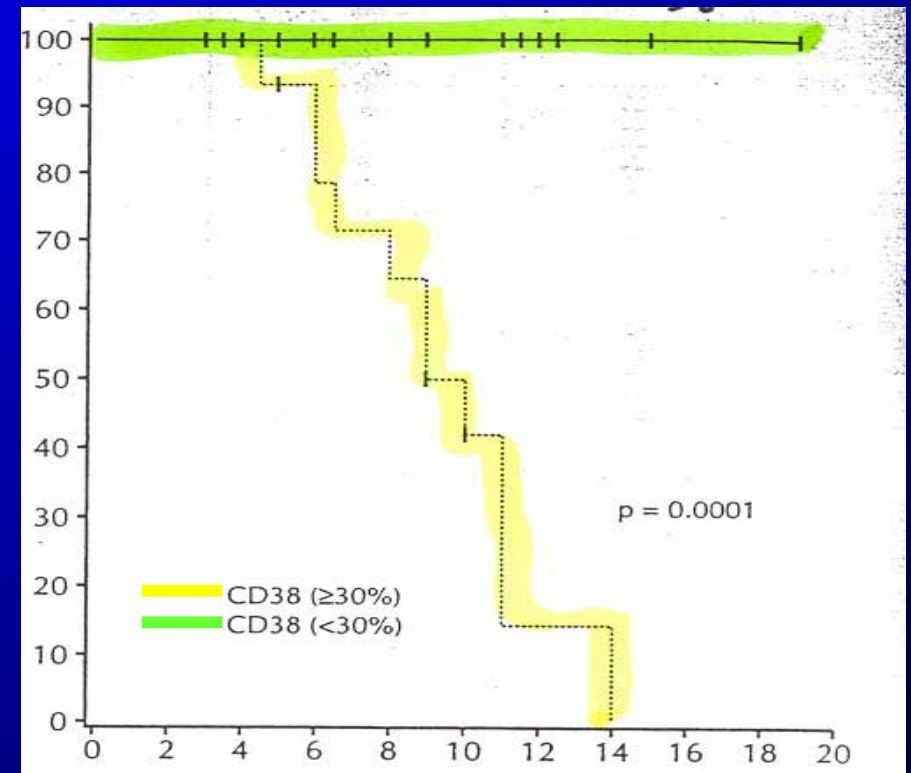
■ Damle RN, *Blood*, 1999, 94, 1840-1847



Kaplan-Meier plot comparing survival based on the absence or presence of significant numbers ($\geq 2\%$) of V gene mutations in 47 B-CLL cases

Unmutated : 24 cases

Mutated : 23 cases



Kaplan-Meier plot comparing survival based on the detection of $\geq 30\%$ or $< 30\%$ CD38+ B-CLL cells

< 30 : 19 cases

$\geq 30\%$: 17 cases

Lymphome

à Cellules du Manteau

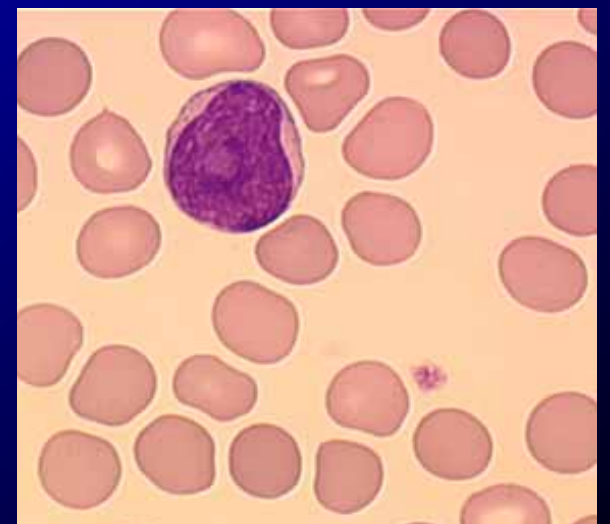
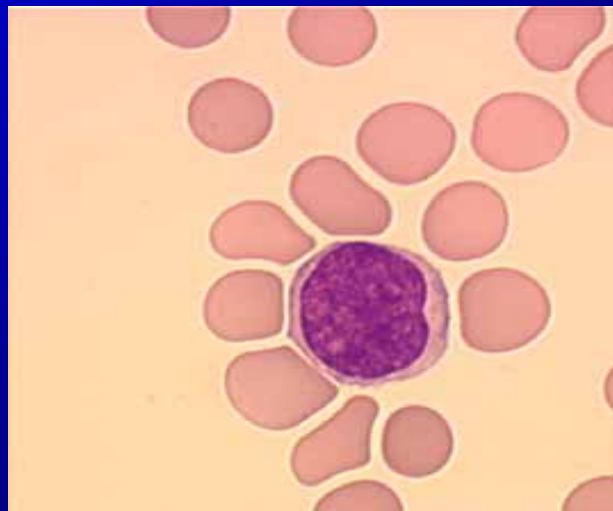
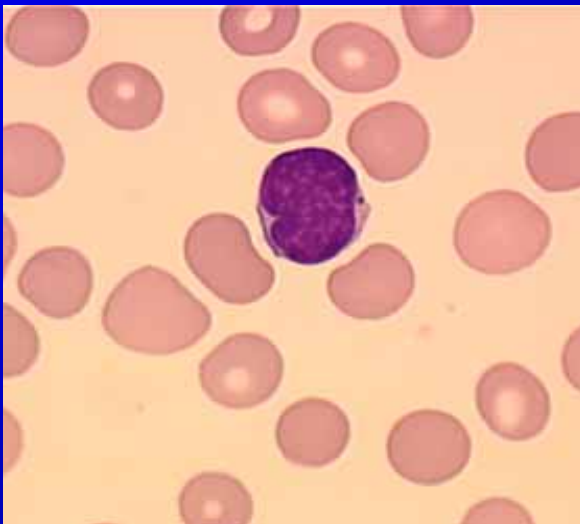
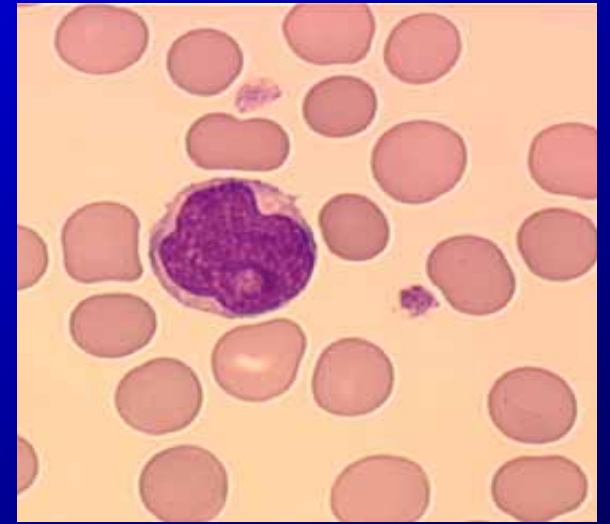
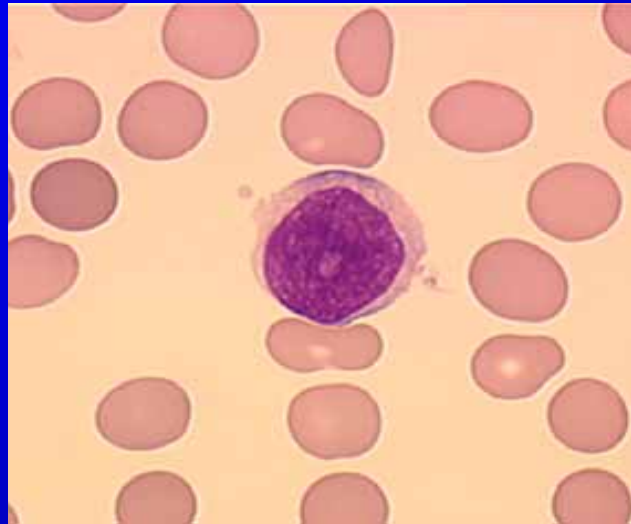
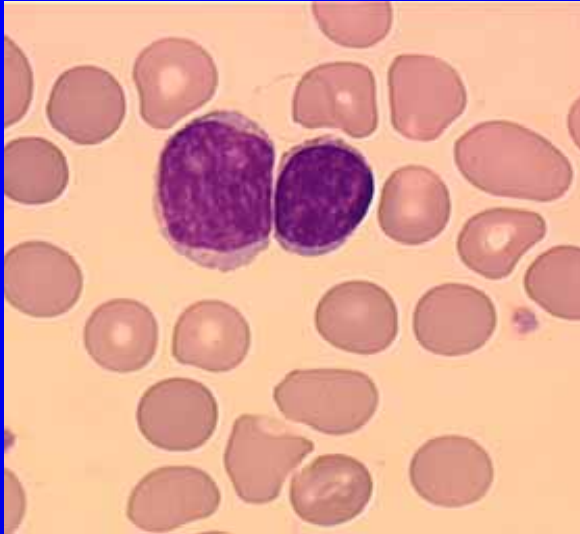
(L C M)

Lymphome à Cellules du Manteau

- LMNH avec atteinte ganglionnaire et digestive (polypose)
- Diagnostic difficile si absence d'examen histologique
 - ↘ examen morphologique
 - ↘ phénotype CD5+ CD23-
 - ↘ t(11;14)(q13;q32)
 - ↘ surexpression cycline D1
- Évolution souvent agressive (anomalies en 8p21-23 associées aux phases leucémiques)

Lymphome à Cellules du Manteau

Morphologie

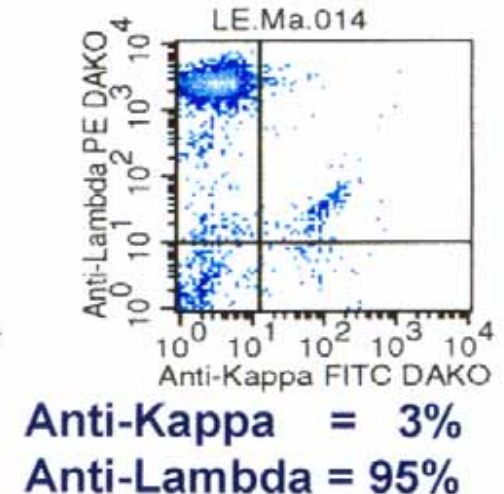
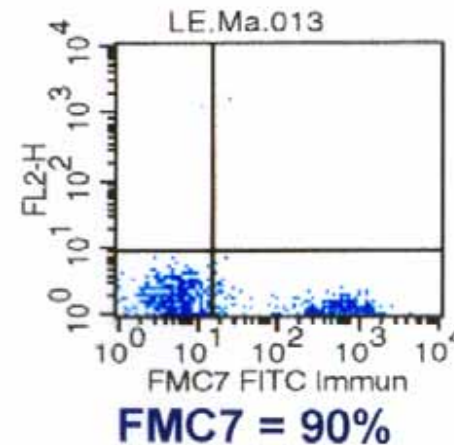
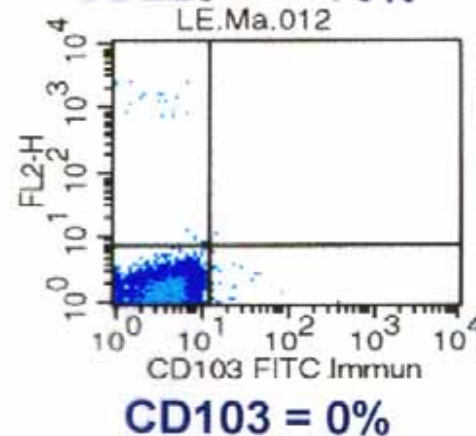
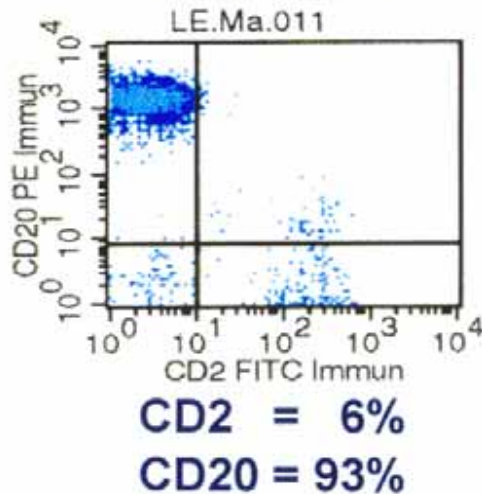
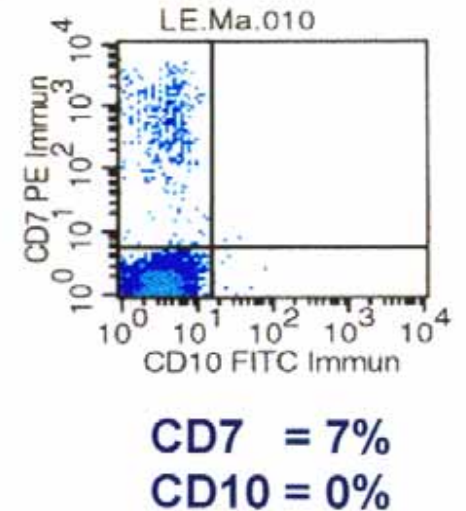
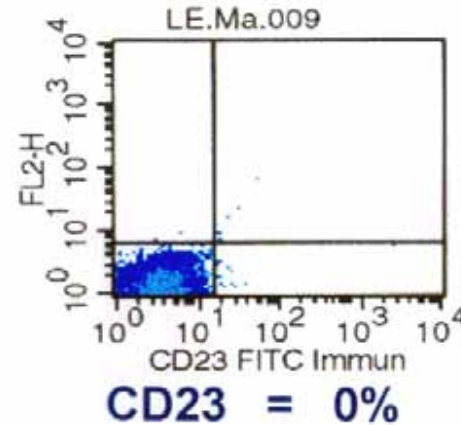
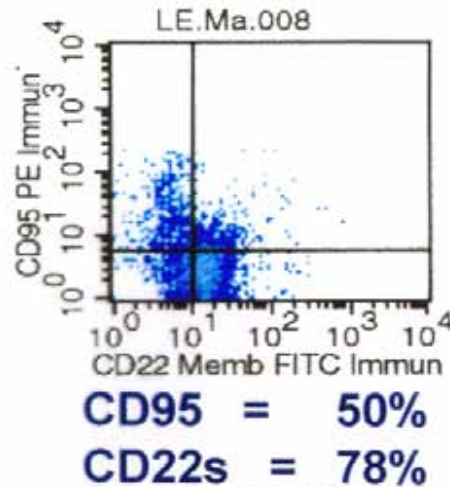
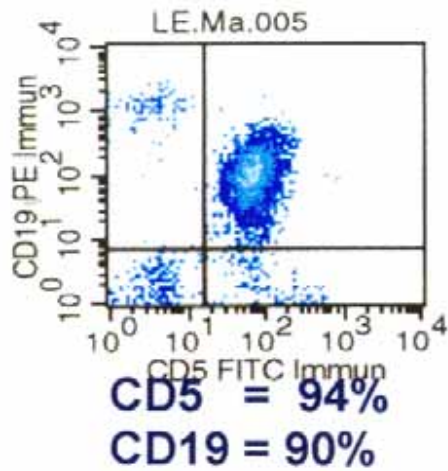


MCL

Score Matutes = 2

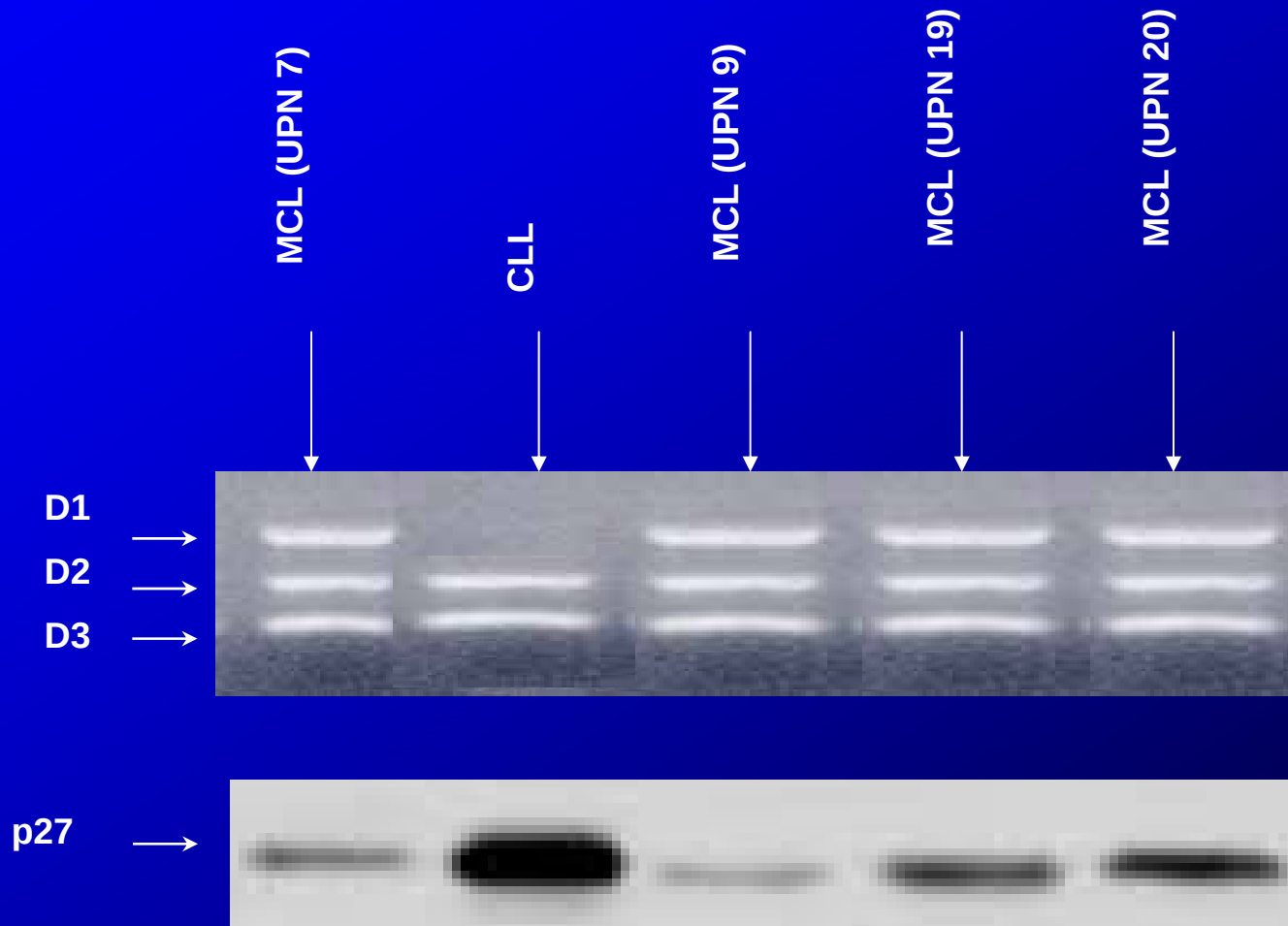
CD5/CD19 = 90%

Intensité : CD20 FORTE - CD22 FAIBLE - Lambda FORTE



Lymphome à Cellules du Manteau

p27 et Cycline D1



MCL : Mantle cell leukemia CLL : Chronic lymphocytic leukemia

Lymphome Splénique à Lymphocytes Villeux (S.L.V.L)

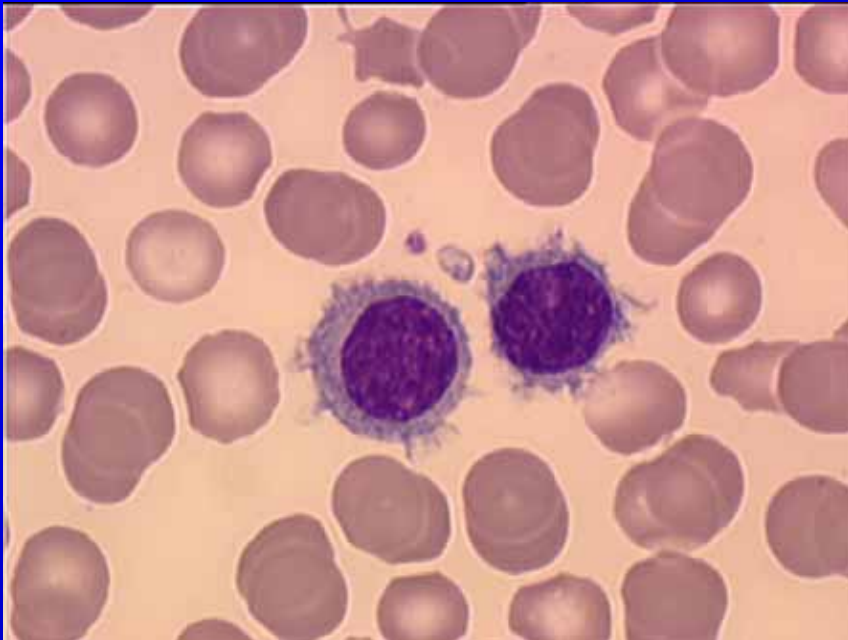
Lymphome Splénique à Lymphocytes Villeux

- **Description récente (Mélo : 1987)**
- **Entité rare : études épidémiologiques absentes**
- **Clinique**
- **Définition : critères habituels**
 - ↘ lymphocytes atypiques > 30%
 - ↘ villosités bipolaires
 - ↘ difficultés du diagnostic dans les formes sans lymphocytose.
- **Expression des molécules membranaires**
 - ↘ prolifération B
 - ↘ habituellement CD5- (75%) mais CD5+ (25%)
 - ↘ DBA.44+ (80%)
 - ↘ CD38+ (30%)

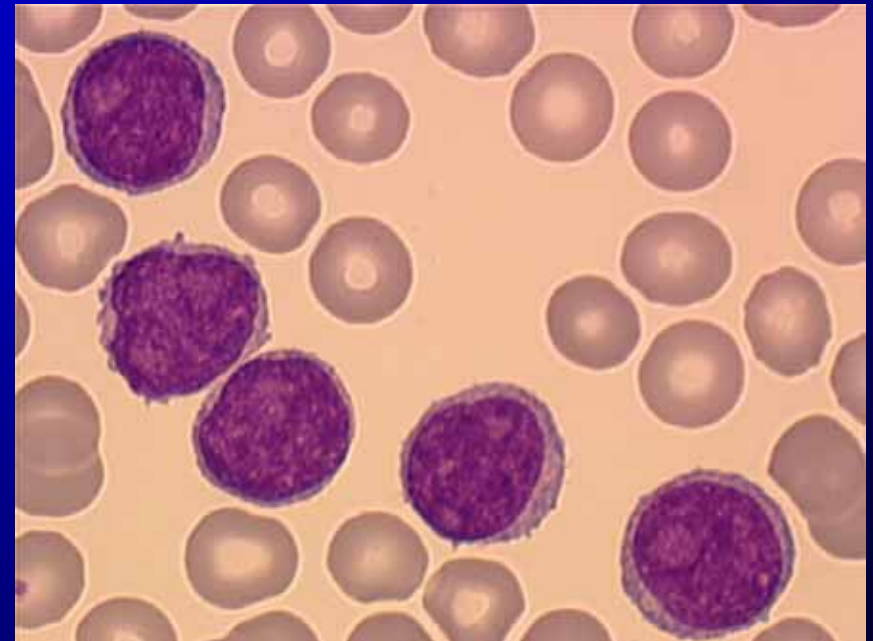
Lymphome Splénique à Lymphocytes Villeux

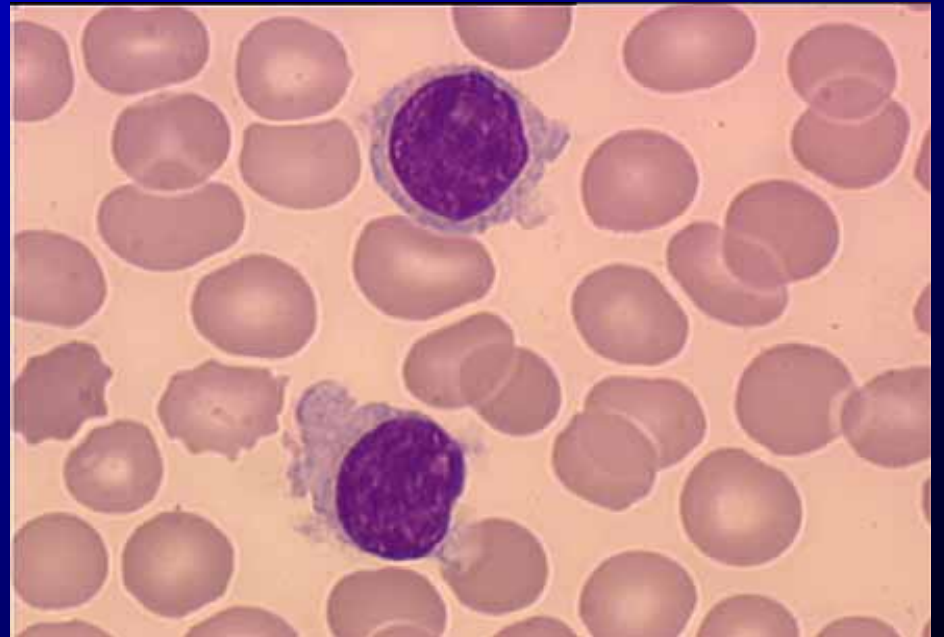
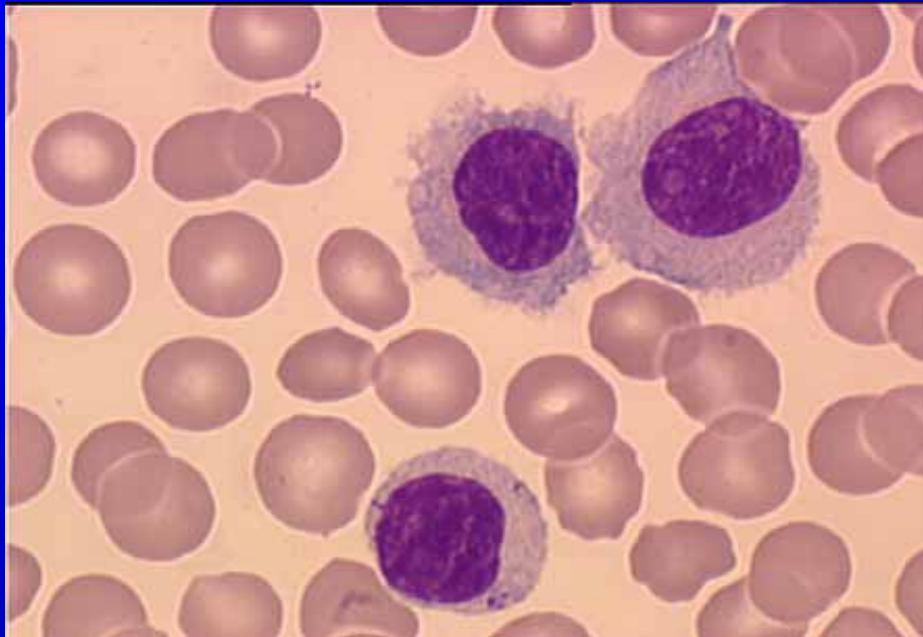
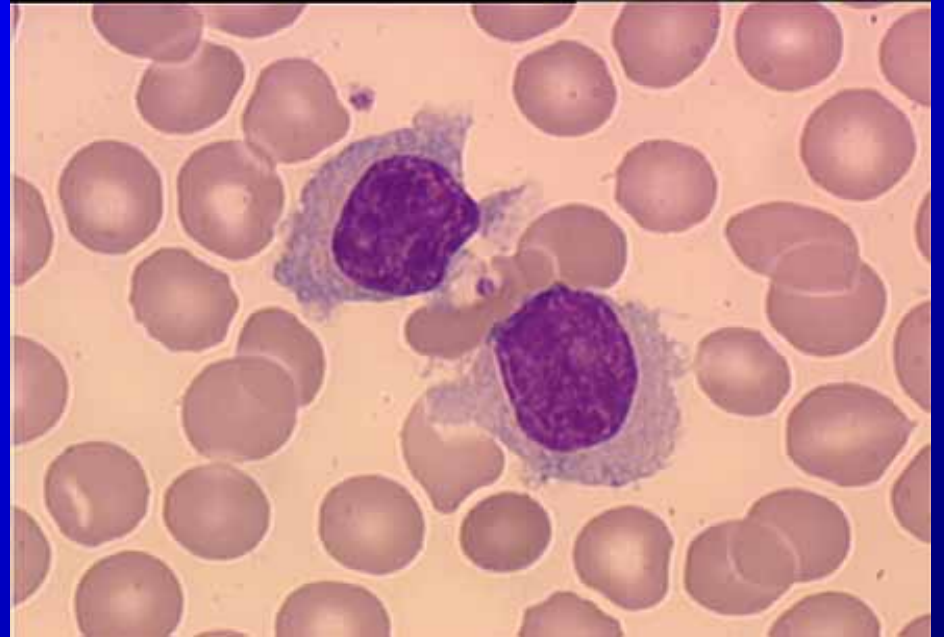
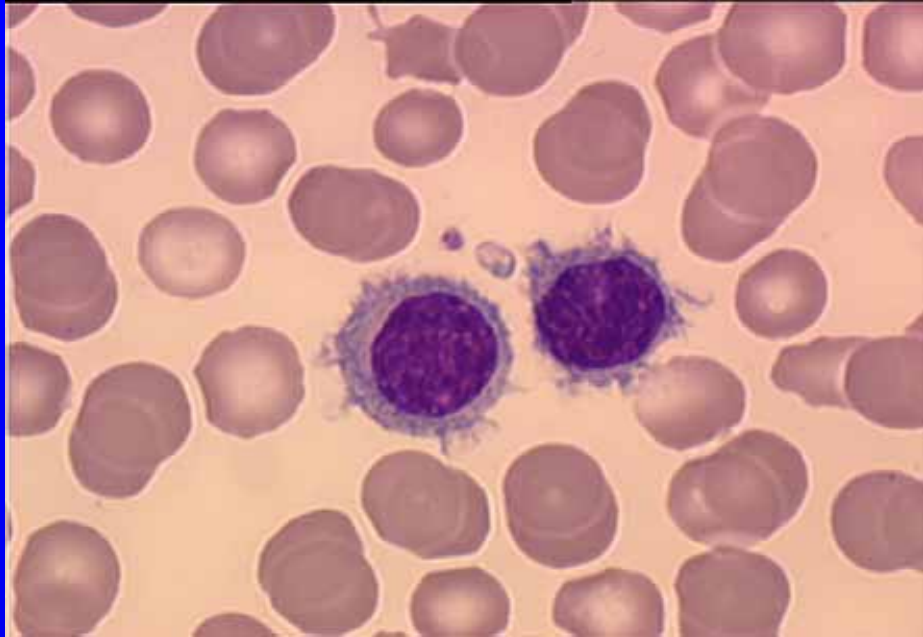
Morphologie

SLVL



LPL





Lymphome Splénique à Lymphocytes Villeux

CMF

Algorithme pour immunophénotypage des syndromes lymphoprolifératifs B

CD19+ / CD5-			
CD10+	CD10-		
CD23-/+	CD20 fort	CD20+++	CD20++
CD20 fort	CD22 fort	CD22+++	CD22++
CD22 faible	IgS+++	IgS+++	IgS+++
IgS++	FMC7+++	FMC7+++	FMC7+++
	CD103-/+	CD103++	CD23-
Score 0/1	Score 0	Score 0	Score 0
LF	SLVL	HCL	PLL

Lymphome Splénique à Lymphocytes Villeux

Troussard, B.J.H., 1996, 93, 731-736

■ Examen cytogénétique

↘ normal : 24/44
patients traités
patients sans lymphocytose

↘ anormal : 19/44 (43%)
14 q32 : 9/19 dont 5 t(11;14)
+12 : 3/19
3q : 5/19
17 : 5/19

■ Autres anomalies observées Cas fréquents

del(7q) : CDK6 (7q22)
t(11;14)(p11;q32) : cas rares
anomalies de p53: 19%

Lymphome Splénique à Lymphocytes Villeux

Troussard, B.J.H., 1996, 93, 731-736

■ Cycline D1

- ↘ Slot blot 8/30
 - 5 cas avec t(11;14)
 - 1 cas avec caryotype complexe sans t(11;14)
 - 2 cas avec caryotype non fait

- ↘ CD5+ 5/8
 - avec phénotype type MCL

- ↘ Rôle : Prolifération versus apoptose

Lymphome Splénique à Lymphocytes Villeux

■ Mutations dans 5 cas (Zhu,1995)

- Pression par l'antigène : post-folliculaire ?
- En réalité deux profils :
 - non muté : mauvais pronostic, del(7q) souvent présentes, survie à 60 mois = 38%
 - muté : meilleur pronostic, survie 60 mois = 86%

■ Histologie splénique

- Rapports avec lymphome de la zone marginale sans cellules villeuses circulantes

Lymphome Splénique à Lymphocytes Villeux

Troussard, B.J.H., 1996, 93, 731-736

■ Evolution

↘ survie à 5 ans : 78%

	NT	S	C	
n =	32	28	19	pas de différence entre les 3 groupes

↘ trois facteurs de mauvais pronostic

leucocytes $> 30 \times 10^9/l$

lymphocytes $< 4 \times 10^9/l$

traitement par chimiothérapie

Lymphome Splénique à Lymphocytes Villeux

■ SLVL et hépatite C

- arguments cliniques et épidémiologiques
- efficacité IFNS exclusivement si hépatite C
- efficacité d'autres médicaments anti-viraux ?

■ SLVL sans hépatite C.

- abstention
- splénectomie/irradiation splénique
- fludarabine

Leucémie à Tricholeucocytes (H.C.L)

H.C.L : Clinique

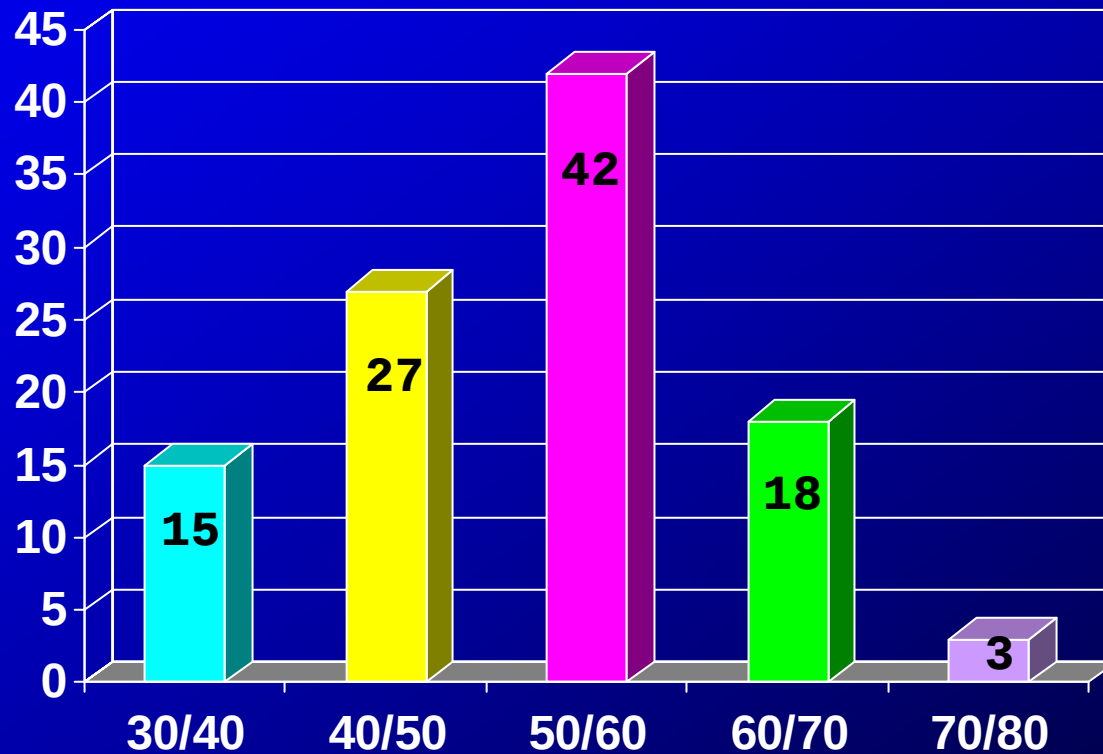
1958 : Description par Bouroncle et al

- **Splénomégalie**
- **Neutropénie**
- **Monocytopénie**
- **Pronostic transformé par IFN**

H.C.L : Clinique

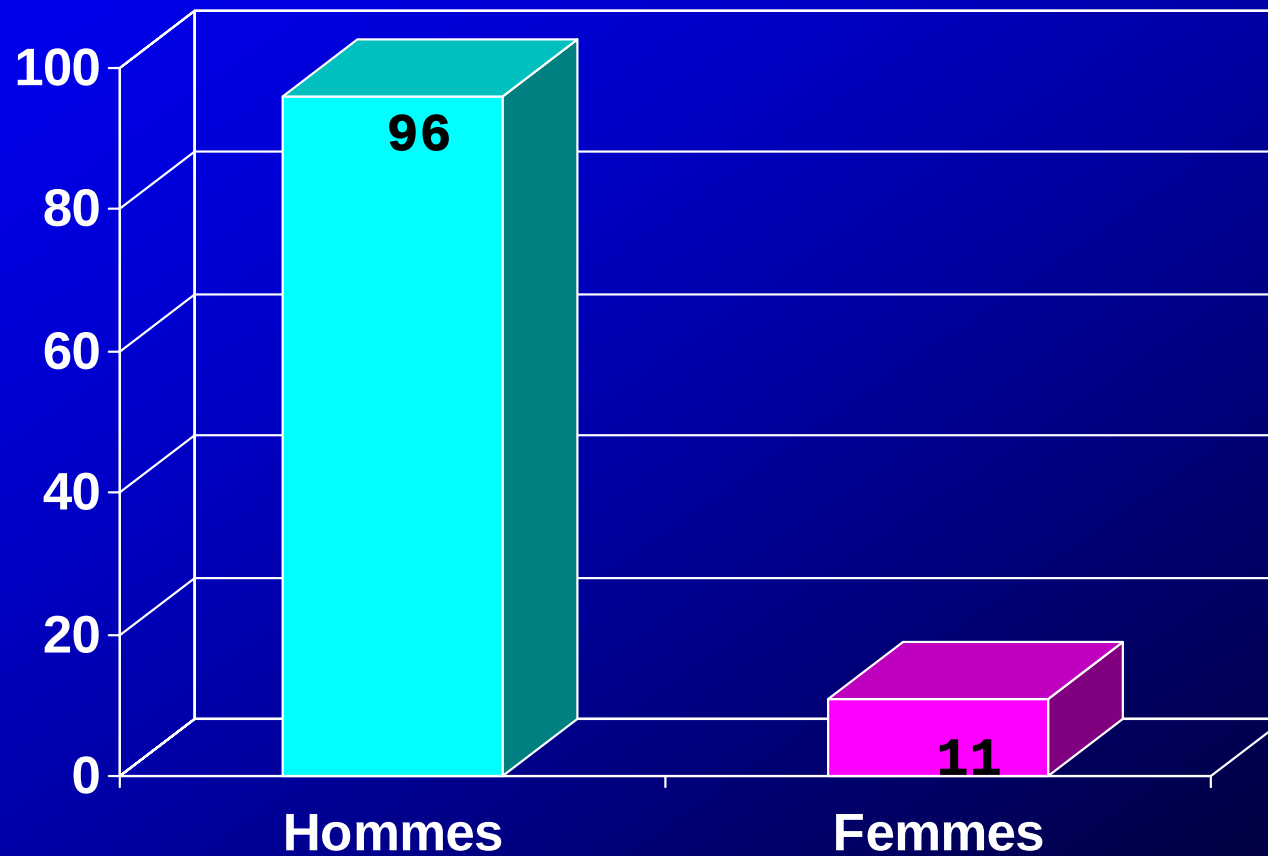
Répartition suivant l'âge

âge médian = 51 ans (31-73)



H.C.L : Clinique

Répartition suivant le sexe



H. C. L.

3 entités sont décrites

- HCL -C CD11c+(fort), CD25+, CD103+
- HCL-V CD11c+(faible), CD25-, CD103 +/-
- HCL-JCD11c+, CD25-, CD103+/-

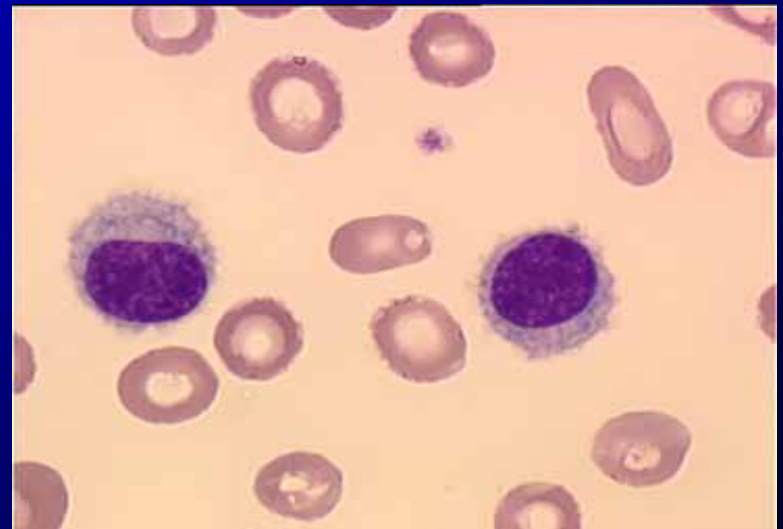
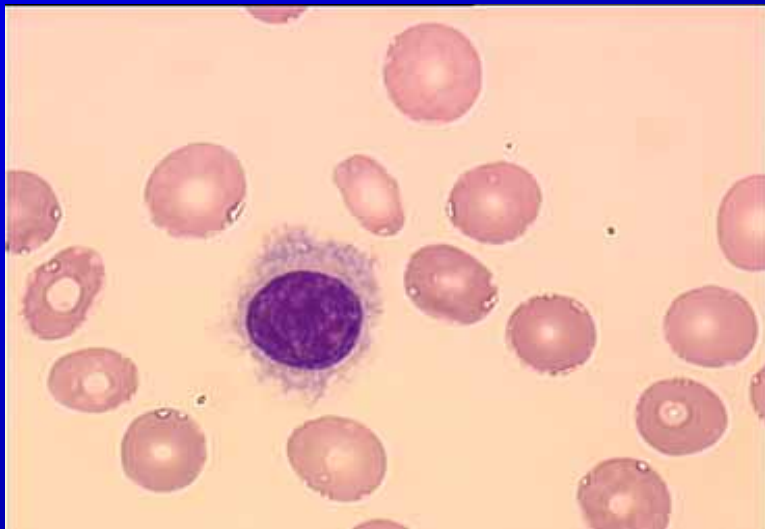
H. C. L.

Formes japonaises

■ MACHII T. *et al*, 1993

- Exclusivement japonaise
- Pas de prédominance masculine
- Hyperleucocytose
- CD11c (bright), CD25-, CD103+/- (30% des cas)
- Réponse médiocre au traitement par IFN

H. C. L.

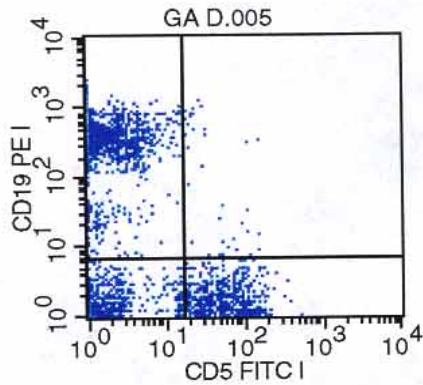


HCL

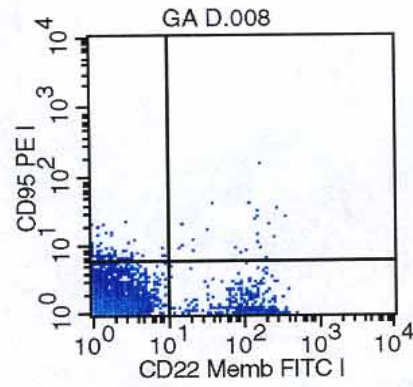
Score Matutes = 0

CD5/CD19 = 0 %

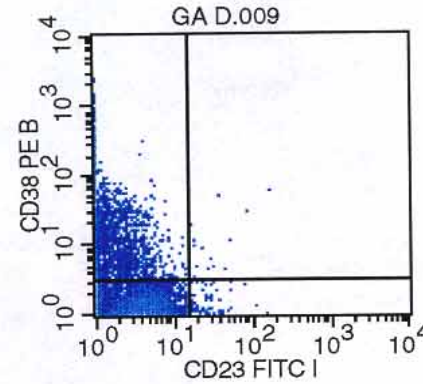
Intensité : CD20 FORTE -CD 22 FORTE -LAMBDA FORTE



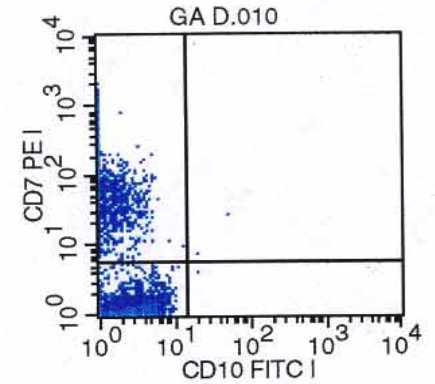
CD5 = 8 %
CD19 = 83 %



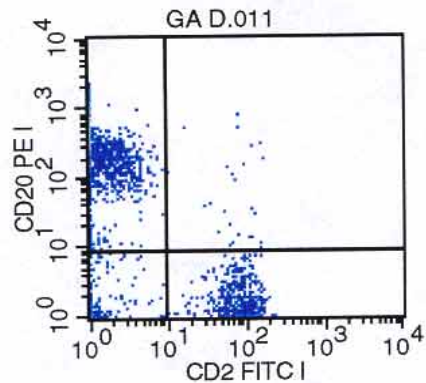
CD95 = 0 %
CD22s = 82 %



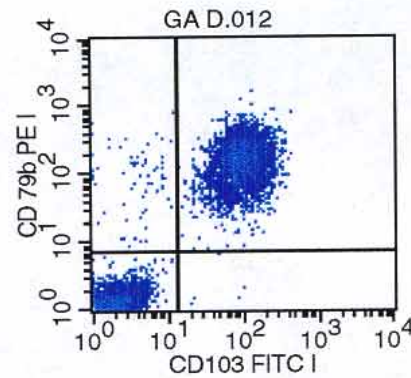
CD23 = 9 %
CD38 = 7 %



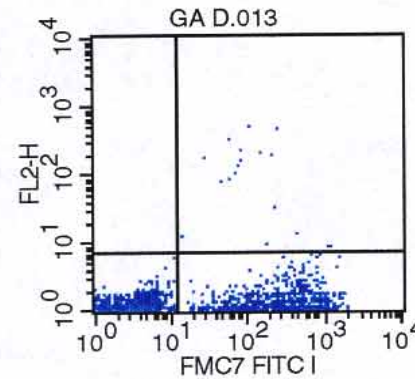
CD7 = 8 %
CD10 = 0 %



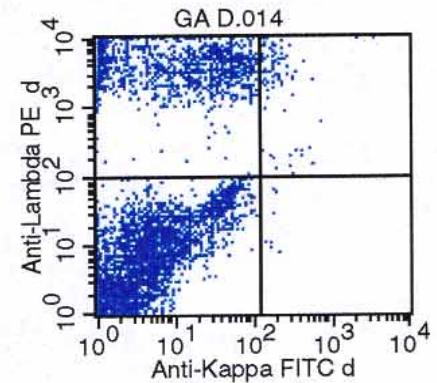
CD2 = 7 %
CD20 = 88 %



CD103 = 84 %
CD79b = 84 %



FMC7 = 96 %



Anti-Kappa = 0 %
Anti-Lambda = 64 %

H. C. L.

Immunologie

Phénotype : CD19+, CD20+, CD22+, CD11c, CD25+, B-Ly7

■ AUTRES

- ↘ slg : intensité forte
- ↘ DBA44 : positif

H. C. L.

Cytogénétique

■ HAGLUND *et al*, *Blood*, 1994

- ↘ 36 patients : 30 avec métaphases évaluables
- ↘ 20/30 (67%) : anomalies clonales non systématisées
- ↘ Délétions et inversions fréquentes, translocations rares
- ↘ Chromosomes atteints : 1, 2, 5, 6, 11, 19 et 20
- ↘ 12/30 : 5q13 trisomie 5, del(5) et inv(5)

H. C. L.

Traitement

- Splénomégalie

- IFN

- ↘ 3 x 10⁶ IV 3fois/semaine 12 à 18 mois
- ↘ entretien OUI ou NON
 - NON : rechute
 - OUI : tolérance, coût

- Analogue des purines

- ↘ 2 déoxycoformycine : pentostatine, Nipent
- ↘ 2 chlorodéoxyadenosine : Cladribine, Leustatine

H. C. L.

"Variante" (HCL-V)

- CAWLEY *et al*, 1980, *Leukemia Res*
- Différences / H.C.L.
 - ↘ Hyperleucocytose
 - ↘ absence de monocytopénie
 - ↘ absence de résistance aux phosphatases acides
 - ↘ aspiration médullaire facile
 - ↘ CD25 Négatif mais CD11c positif
 - ↘ résistance aux traitements par IFN
- Diagnostic différentiel
 - ↘ L.P.L.
 - ↘ S.L.V.L.

P. L. L.

Clinique

- **1974 : description par GALTON et al**
 - ↘ **Splénomégalie massive contrastant avec l'absence ou la discrétion des adénopathies**
 - ↘ **Hyperleucocytose ($<100 \times 10^9/l$) avec polymphocytes $> 55\%$**
 - ↘ **Pronostic : B : 22 mois vs T : 8 mois**

P. L. L.

Immunologie

■ **Prolymphocytes habituellement B (75-80% des cas)**

Phénotype : CD19+, CD20+, CD22+, CD24+

■ **AUTRES**

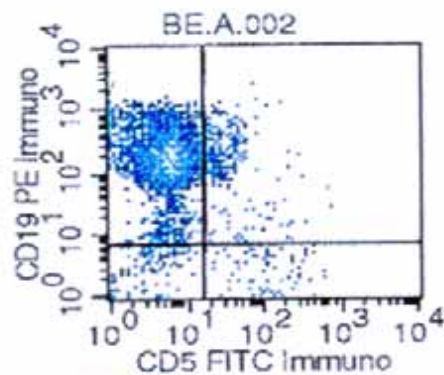
- **slg : ++** : intensité plutôt forte
- **CD23** : négatif
- **expression variable de CD5**
- **CD11c** : négatif
- **FMC7** : positif

PLL-B

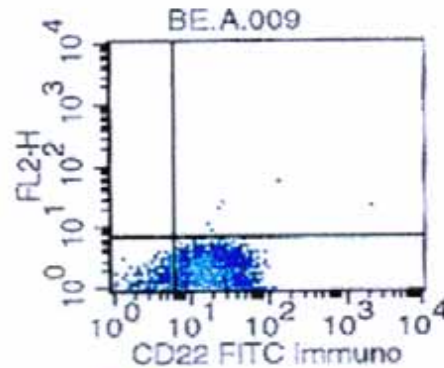
SCORE MATUTES = 0

CD5/CD10 = 0%

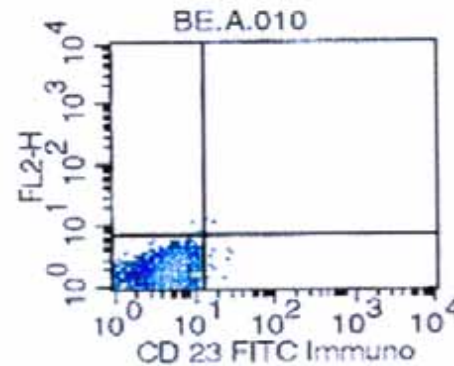
Intensité : CD20 FORTE- CD22 FORTE - KAPPA FORTE



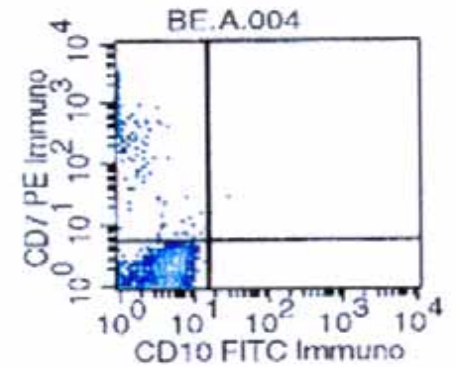
CD5 = 2%
CD19 = 93%



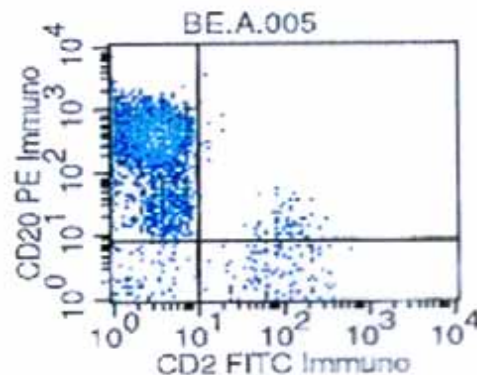
CD22s = 81%



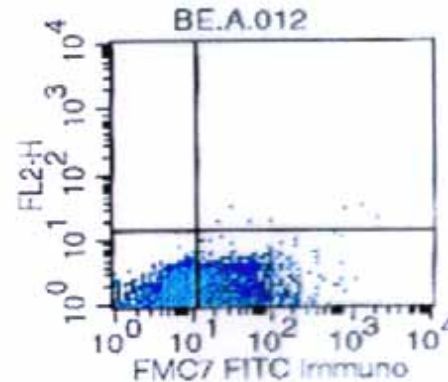
CD23 = 0%



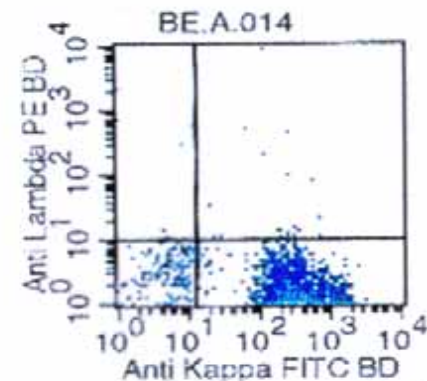
CD7 = 3%
CD10 = 2%



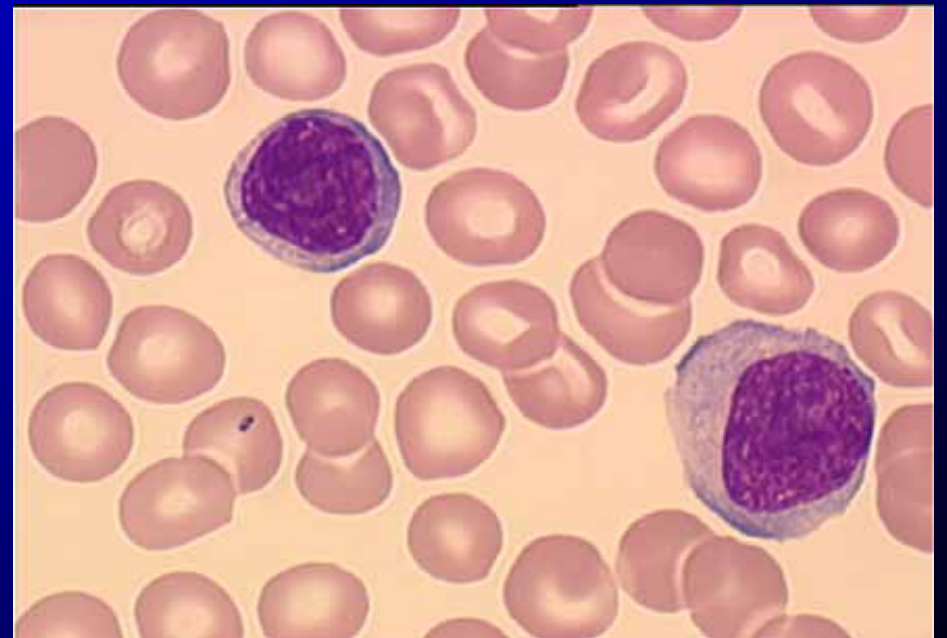
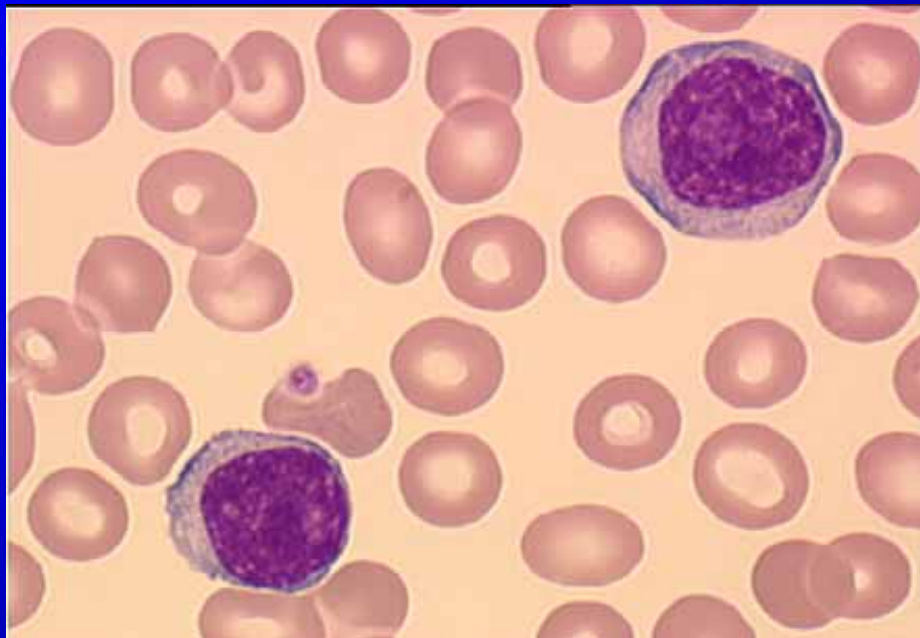
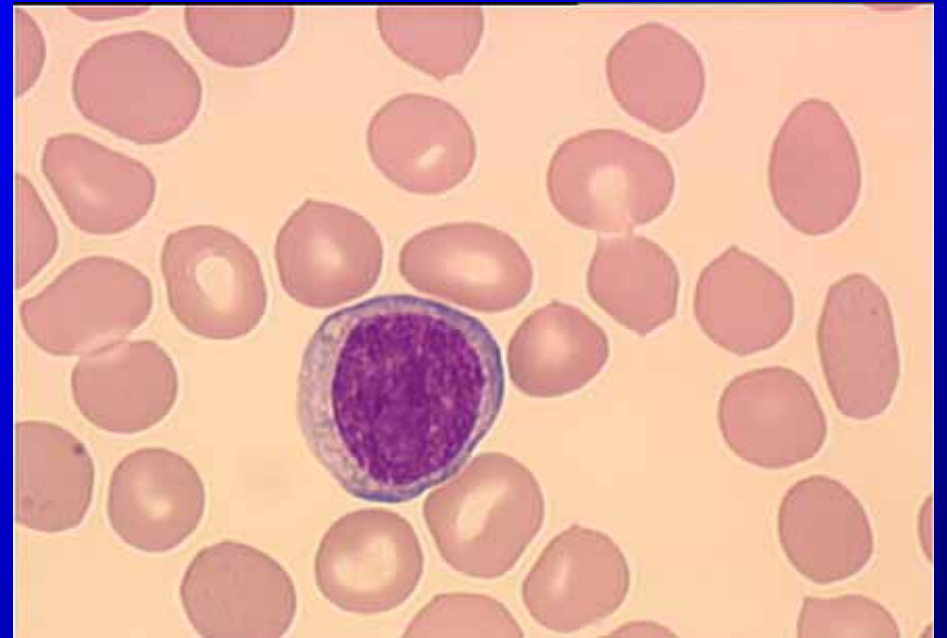
CD2 = 4%
CD20 = 94%



FMC7 = 47%



Anti-Kappa = 94%
Anti-Lambda = 0%



Lymphome Folliculaire

(L.F.)

Lymphome Folliculaire

B : folliculaire à petites cellules

C : folliculaire mixte à petites et grandes cellules

D : folliculaire à grandes cellules

B et C : faible malignité

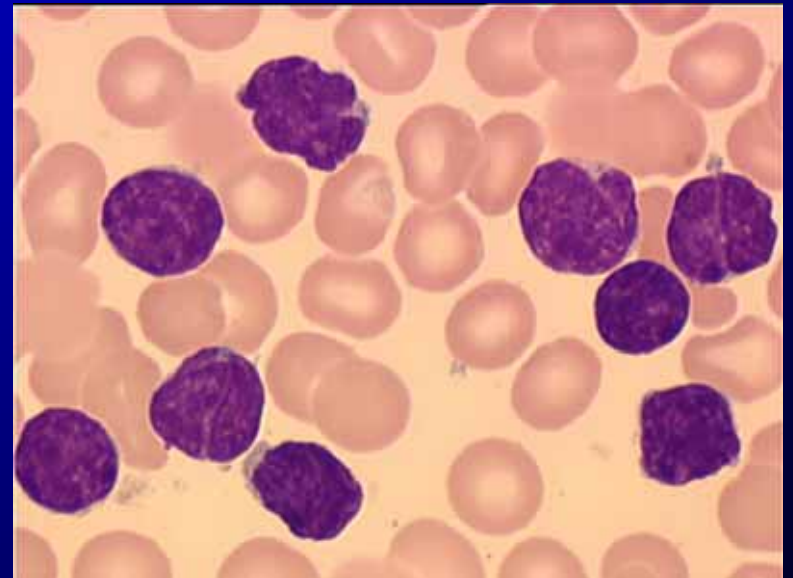
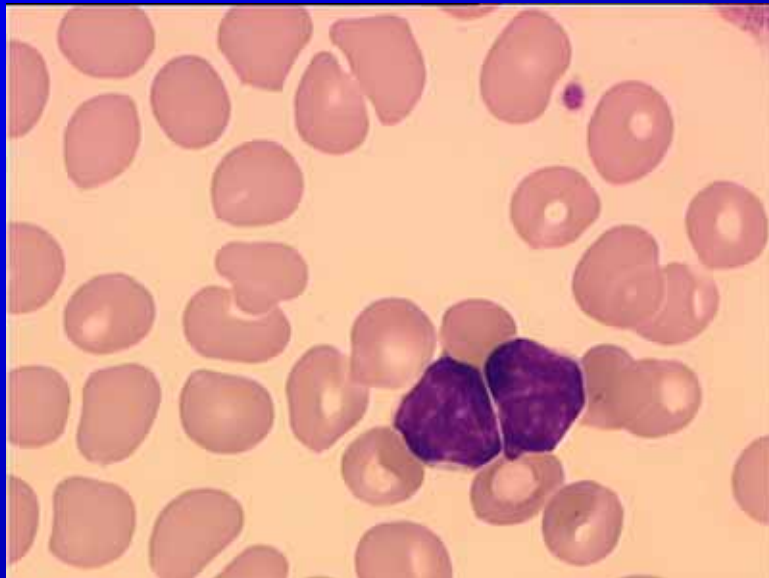
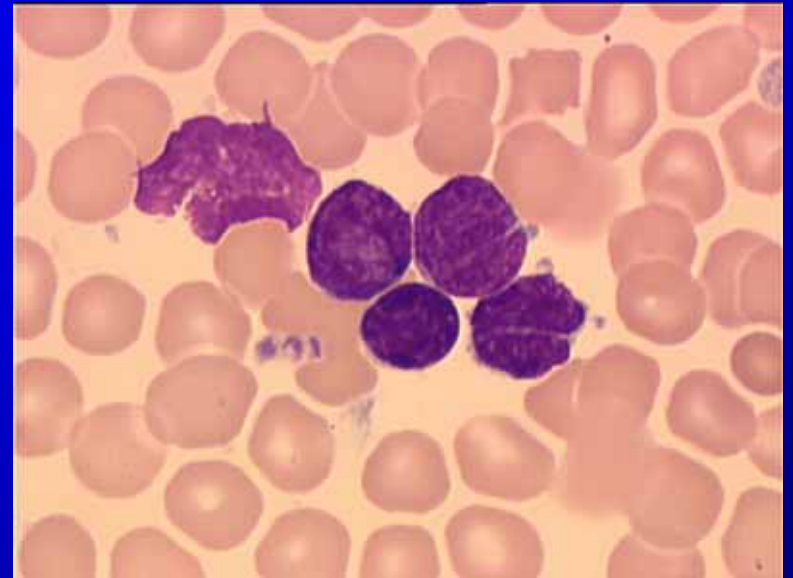
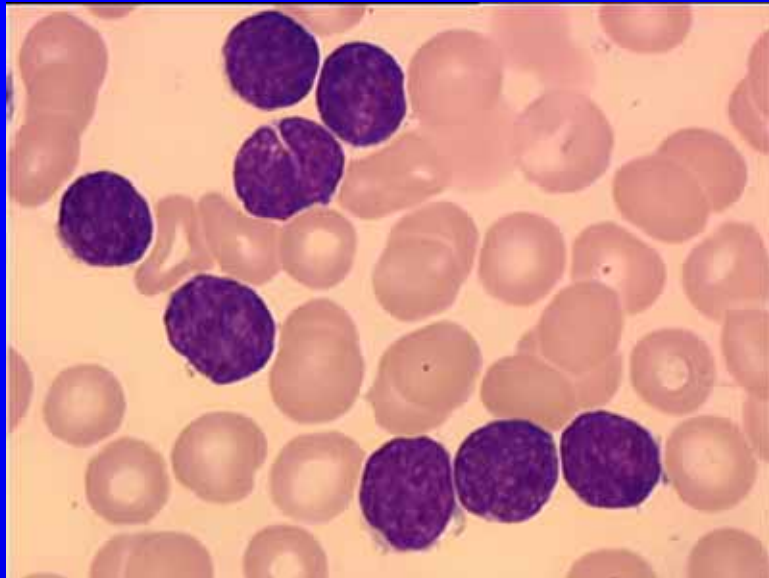
D : malignité intermédiaire

Lymphome Folliculaire

- Phase leucémique dans 30 à 40% des cas
- Cellules clivées sans nucléole

Phénotype : CD19+, CD20+, CD24+, CD10+, CD5-, CD23-, slg+

- t(14;18)(q32;q21) : 85% lymphomes folliculaires
20% lymphomes diffus à
grandes cellules
- ou équivalents t(2;18)(q11;q21) ou t(18;22)(q21;q11)

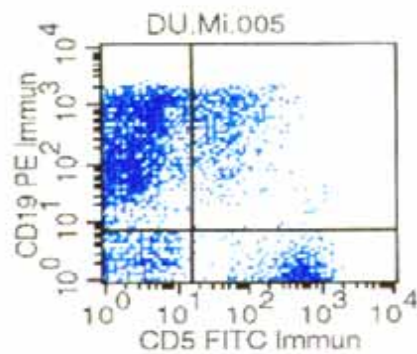


LF

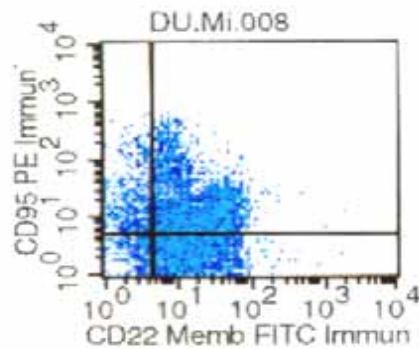
Score Matutes = 0

CD5/CD19 = 0%

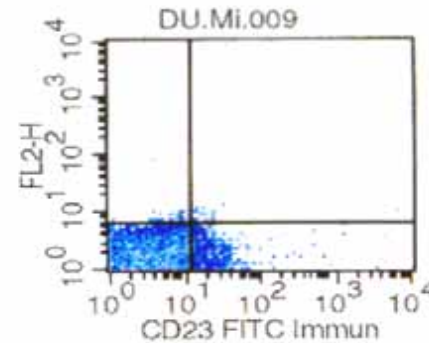
Intensité : CD20 FORTE-CD22 MOYENNE-Kappa MOYENNE



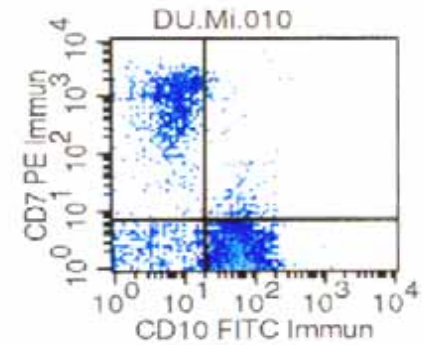
CD5 = 11%
CD19 = 83%



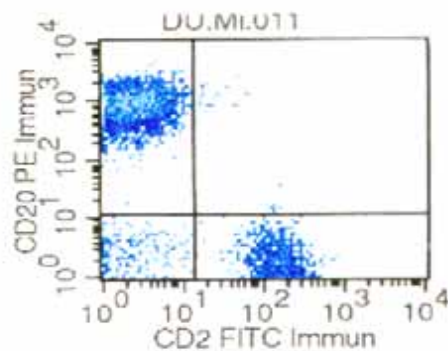
CD95 = 50%
CD22s = 81%



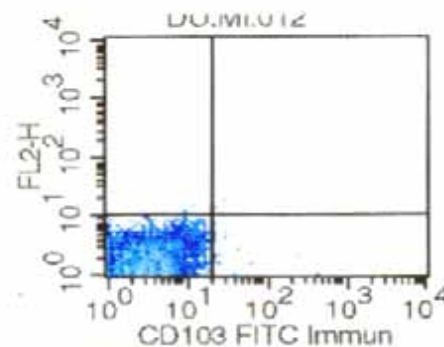
CD23 = 4%



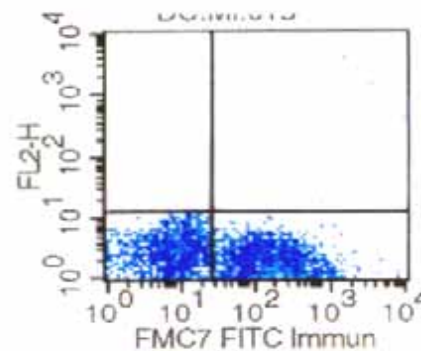
CD7 = 14%
CD10 = 84%



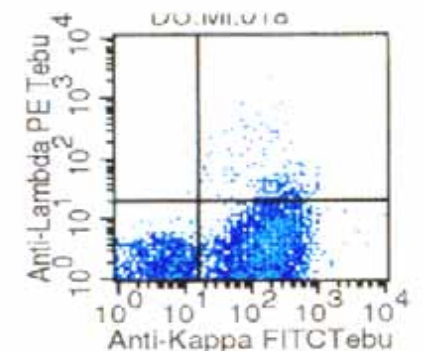
CD2 = 13%
CD20 = 85%



CD103 = 0%



FMC7 = 84%



Anti-Kappa = 85%
Anti-Lambda = 0%

Lymphome Folliculaire

Lymphome du manteau

ZONE DU MANTEAU :

- **PHENOTYPE**

Igs INTENSE, CD19+, CD20+
CD5+
CD10-, CD23-

CYTOGENETIQUE :

t(11;14)(q13;q32)
BCL1-CCND1-PRAD1

CENTRE GERMINATIF :

- **PHENOTYPE**

Igs INTENSE, CD19+, CD20+, CD24+
CD10+
CD5-, CD23-

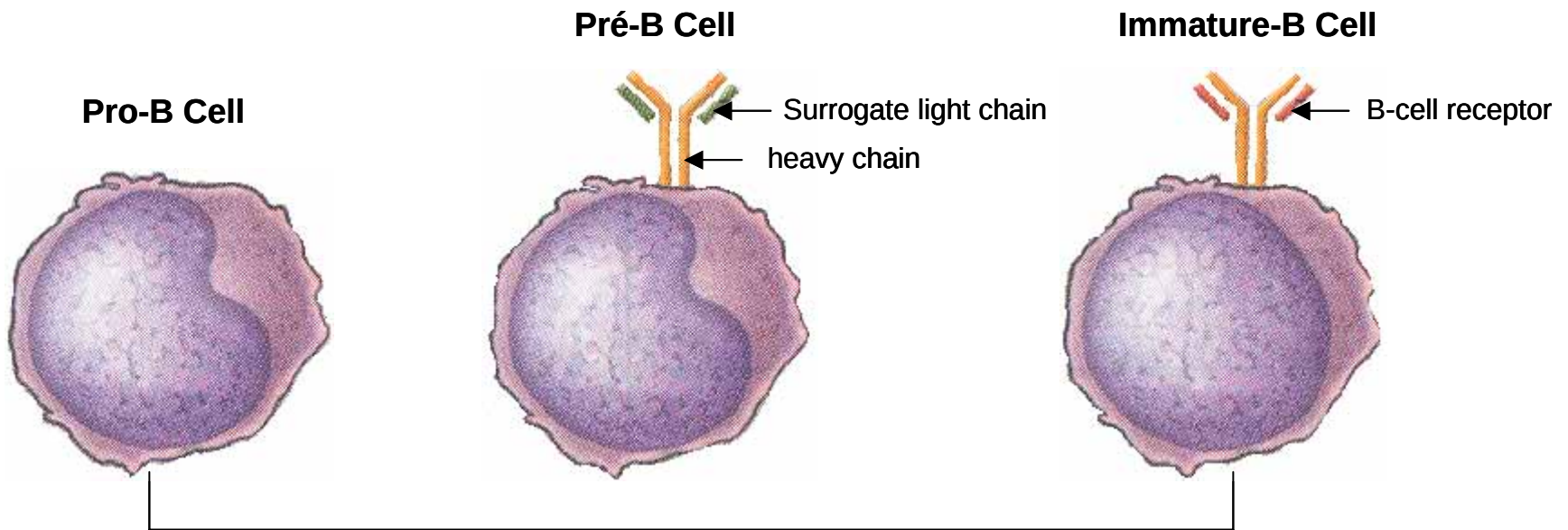
CYTOGENETIQUE :

t(14;18)(q32;q21)
MBCR-Ig H

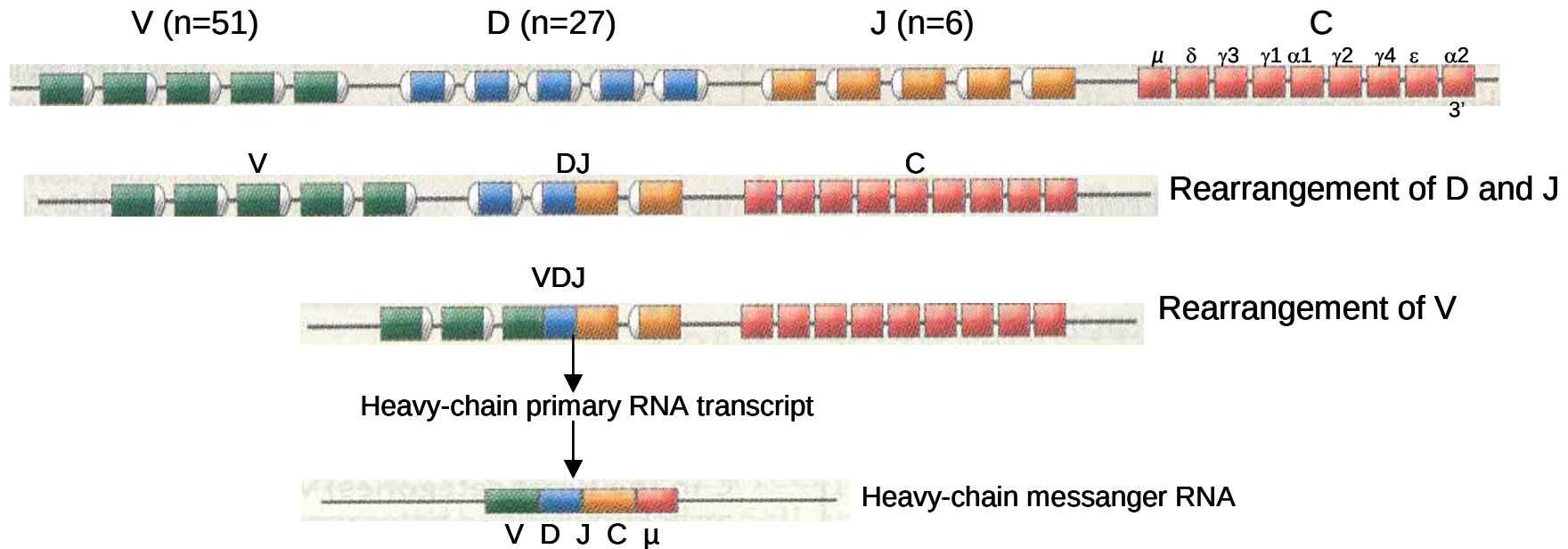
Lymphome Folliculaire

Biologie Moléculaire

- Réarrangement bcl-2 (18q21)
- Points de cassure en 18q21
 - 70% en MBR (major breakpoint region)
 - 20% en mcr (minor cluster region)
 - 10% en vcr (variant cluster region)
- Ce point de cassure n'altère pas la région codante de la protéine bcl-2
- bcl-2 :
 - capable de bloquer l'apoptose
 - expression élevée -- absence d'apoptose -- survie prolongée des cellules qui sont exposées à des événements secondaires transformants

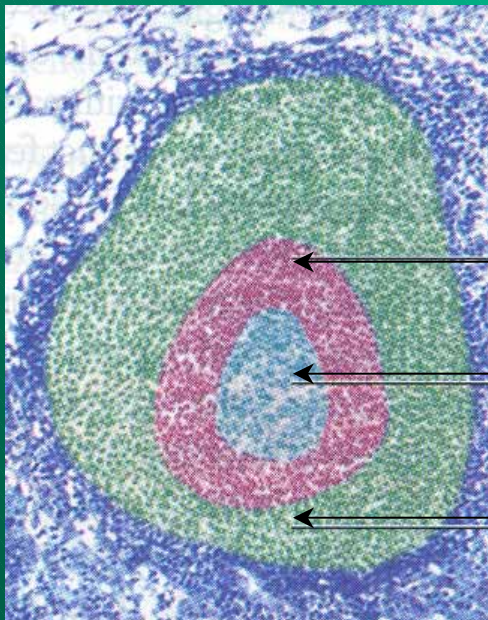
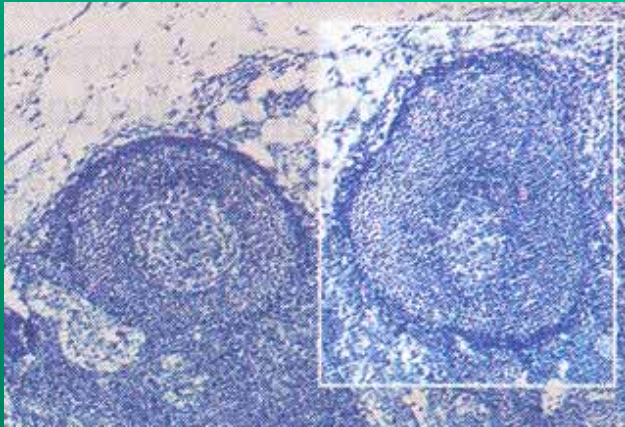


Immunoglobulin gene rearrangement



A

Lymph Node



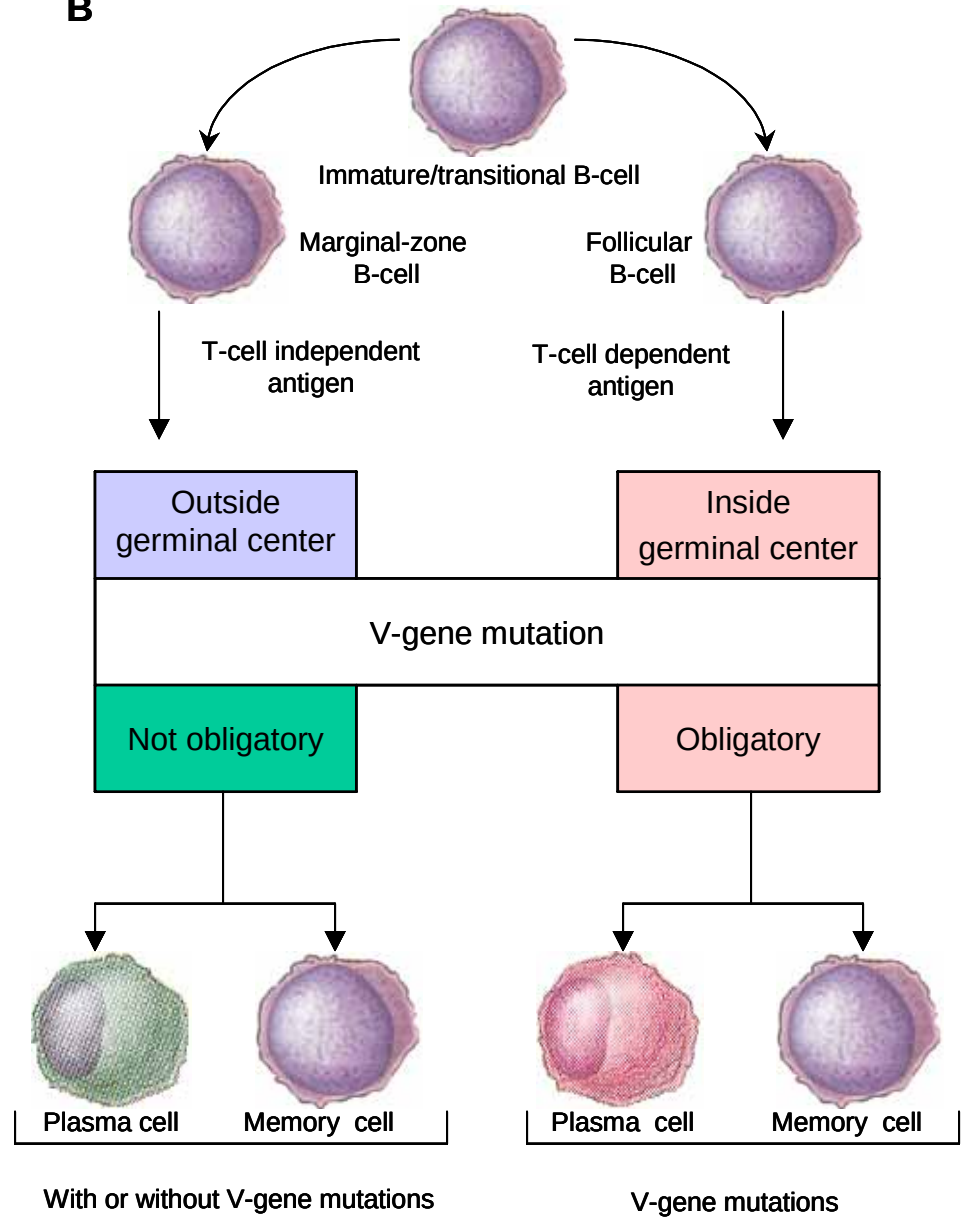
Mantle

Germinal center

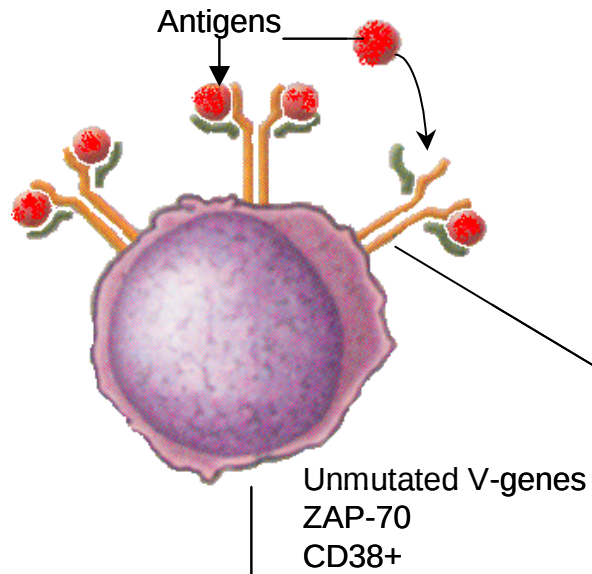
Marginal zone

B

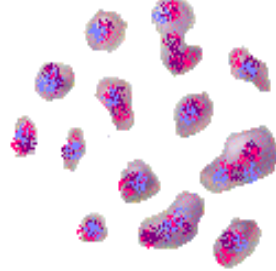
Antigen-Induced B-cell Maturation



Unfavorable

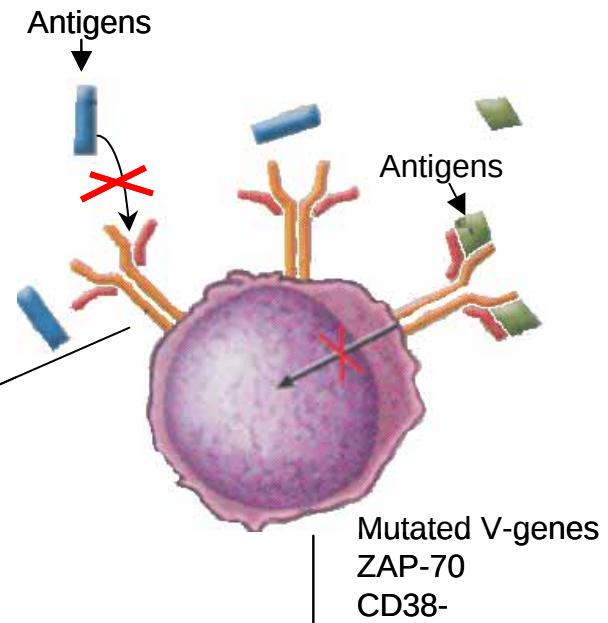


Activation

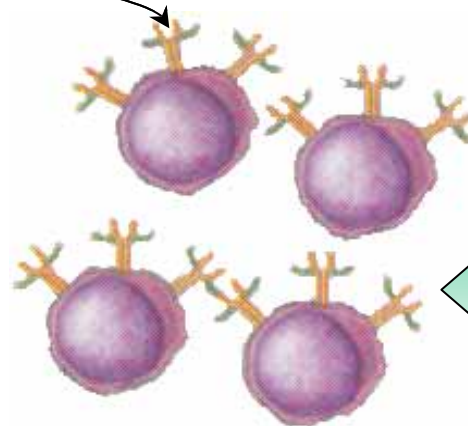


Apoptosis

Favorable



No Activation



Survival and proliferation

Potential survival signals :

- IgD signaling
- T lymphocytes
- Natural killer cells
- Cytokines
- Chemokines
- Stromal cells

