

Journée d'Hématologie

BLIDA

04 Novembre 2006

Pr. J. BIERE

**Service d'anatomie pathologique,
Hôpital Saint Louis, Paris**

Diagnostic histologique de la Maladie de Hodgkin : diagnostics différentiels

LYMPHOME HODGKINIEN

30 % des lymphomes

Définition

localisation ganglionnaire préférentielle

- tissu tumoral

- **petit nombre de cellules tumorales**
- **dans une abondante population réactionnelle polymorphe**

Classification actuelle (OMS 2001)

2 maladies différentes

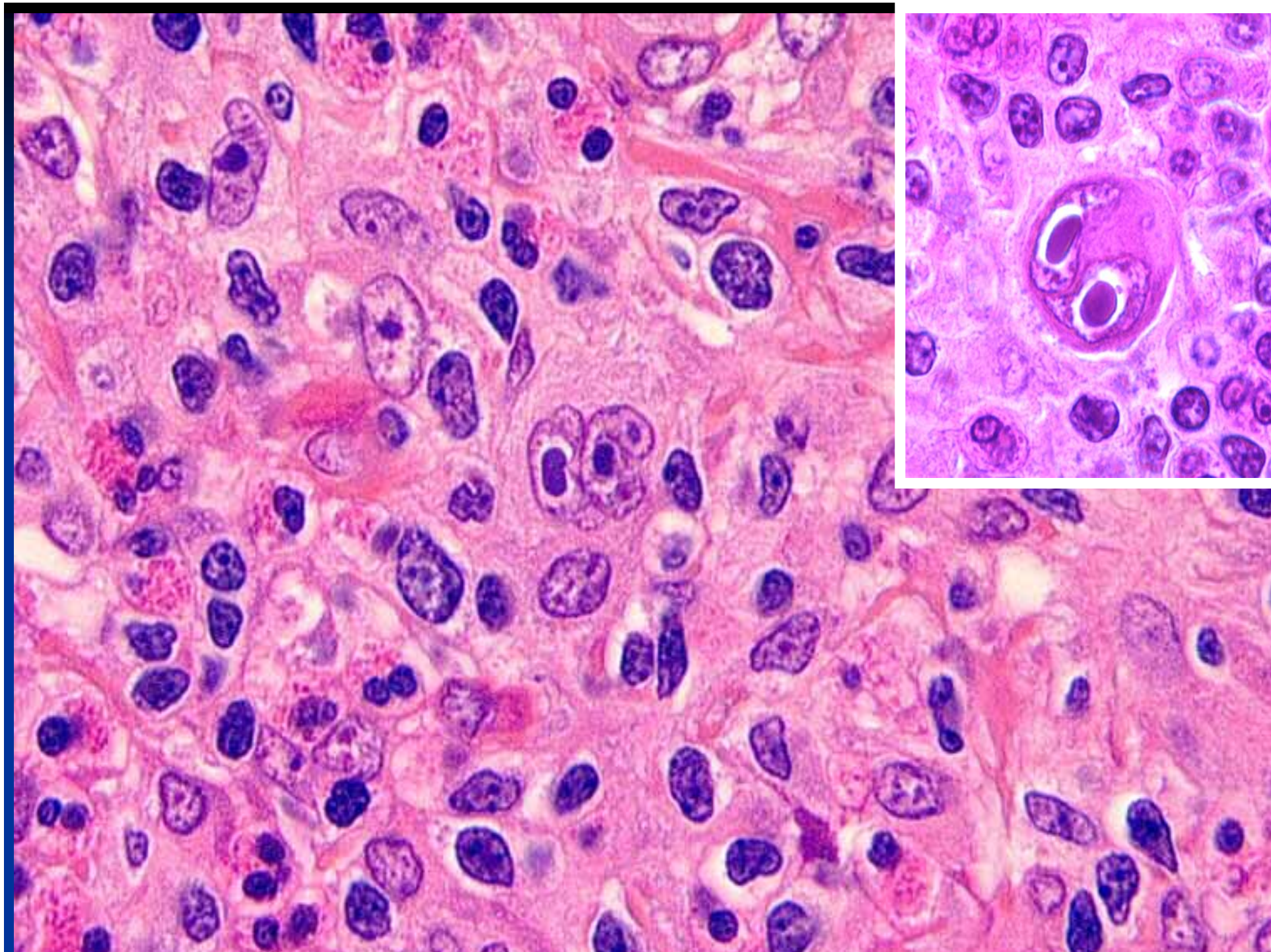
- aspect clinique et évolutif
- morphologie et immunophénotype des cellules tumorales
- composition de la réaction tissulaire

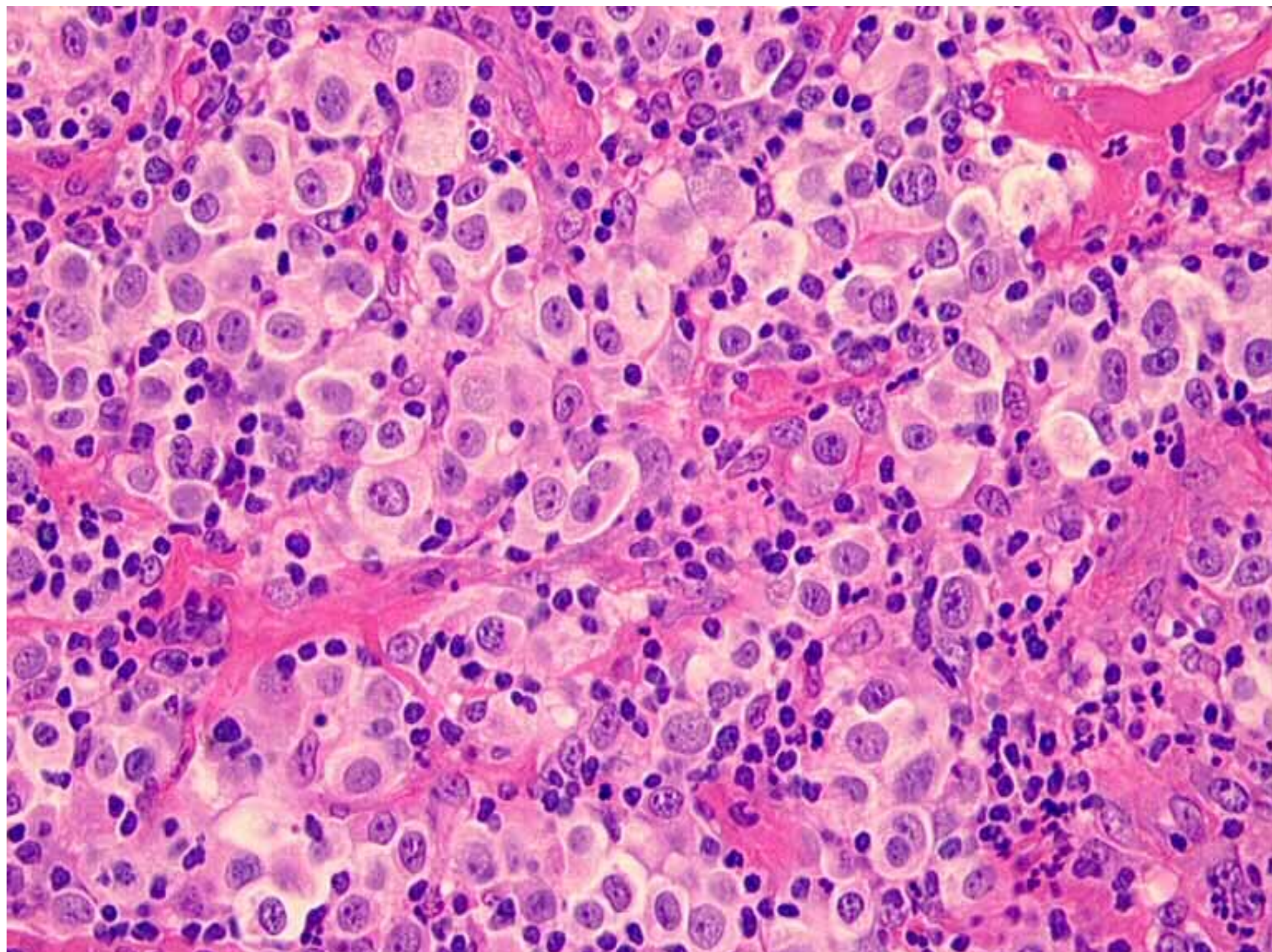
1. lymphome hodgkinien à prédominance lymphocytaire, nodulaire

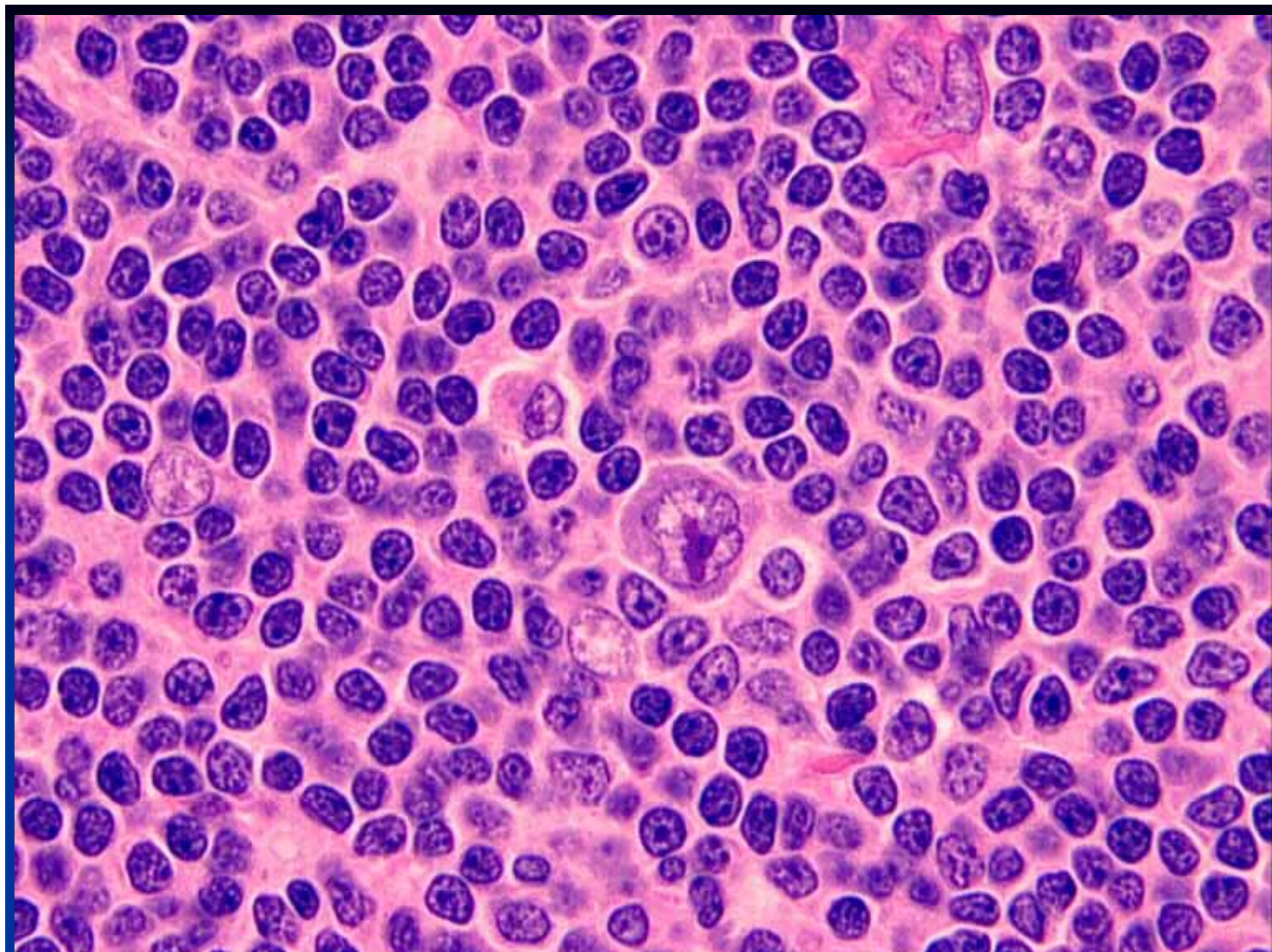
2. maladie de Hodgkin classique

4 sous-types

- sclérosant nodulaire
- cellularité mixte
- riche en lymphocytes
- déplétion lymphoïde







Immunophénotype

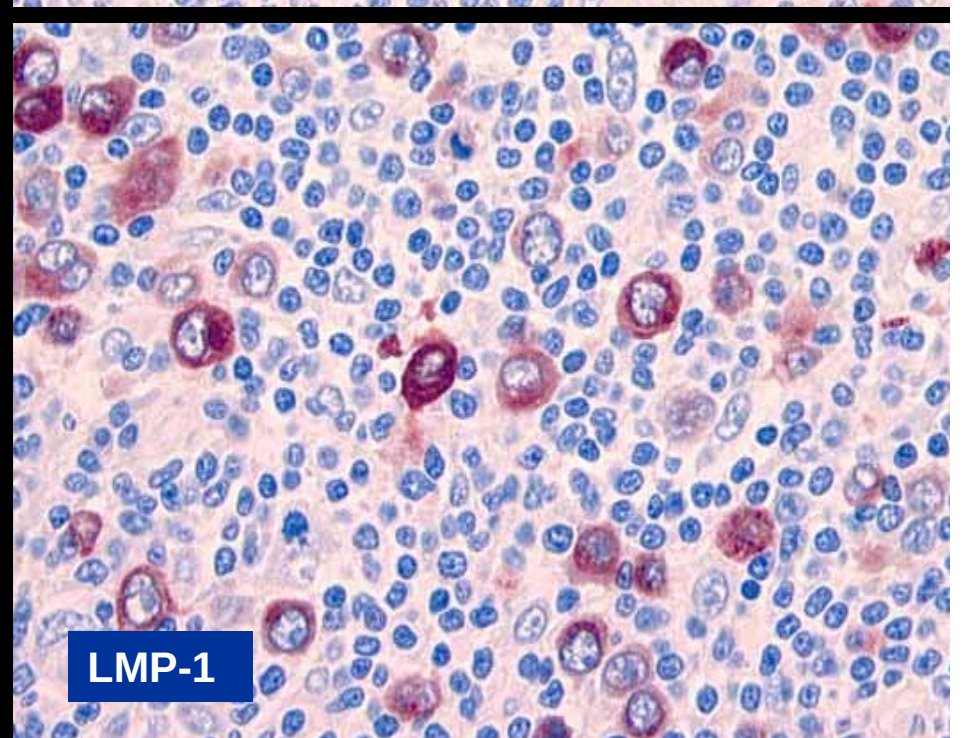
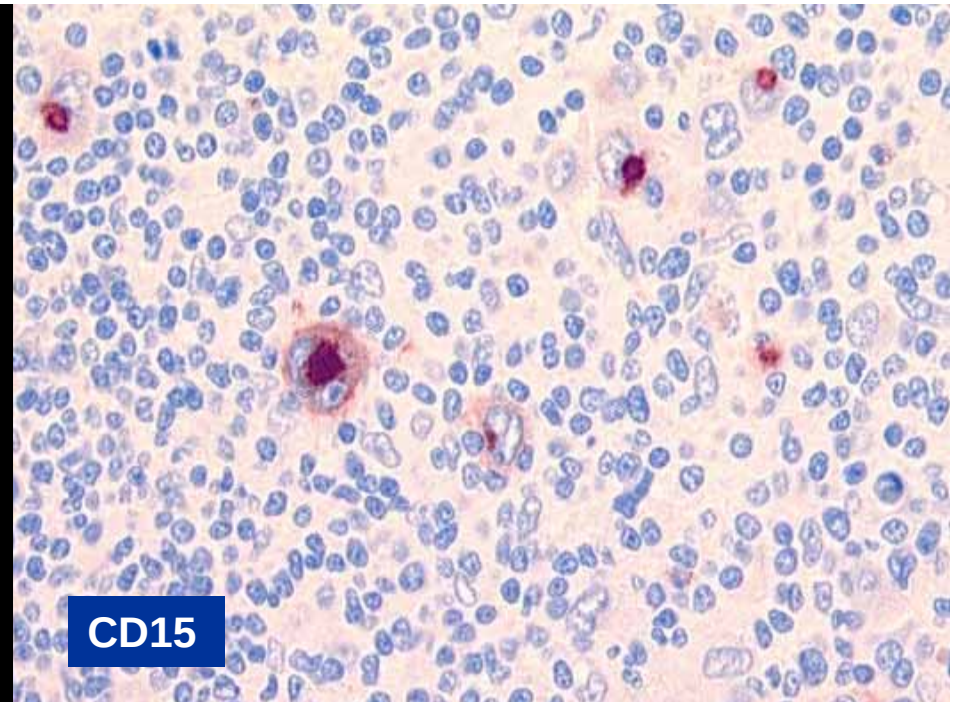
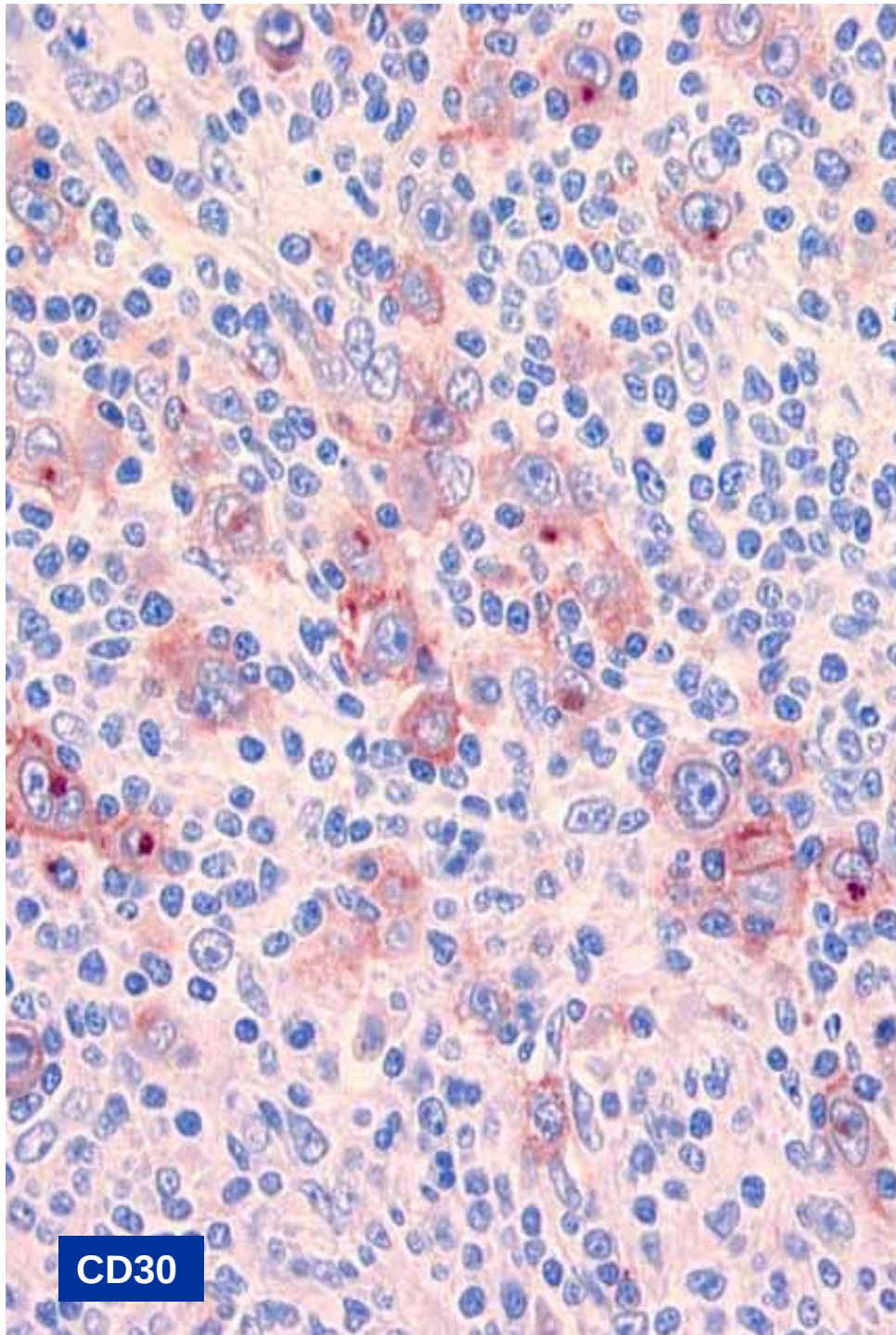
CD30 + CD15 +

CD45 - EMA - (5 % +) ALK-1 -

CD20 +/- (40 %) , CD79a +/- (20 %)

LMP-1 +/- (50 %)

Clg - (*pénétration non spécifique*)



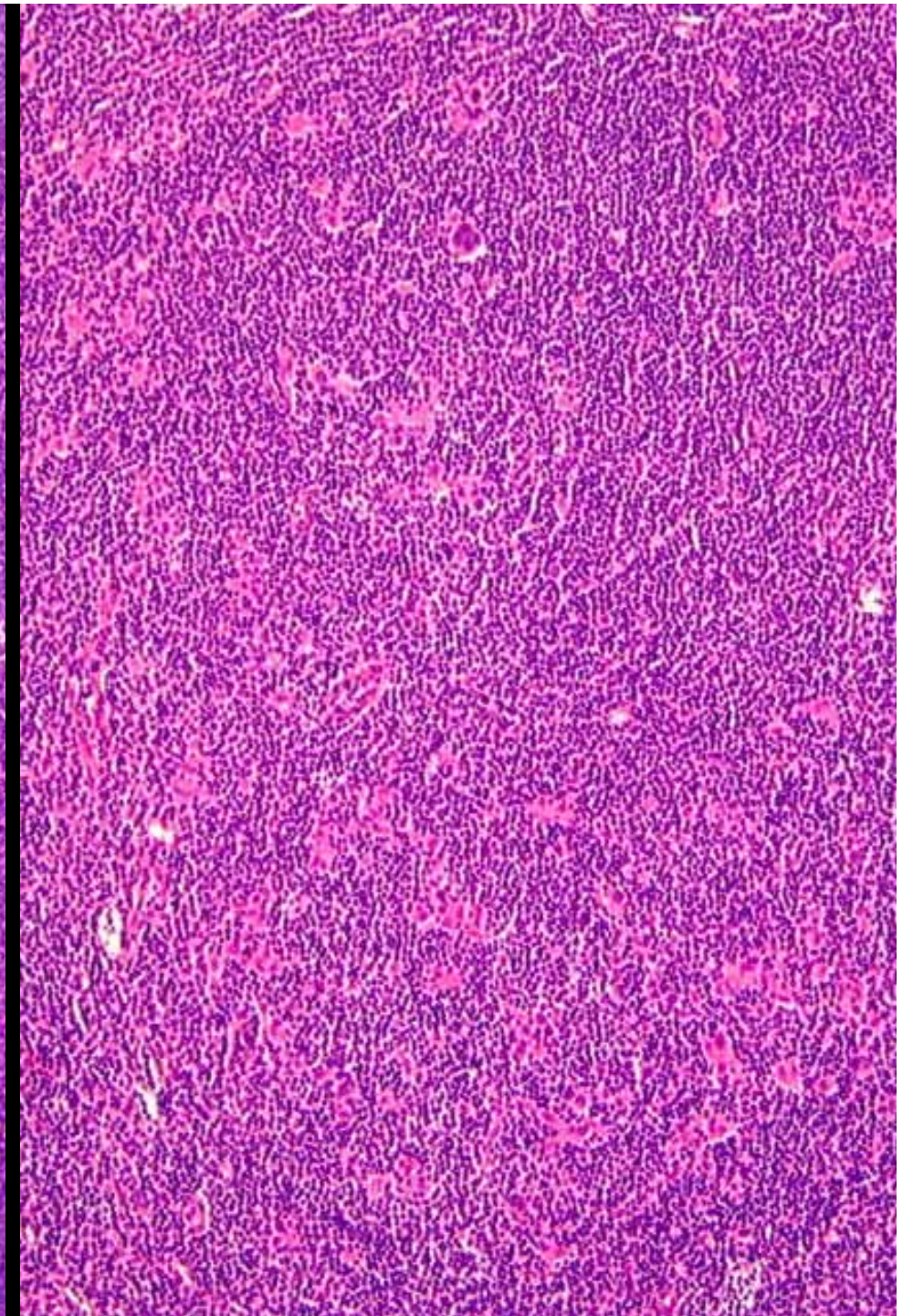
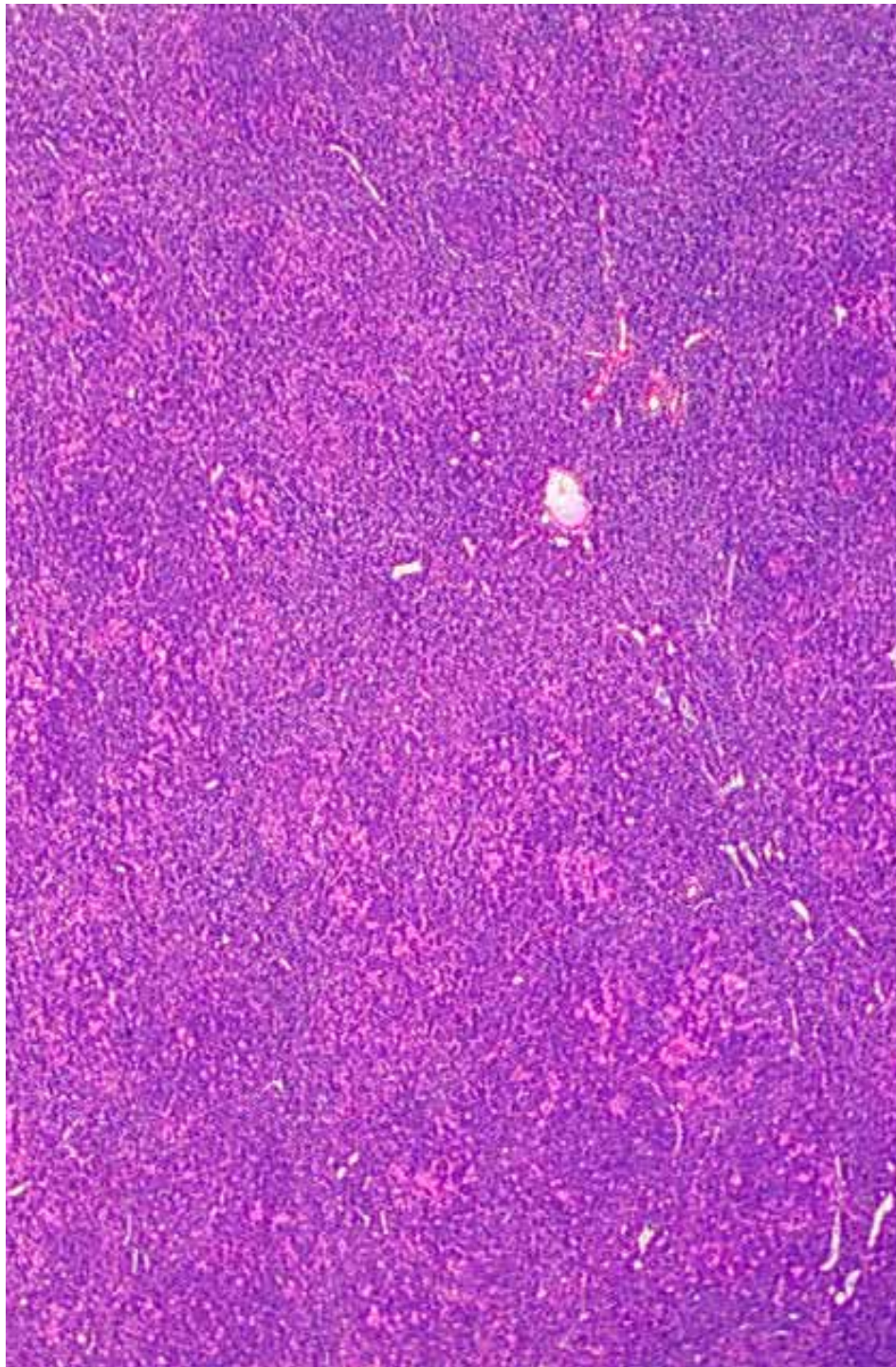
EBV et maladie de Hodgkin

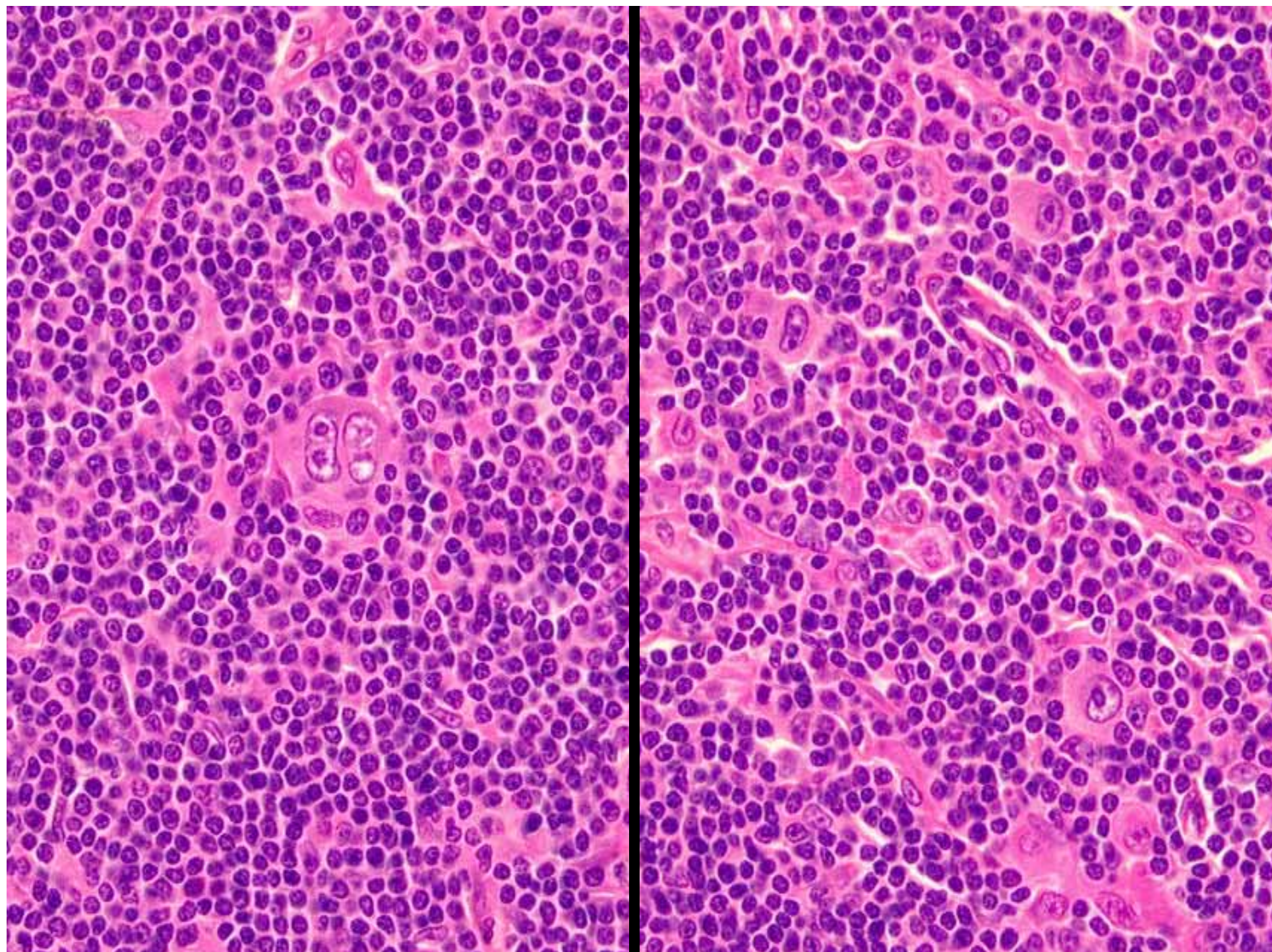
- Association fréquente ($\approx 50\%$)
- Détection : LMP-1, ARN EBERs
- Type histologique :
 - LP 0-10 %
 - NS 10-30 %
 - CM 75 %
- Prévalence :
 - pays en développement 100 %
 - VIH+ 100 %
 - âge enfant < 10 ans : 80 %

Type riche en lymphocytes

- entité très discutée
- définition :
 - cellules tumorales peu nombreuses
 - architecture nodulaire (le plus fréquent) ou diffuse
 - abondance de petits lymphocytes
 - absence de polynucléaires neutrophiles et éosinophiles
- OMS : 5 % *(en fait, moins de 1 %)*

Lésions initiales du L H sclérosant-nodulaire ?





Hodgkin NS

Nouveaux critères pronostiques

- Blood ,15 mai 2003
- 965 HD- NS ont été revus :critères suivants éosinophilie, atypies cellulaires et la déplétion lymphocytaire.
- Ces 3 facteurs histologiques sont de mauvais pronostic (OS et PFS) chez les patients ayant un stade clinique avancé.

Type sclérosant nodulaire : grading du BNLI

grade 2

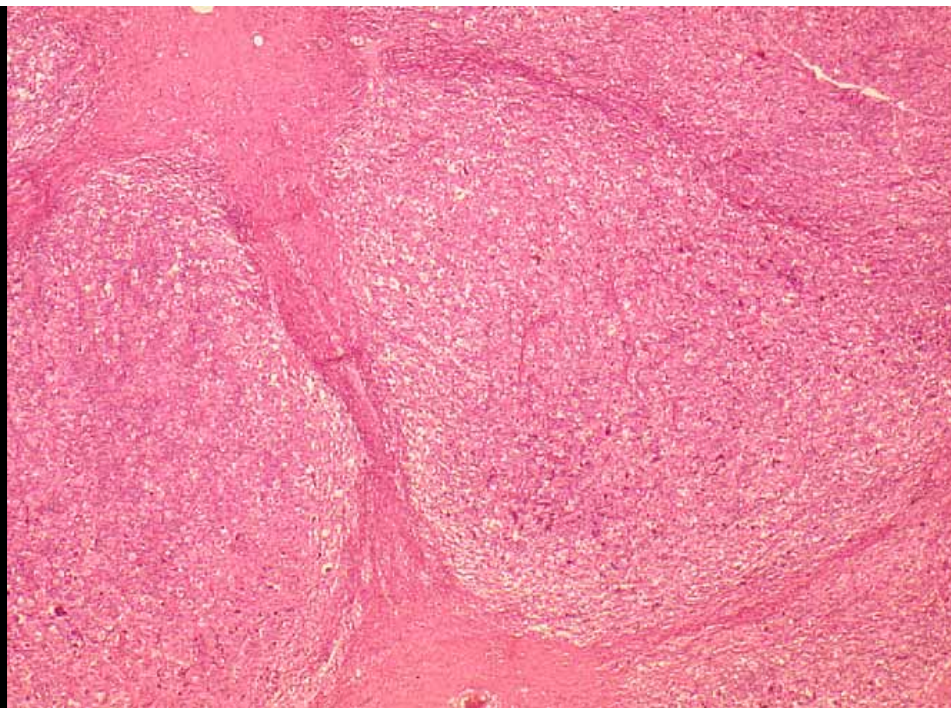
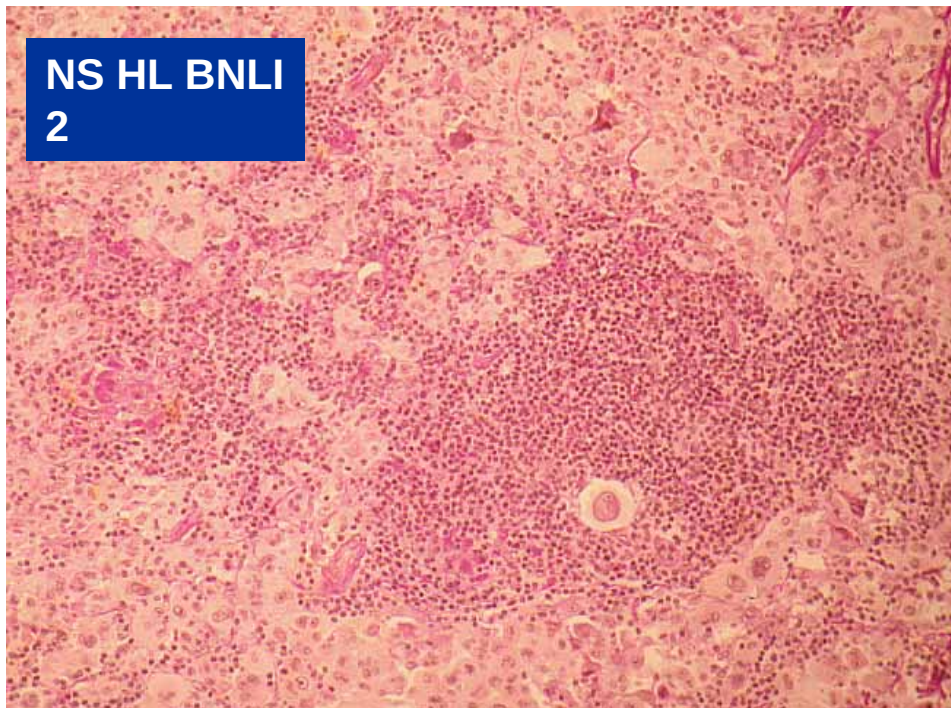
- plus de 25 % des nodules présentent :
 - nombreuses cellules tumorales d 'aspect atypique
 - avec ou sans déplétion lymphoïde
- plus de 75 % des nodules présentent la variante
« fibrohistiocytique » de la déplétion lymphoïde

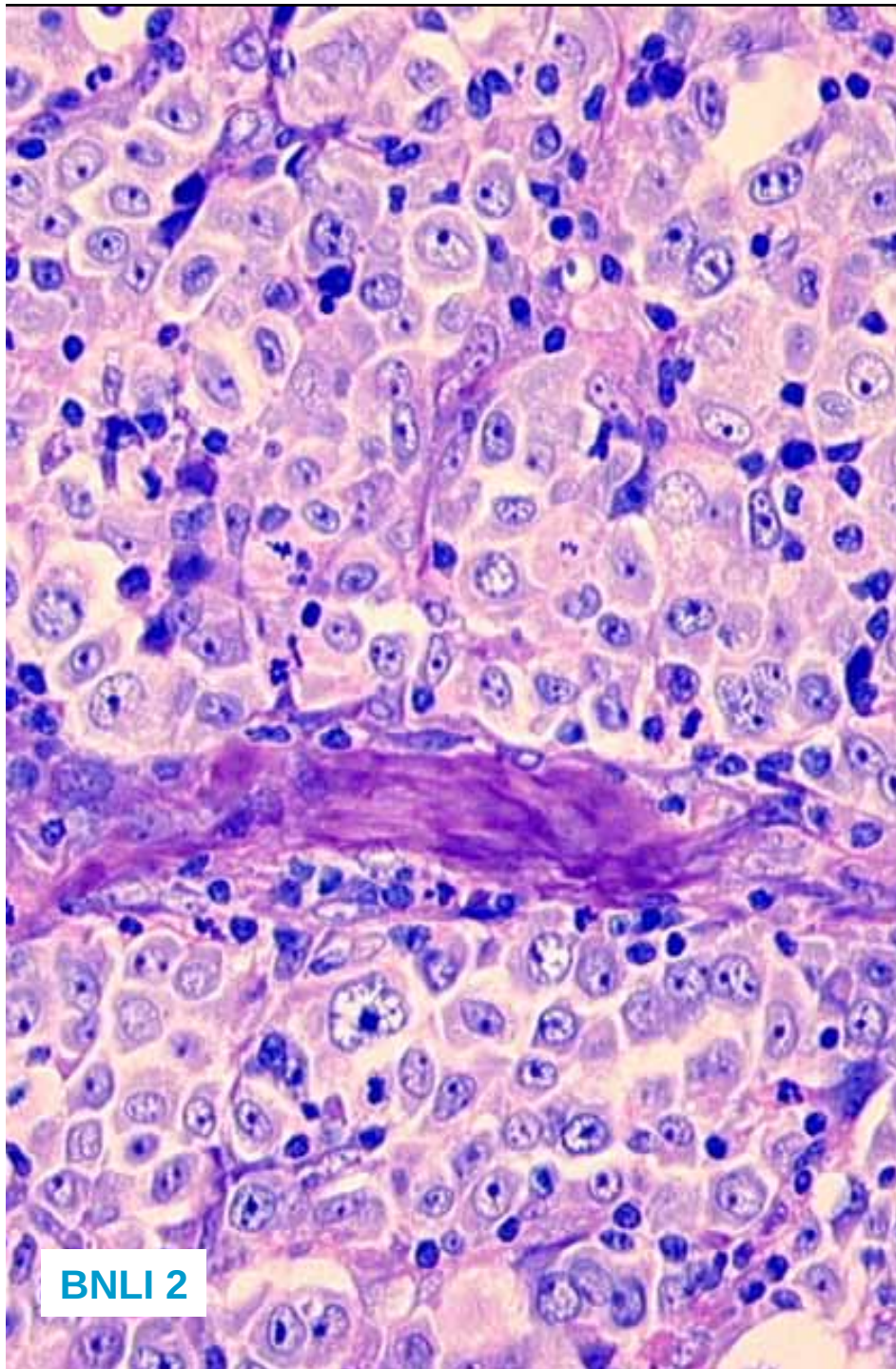
grade 1

- tous les cas n 'ayant pas l 'aspect du grade 2

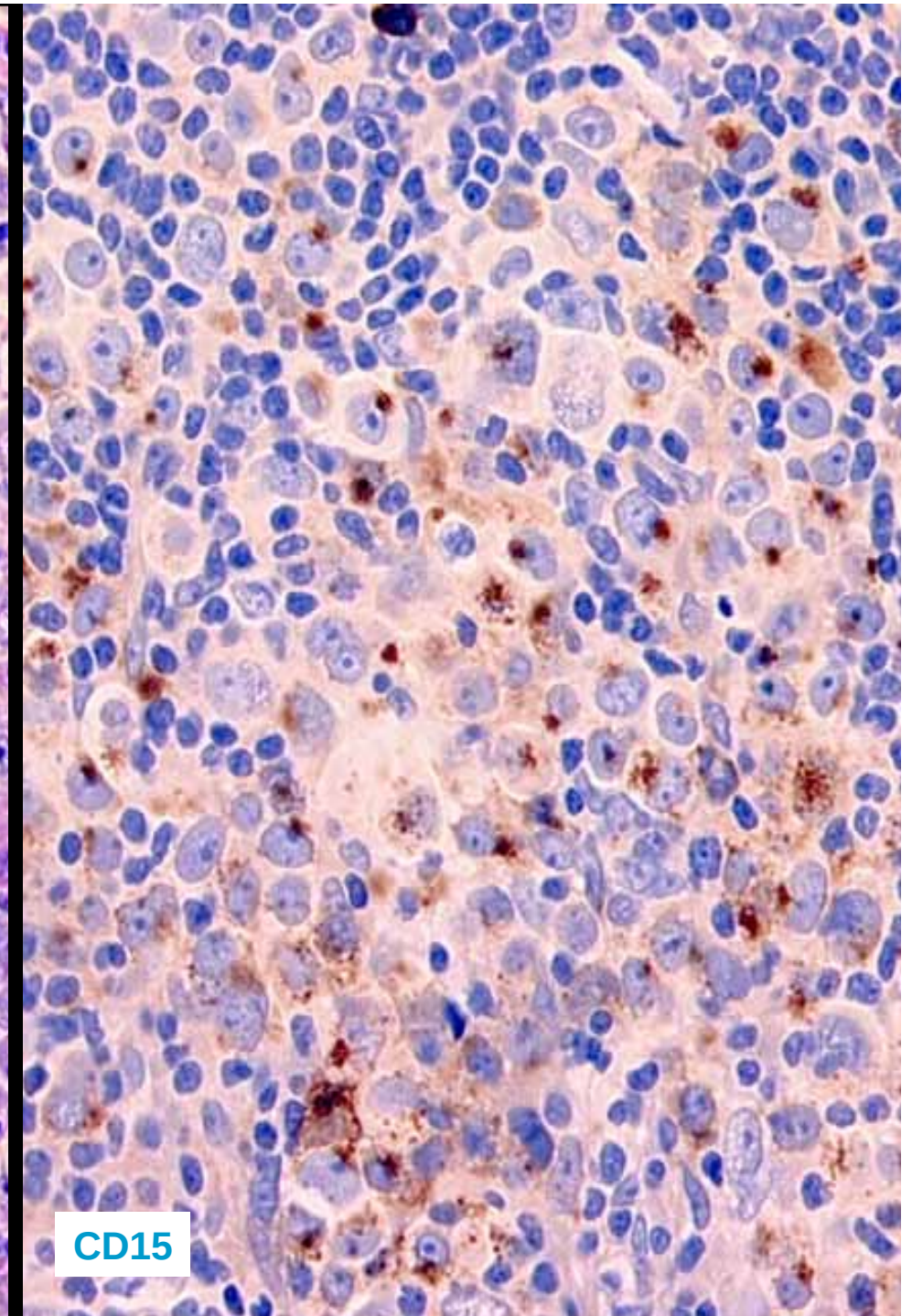
NS HL BNLI

2

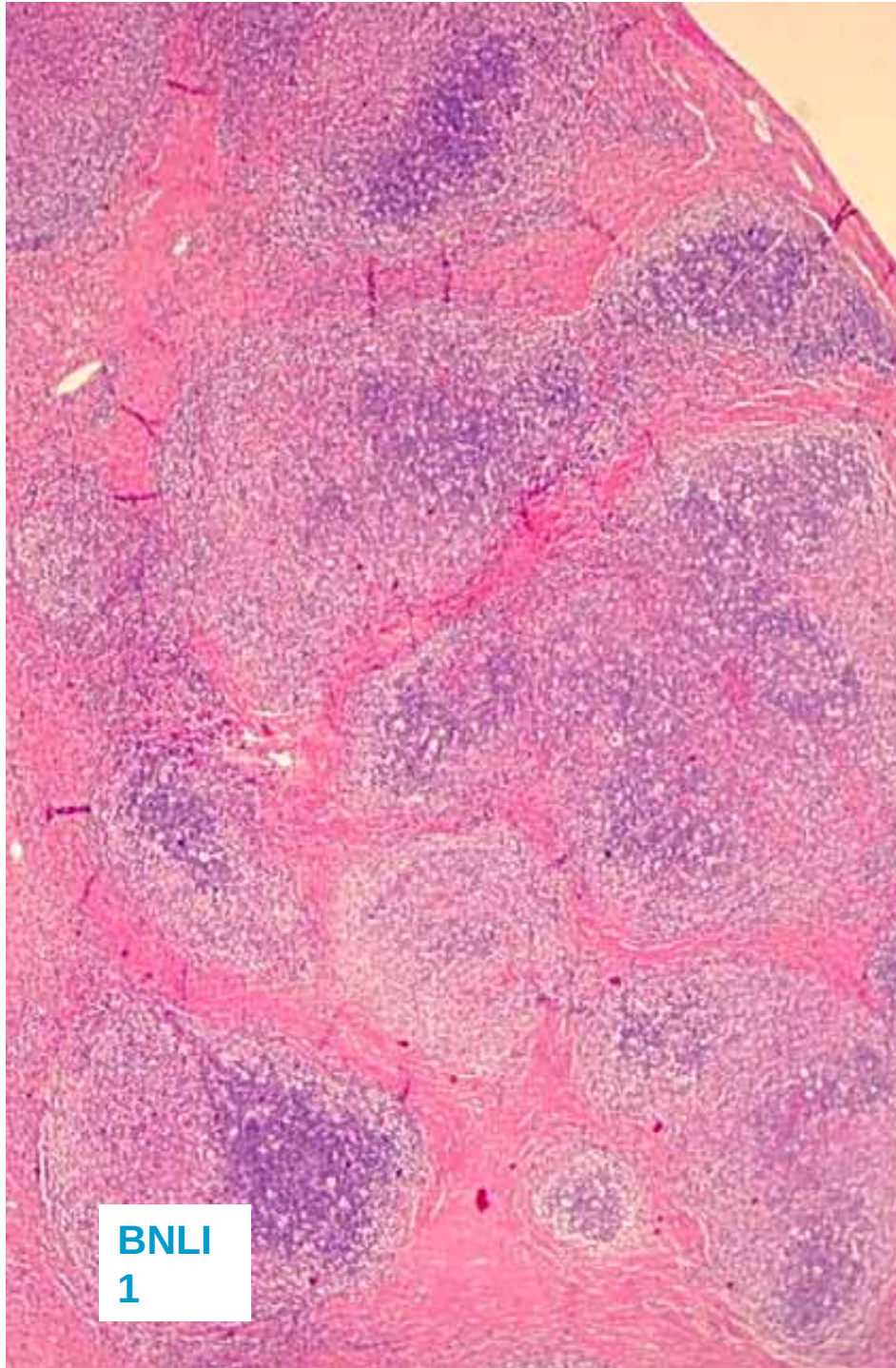




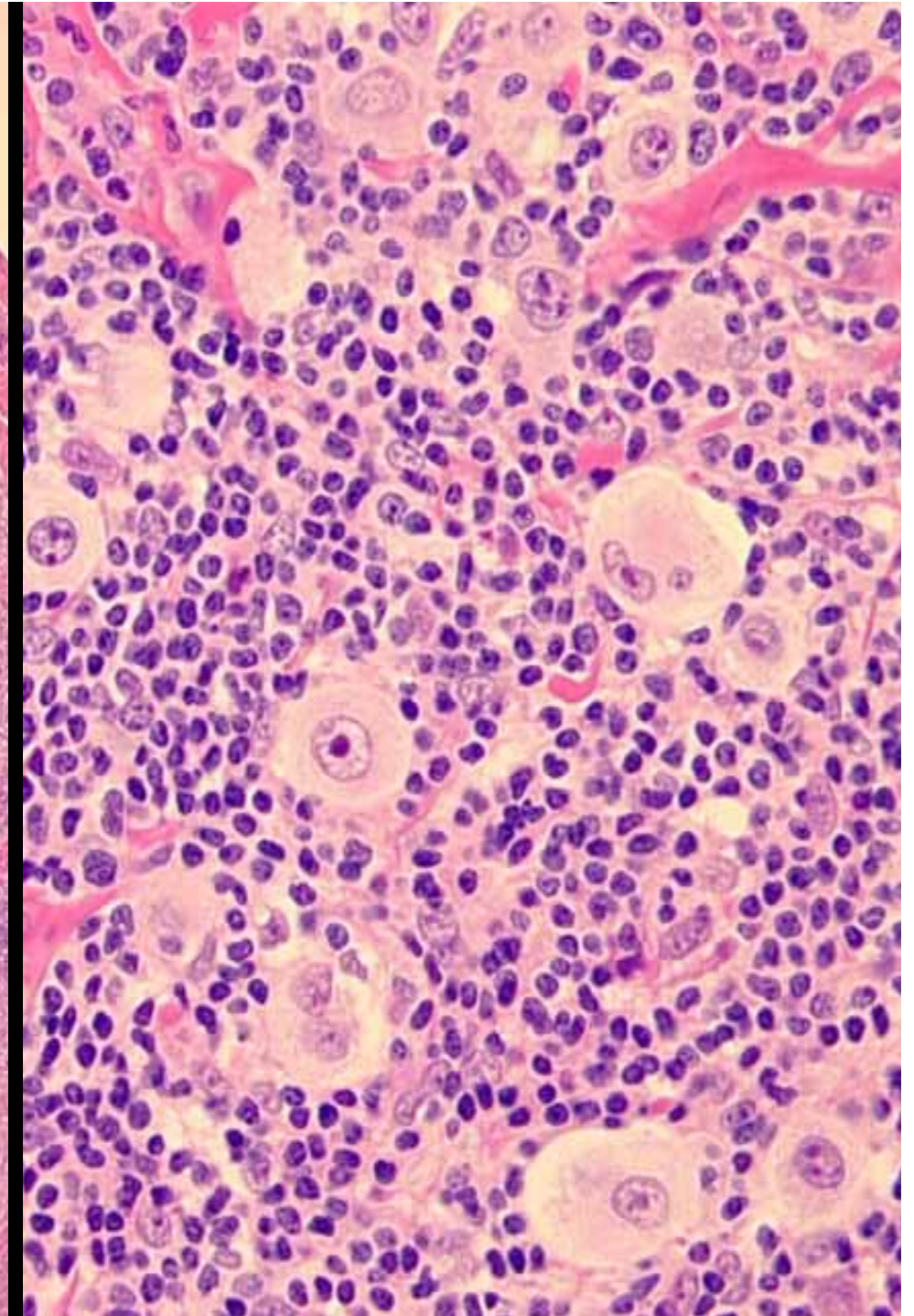
BNLI 2



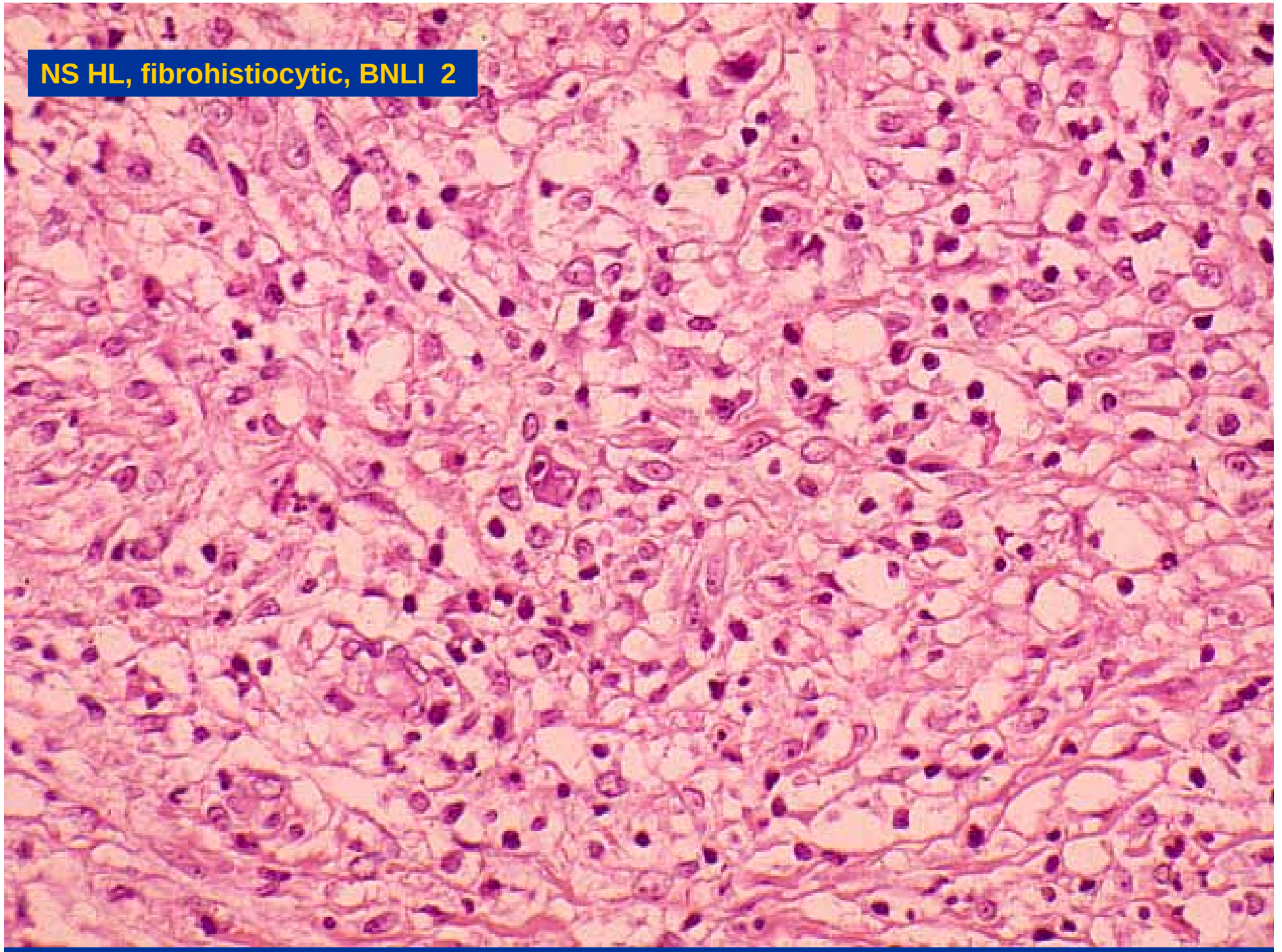
CD15



BNLI
1



NS HL, fibrohistiocytic, BNLI 2



Origine de la cellule de Sternberg

- Cellule lymphoïde B (clonale) du centre germinatif pré-apoptotique ? qui est incapable de synthétiser des Ig
- Actuellement (Marafioti Blood mars 2006) préconise l'origine interfolliculaire d'une cellule B dendritique qui serait l'équivalent de la cellule « *astéroïde* » thymique

Génétique

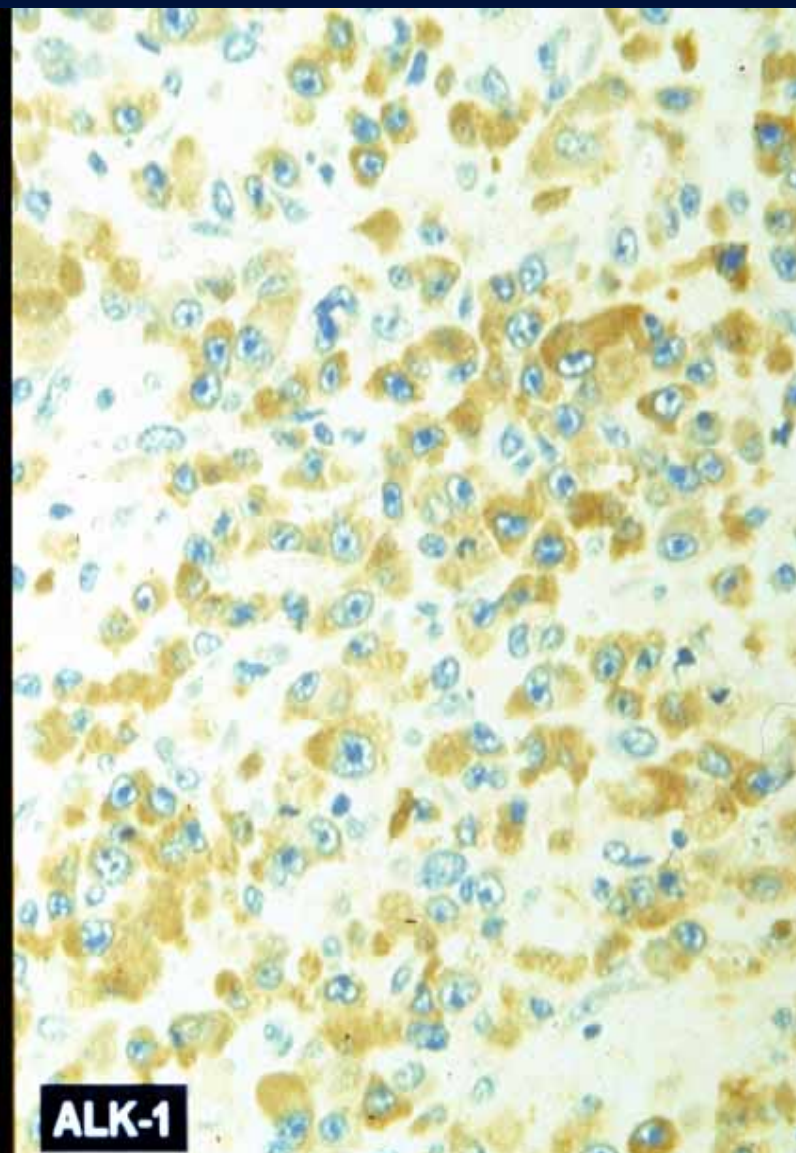
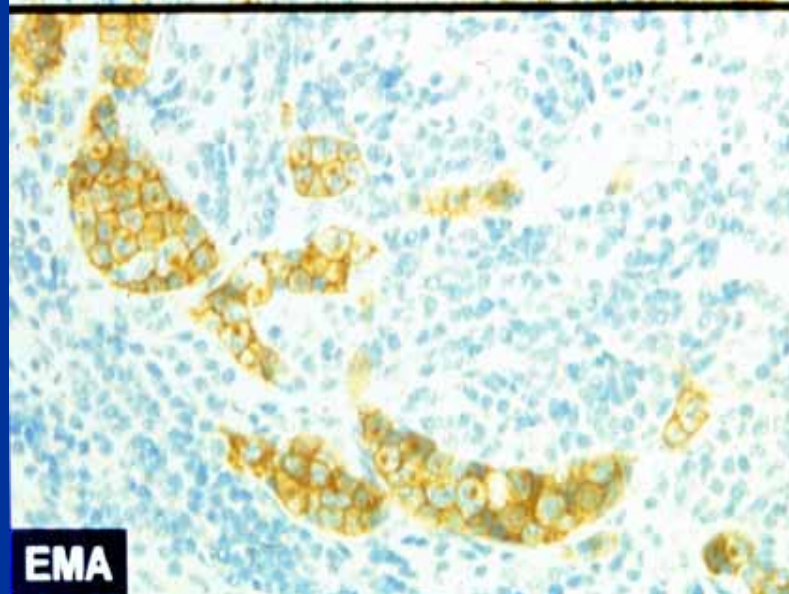
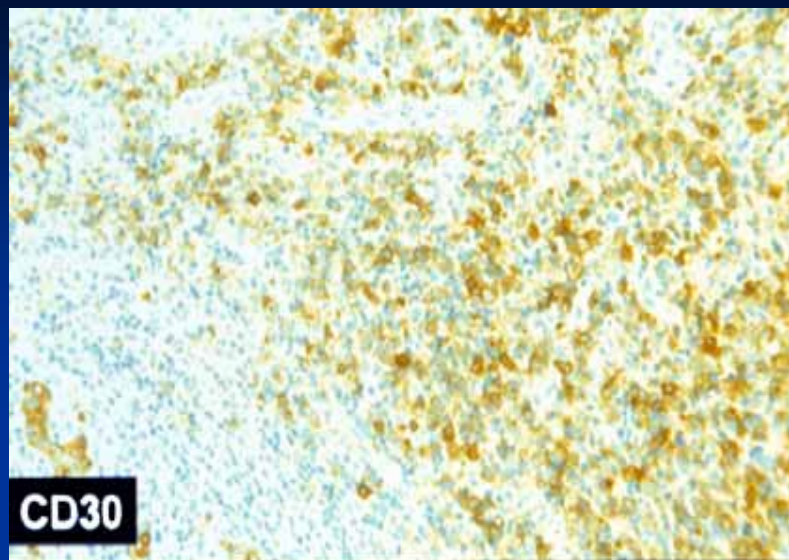
- Réarrangement génique
 - monoclonal Ig (98 %)
- Inactivation de la transcription des immunoglobulines
 - inactivation des promoteurs des Ig
- Cytogénétique
 - aneuploïdie et hypertétraploïdie

Diagnostic différentiel

Importance de l'immunohistochimie +++

Type sclérosant nodulaire

- lésions initiales
 - Hodgkin à prédominance lymphocytaire nodulaire
 - lésion réactionnelle : CMV
- BNLI grade 2
 - lymphome à grandes cellules anaplasiques



Diagnostics différentiels

- **MdH nodulaire lymphocytaire
(Paragranulome de Poppéma)**
- **B à grandes cellules riche en lymphocytes T
et en histiocytes**
- **B thymique**
- **Anaplasique**
- **T de type LAI**

Lymphome hodgkinien à prédominance lymphocytaire nodulaire (LH PLN)

- 5 % des lymphomes hodgkiniens

Synonyme

paragranulome nodulaire hodgkinien de Poppema et Lennert

Définition

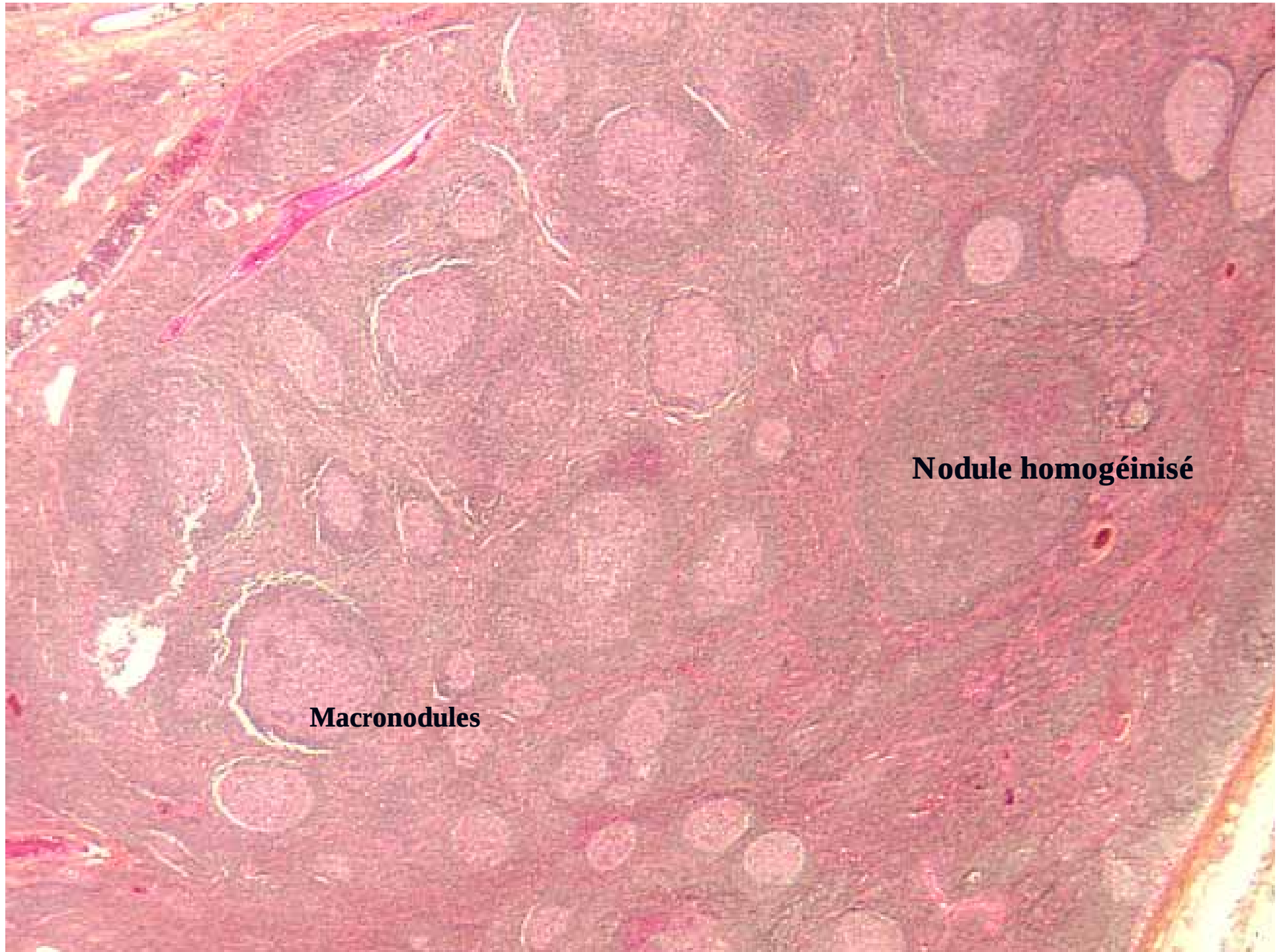
- néoplasie monoclonale B
- d 'architecture nodulaire ou nodulaire et diffuse
(réseau de cellules dendritiques folliculaires)
- caractérisée par la prolifération de cellules de type « popcorn » (variante L & H des cellules RS)
- dispersées sur un fond de petits lymphocytes(B)

Morphologie

1. architecture

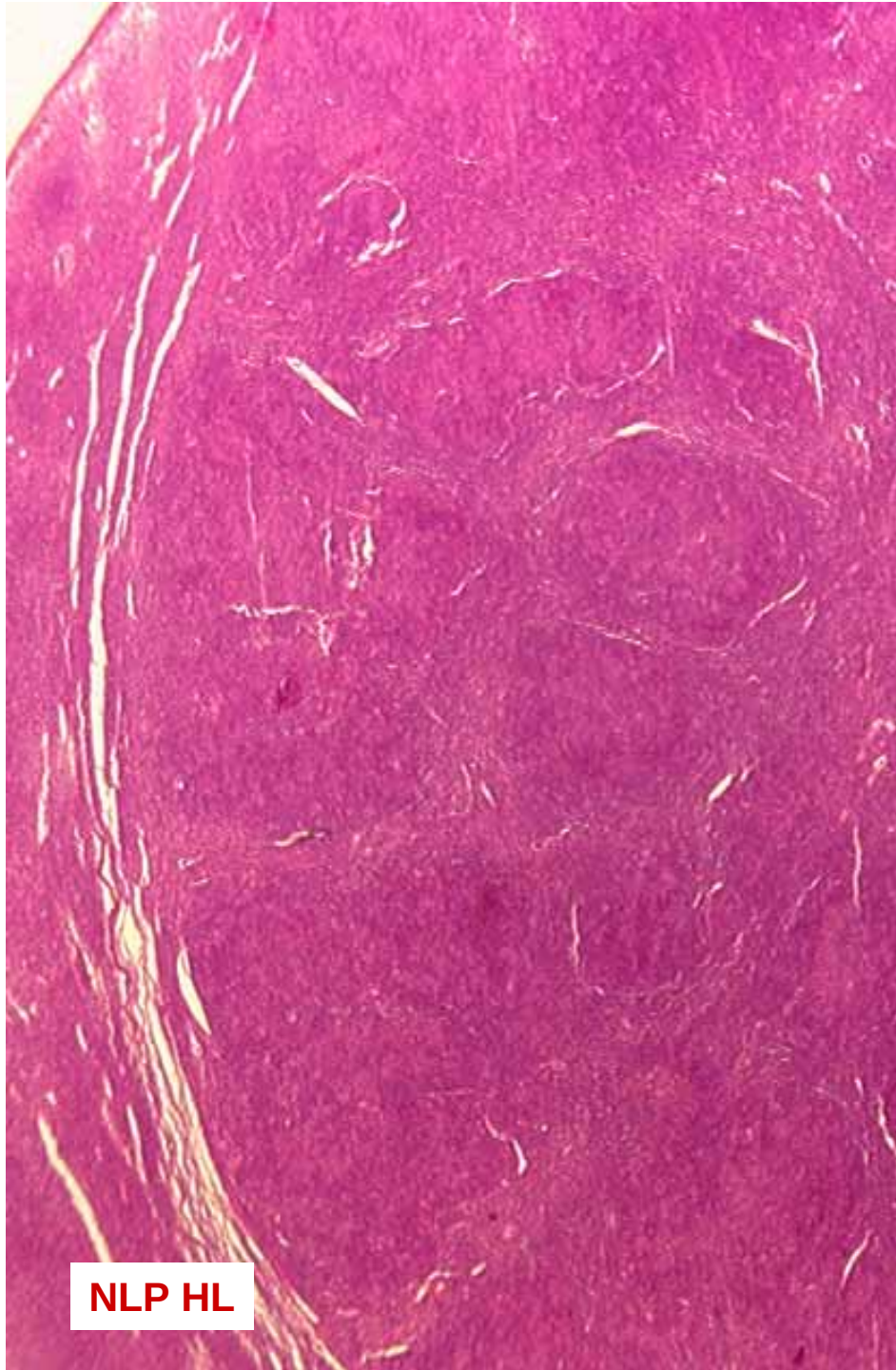
- atteinte partielle ou totale du ganglion
- architecture macronodulaire
- nodules expansifs et homogénéisés
- d 'aspect « mité »

2. Cellules :popcorn

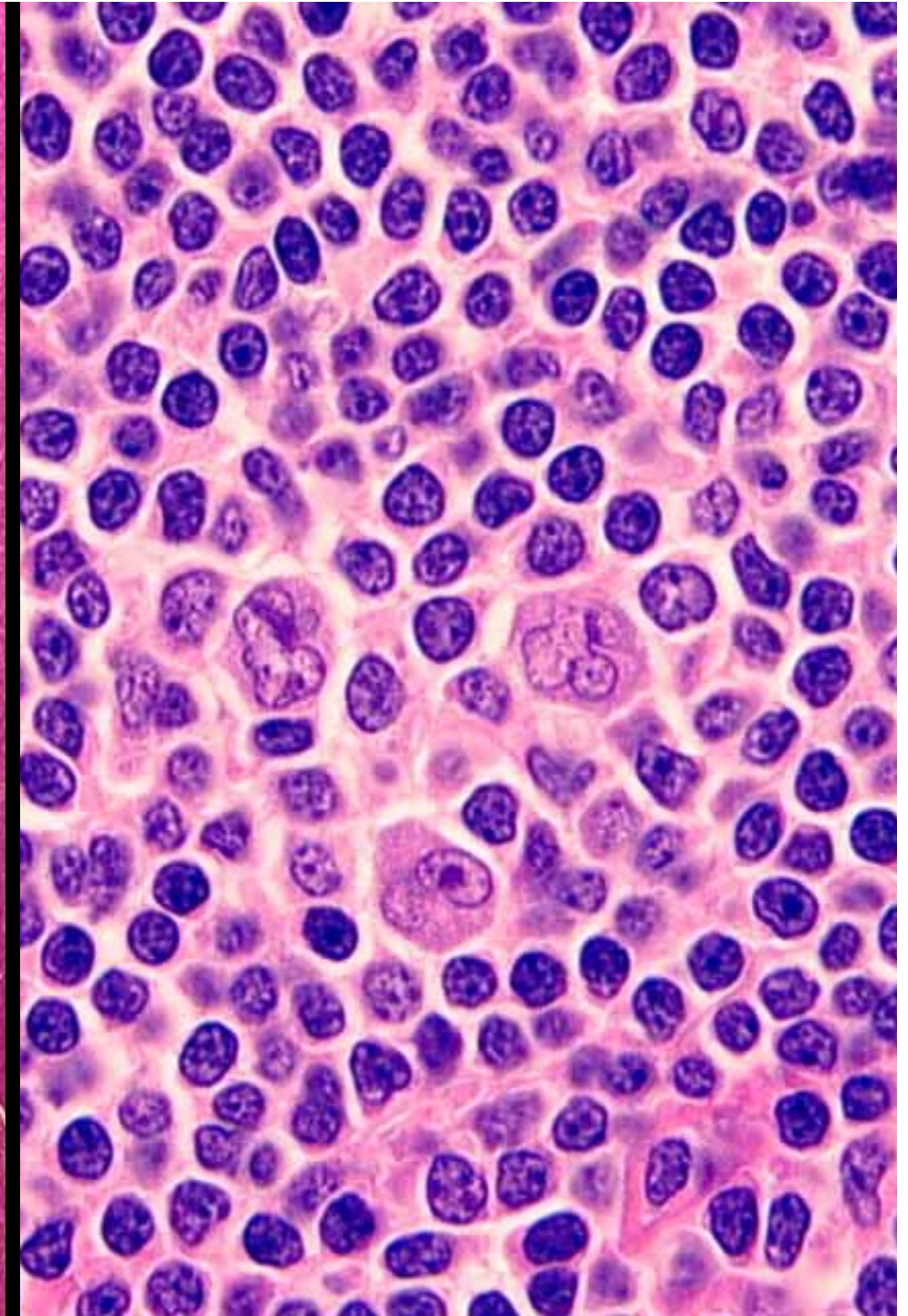


Nodule homogéinisé

Macronodules



NLP HL



Immunophénotype

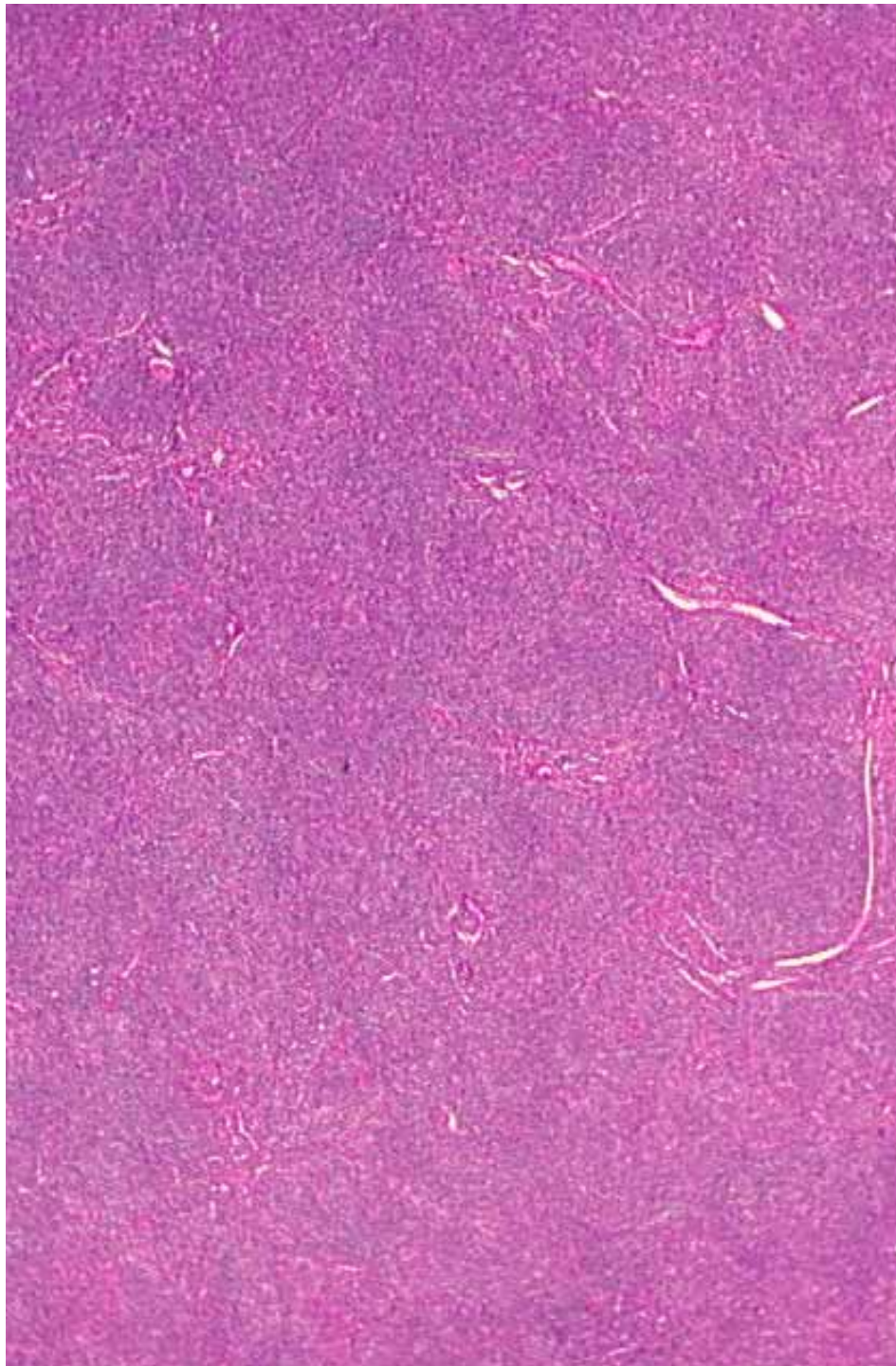
- cellules tumorales

CD20+, CD79a+ , bcl-6+, CD45+, EMA+/- (50 %)

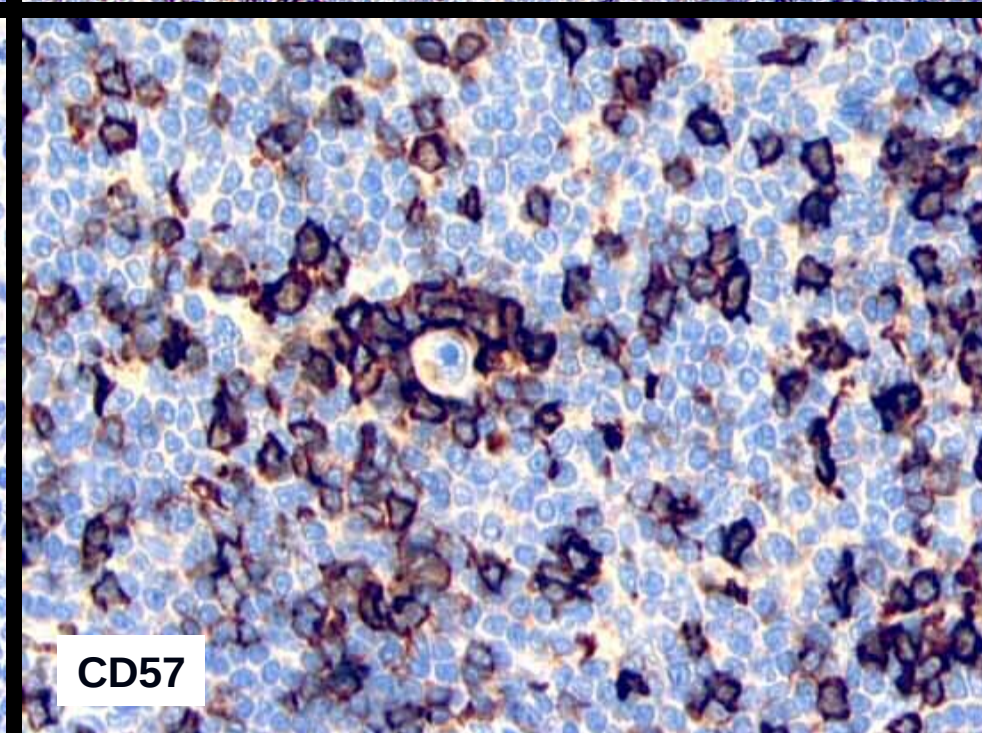
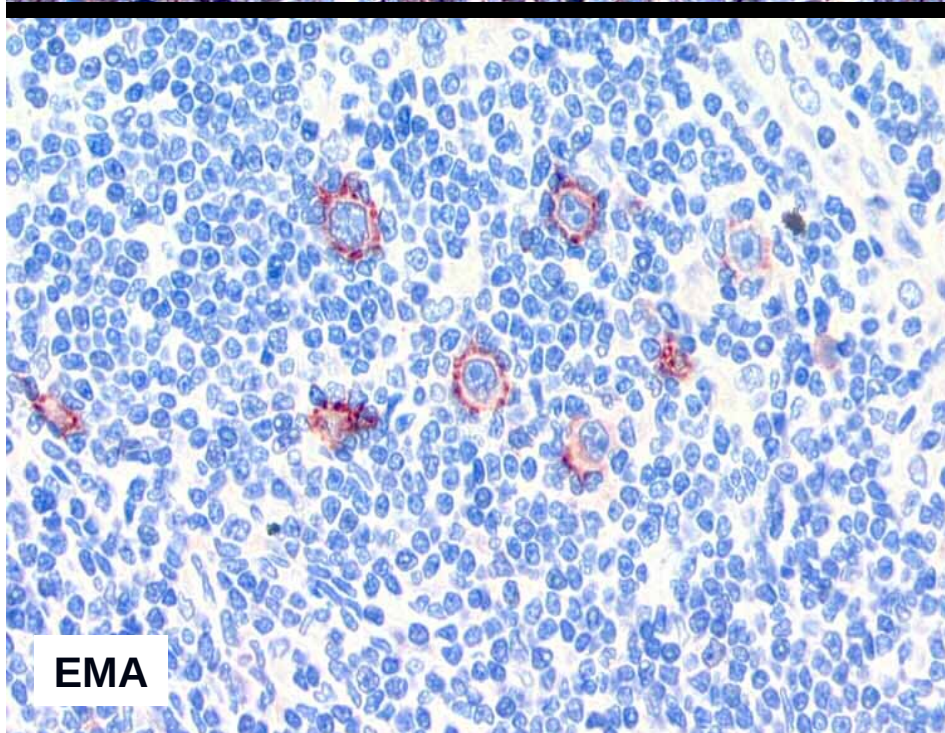
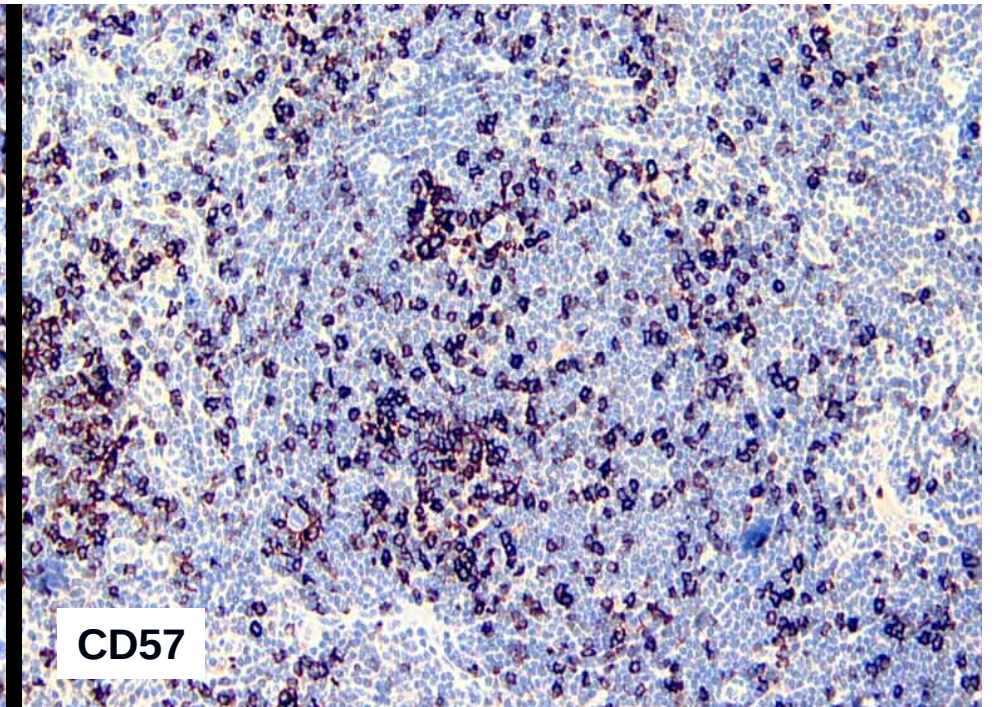
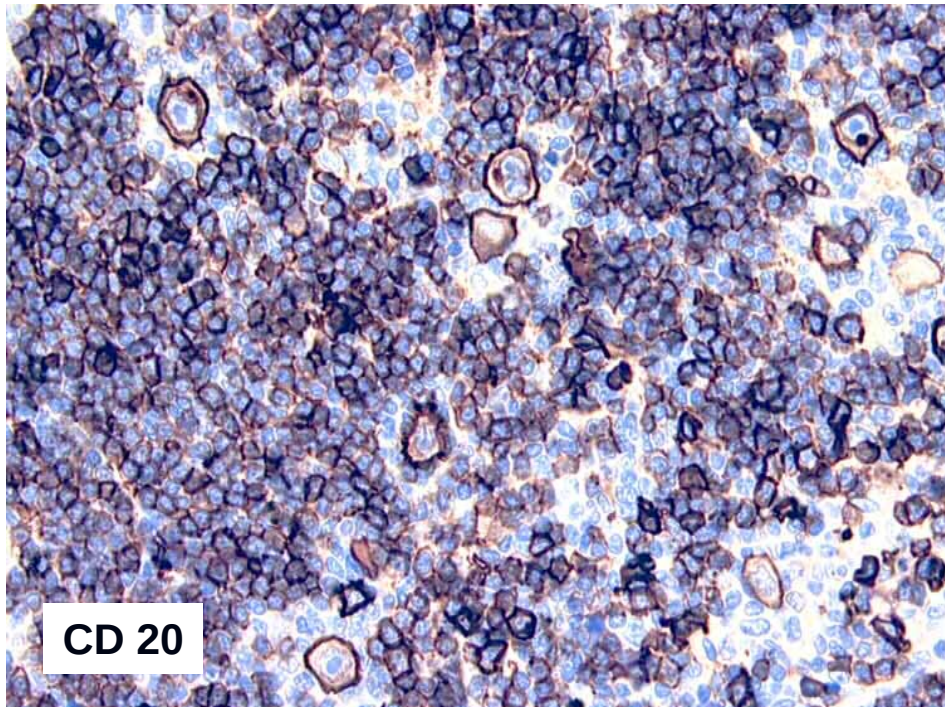
CD30- CD15- EBV-

- topographie nodulaire : follicules expansifs

- réseau de CFD : CD23+, CD21+, CNA42+
- nombreux lymphocytes B du manteau IgD+ avec **disparition** des cell. centrofolliculaires CD10+
- infiltration des follicules par de nombreux lymphocytes CD3+, CD57+ entourant les cell. tumorales



CD20



Origine présumée des cellules tumorales

- cellules B centrofolliculaires au stade de différenciation centroblastique

Génétique

→ cellules isolées (microdissection)

- réarrangement clonal des gènes des Ig
- mutations somatiques des gènes des Ig
- réarrangement fonctionnel : transcription d 'ARNm des Ig

Pronostic

Complications

1. rechutes
 - dans le même territoire
 - dans un autre territoire

*Ces rechutes n 'aggravent pas le bon pronostic du LH
PLN*

2. Progression vers un lymphome à grandes cellules B

- fréquence : 5 %
- relation clonale entre les cellules du LH PLN et le L à grandes cellules

Diagnostic différentiel

LH PLN

1. Ganglion réactionnel

- transformation progressive des centres germinatifs

→ *absence de cellule tumorale*

2. LH classique

- type sclérosant nodulaire, phase initiale

→ *phénotype : CD15+ CD30+ EMA-*

3. L à grandes cellules B, riche en lymphocytes T

Pb : forme diffuse de LH PLN

- architecture diffuse, pas de réseau de CFD
- nombreux histiocytes, cellules CD57+ peu nombreuses

4. Autres lymphomes « nodulaires »

- L folliculaire, L des cellules du manteau

Immuno histochimie

- **Hodgkin classique**
- **CD30 +**
- **CD15 +/-**
- **CD20 -/+ faible**
- **CD79a – rarement +faible**
- **EMA -/+**
- **Bcl6-**
- **Mum 1 +**
- **LMP +/-**
- **Hodgkin nodulaire (Poppéma)**
- **CD30 –**
- **CD15 –**
- **CD20 +**
- **CD79 a+**
- **EMA +**
- **Bcl6+**
- **Mum1-**
- **CD57 +(cellules réactionnelles)**
- **LMP -**

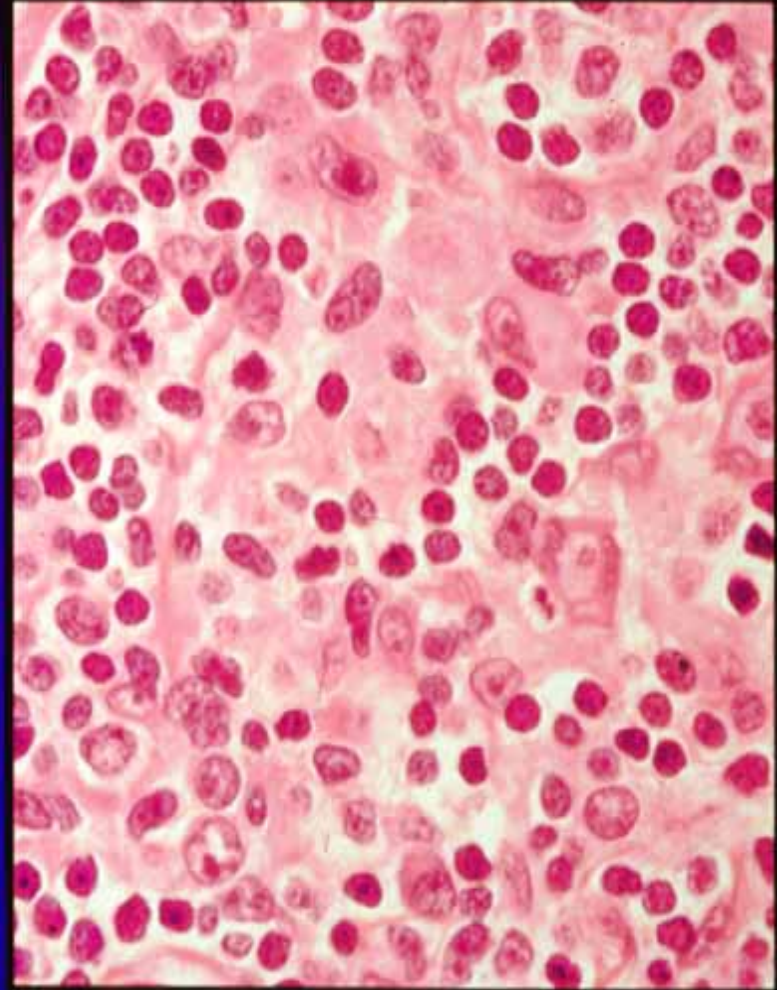
Diagnostics différentiels

- MdH nodulaire lymphocytaire
(Paragranulome de Poppéma)
- B à grandes cellules riche en lymphocytes T
et en histiocytes / MDH type mixte
- B thymique
- Anaplasique
- T de type LAI

LYMPHOME B RICHE EN LYMPHOCYTES T et / ou EN HISTIOCYTES

- *Histopathologie*

- Infiltration diffuse
- Grandes cellules B tumorales
petit nombre (< 10% cellules)
dispersées, en petits nids,
rares cellules RS-like
- Cellules réactionnelles
nombreuses
lymphocytes T
histiocytes



LYMPHOME B RICHE EN LYMPHOCYTES T et / ou EN HISTIOCYTES

- Immunophénotype

- Cellules tumorales

CD45+

Pan B+ CD20 et CD 79a

EMA+/-

CD15-, CD30-, LMP1-

- Cellules réactionnelles

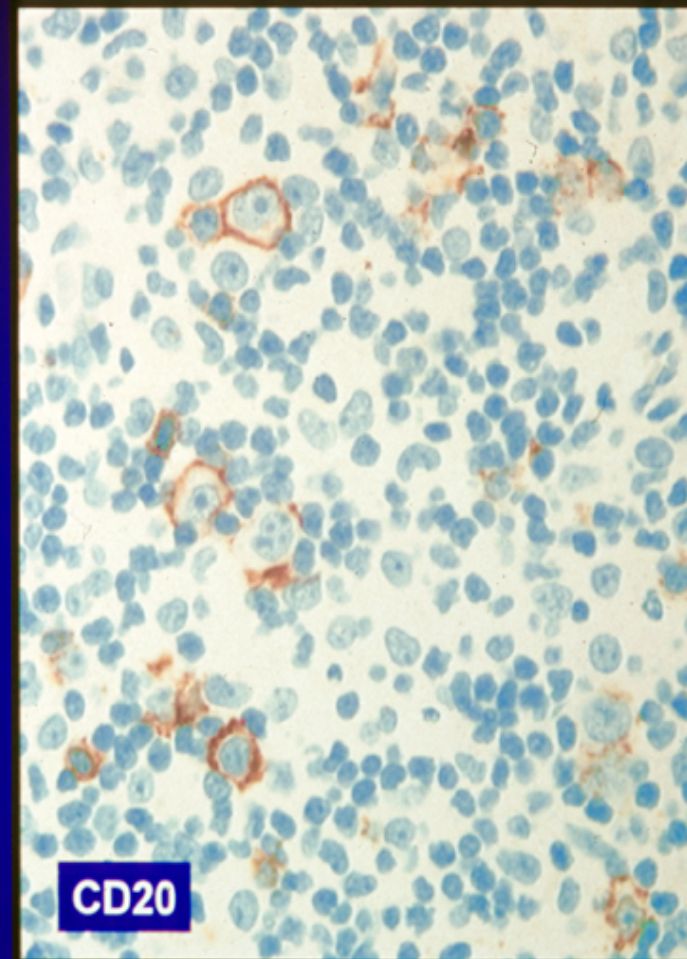
Antigènes T associés

Peu de cellules CD57 +

- Pas de réseau de CFD

- diagnostic différentiel

- Maladie de Hodgkin à cellularité mixte
- Paragranulome nodulaire / diffus
- LM T



Diagnostics différentiels

- MdH nodulaire lymphocytaire
(Paragranulome de Poppéma)
- B à grandes cellules riche en lymphocytes T
et en histiocytes
- **B thymique du Médiastin**
- Anaplasique
- T de type LAI

LM A GRANDES CELLULES B PRIMITIF DU MEDIASTIN (THYMIQUE)

- Clinique

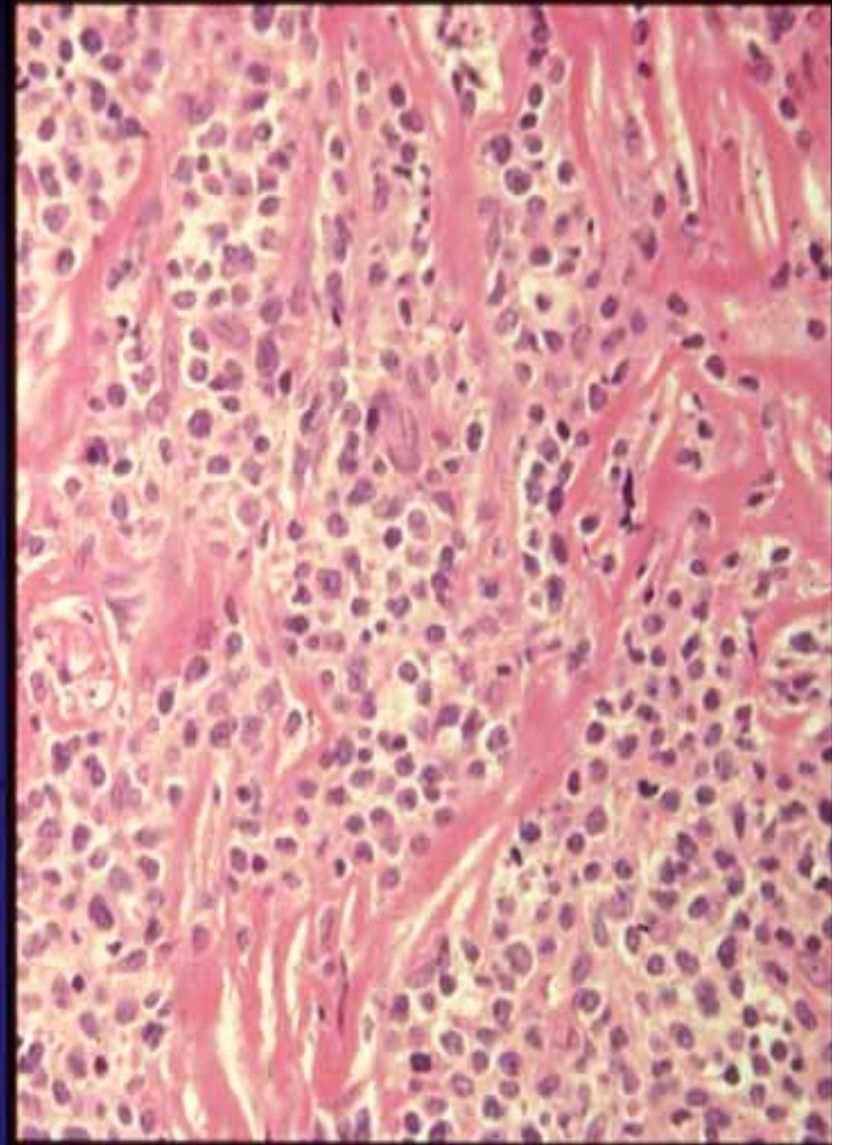
- Adulte jeune, F > H
- Tumeur médiastinale antérieure

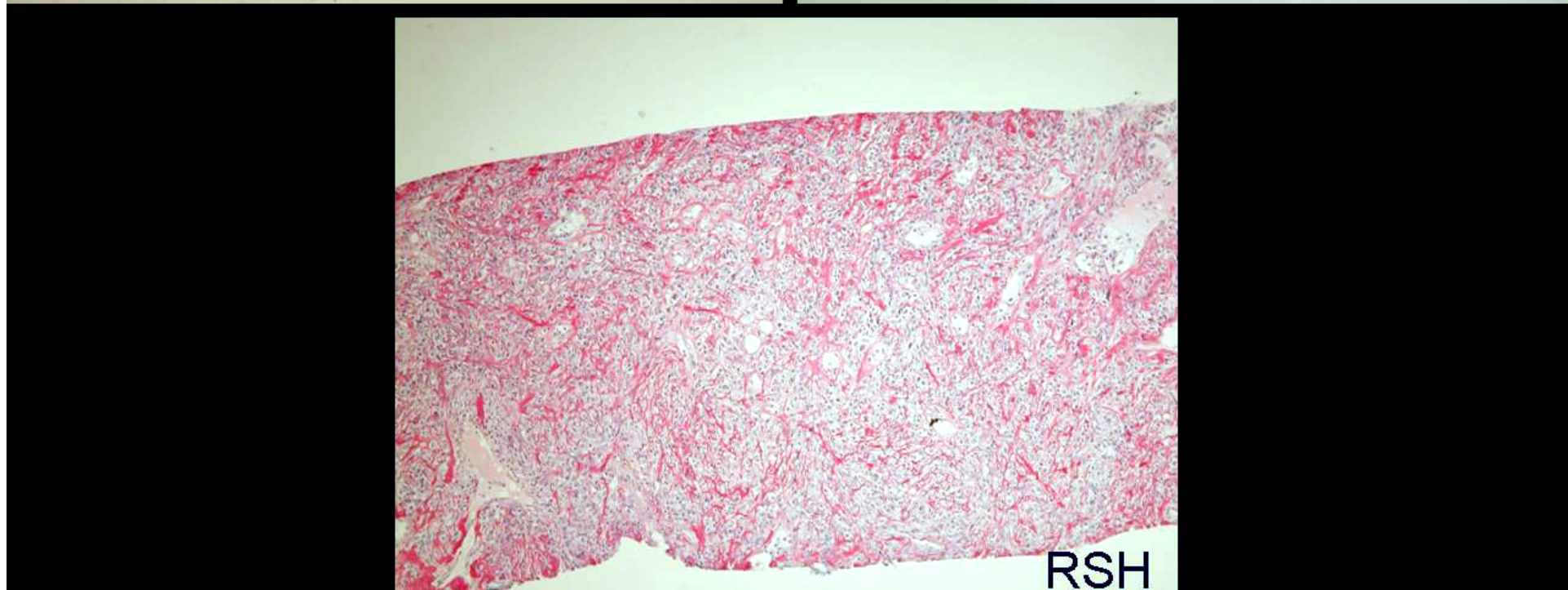
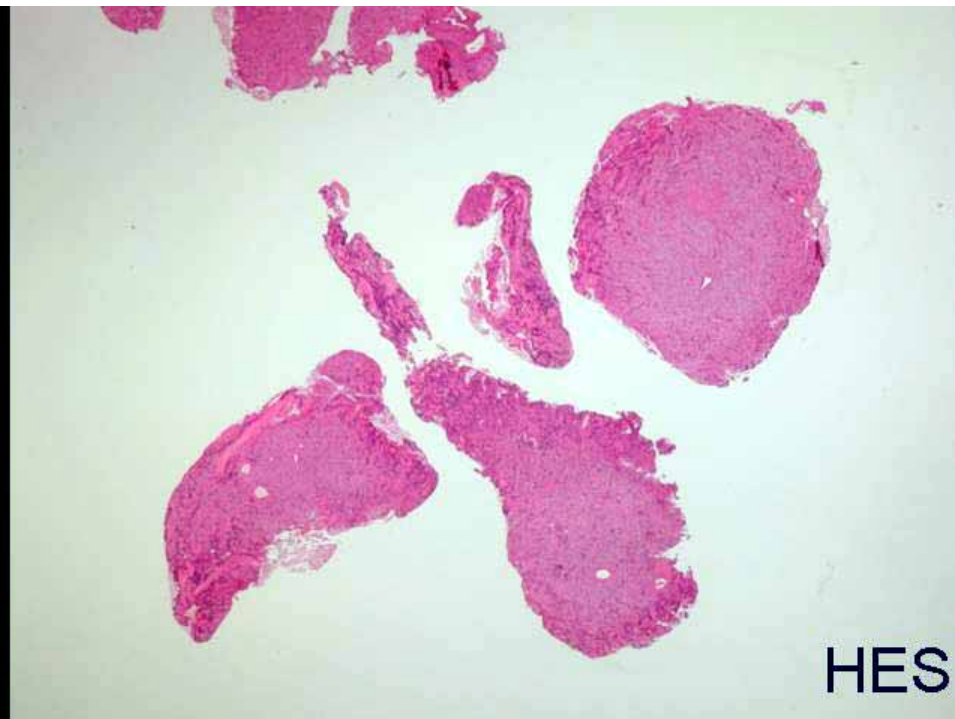
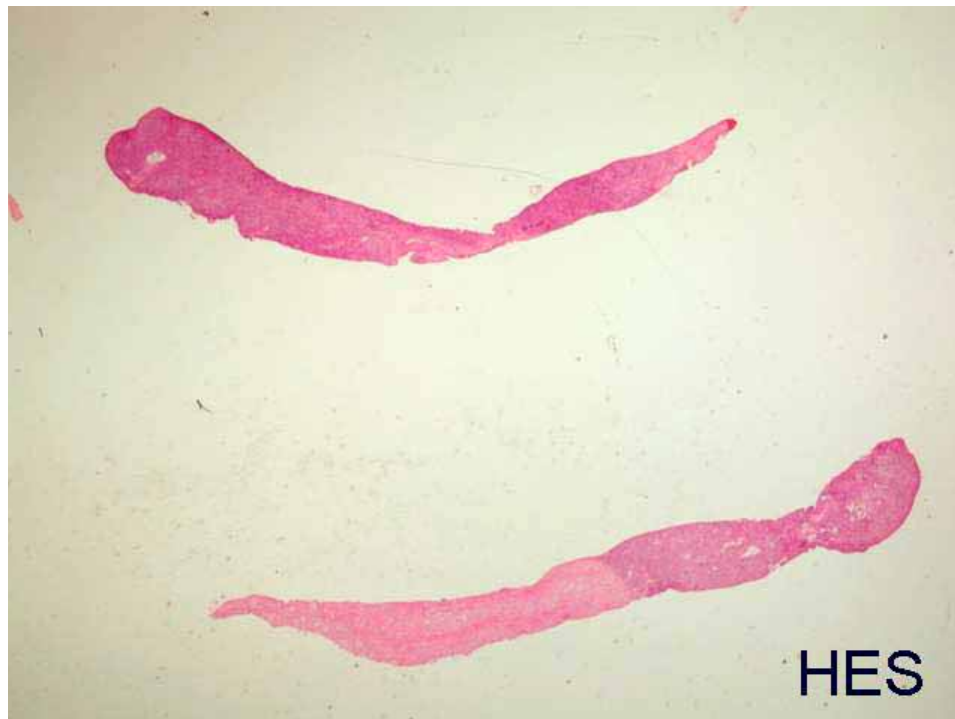
- Histopathologie

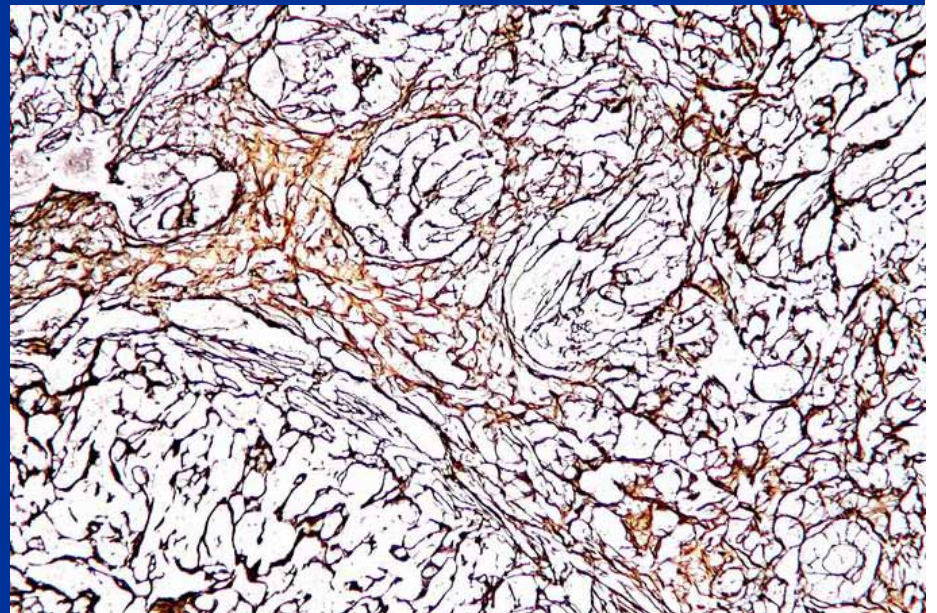
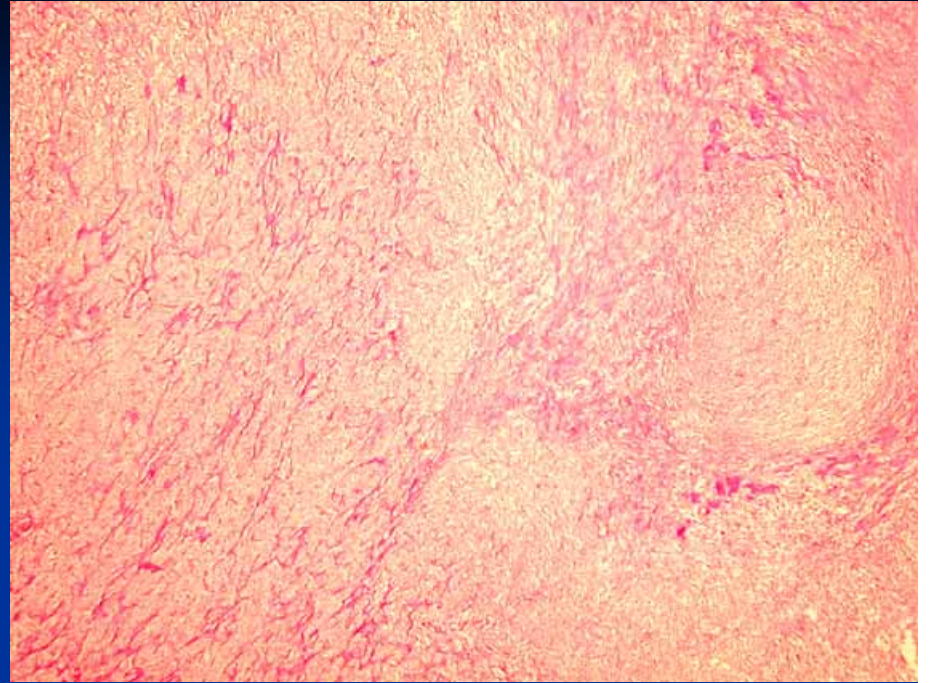
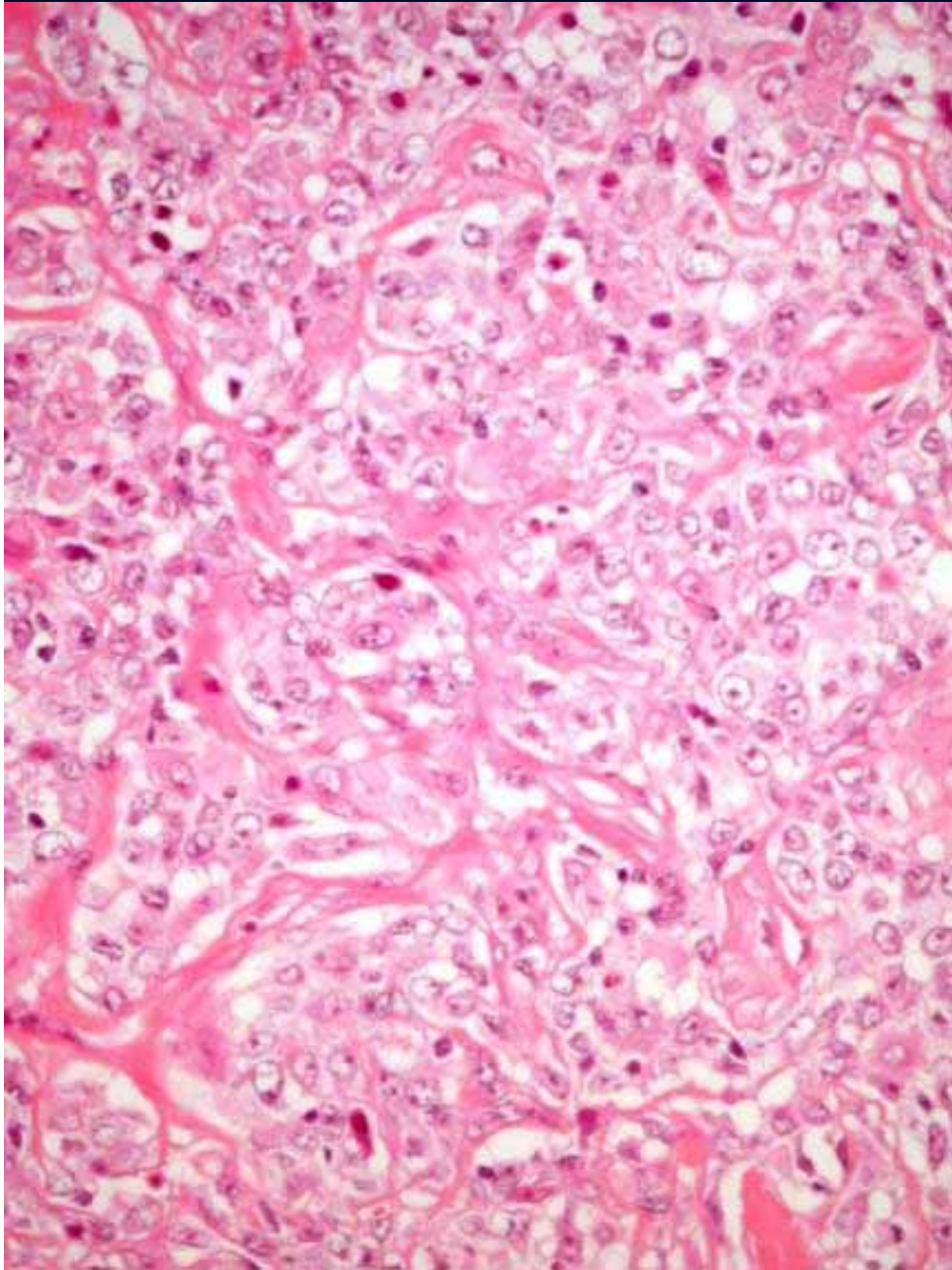
- LM diffus
- Grandes cellules +/- cytoplasme clair
- Sclérose
- *Lymphocytes réactionnels , éosinophiles*

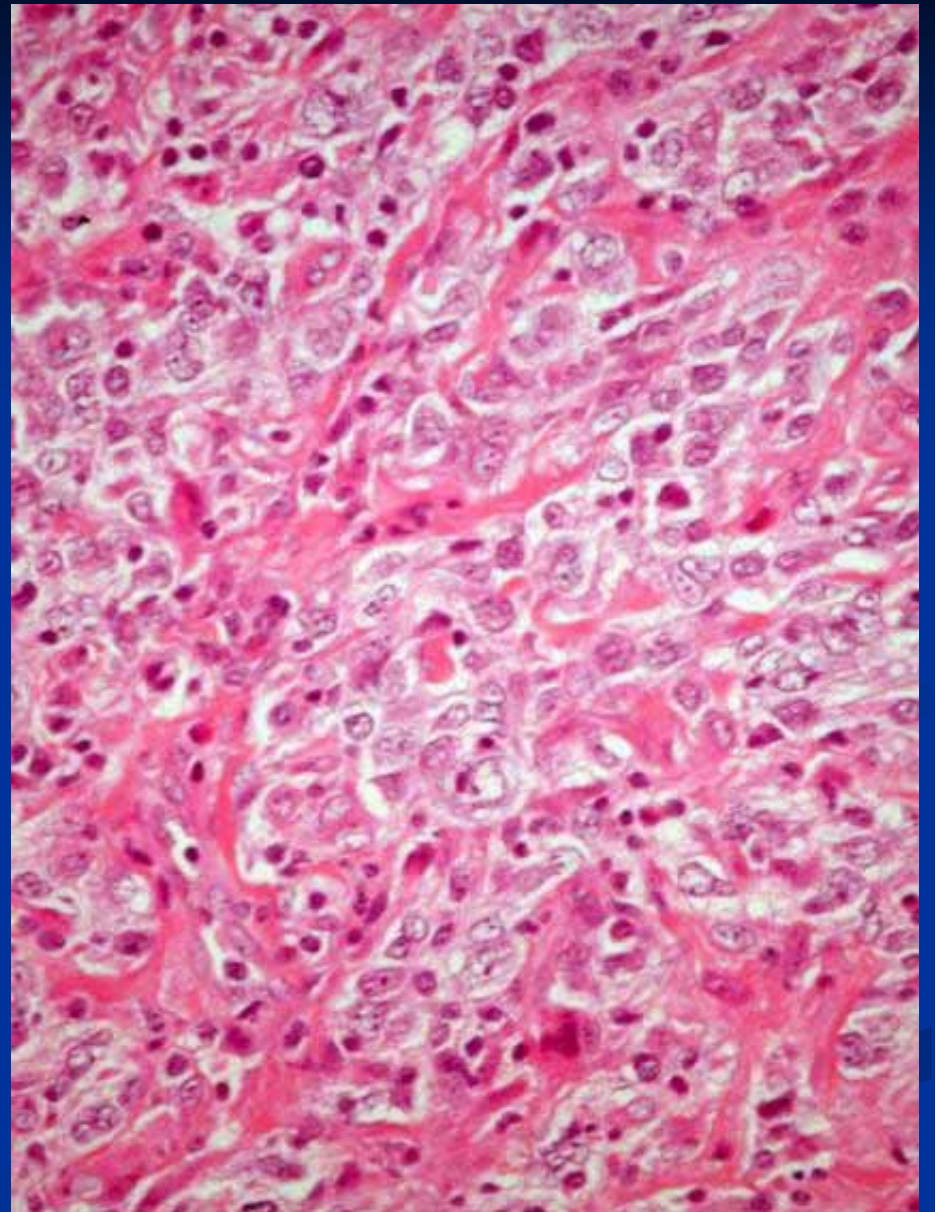
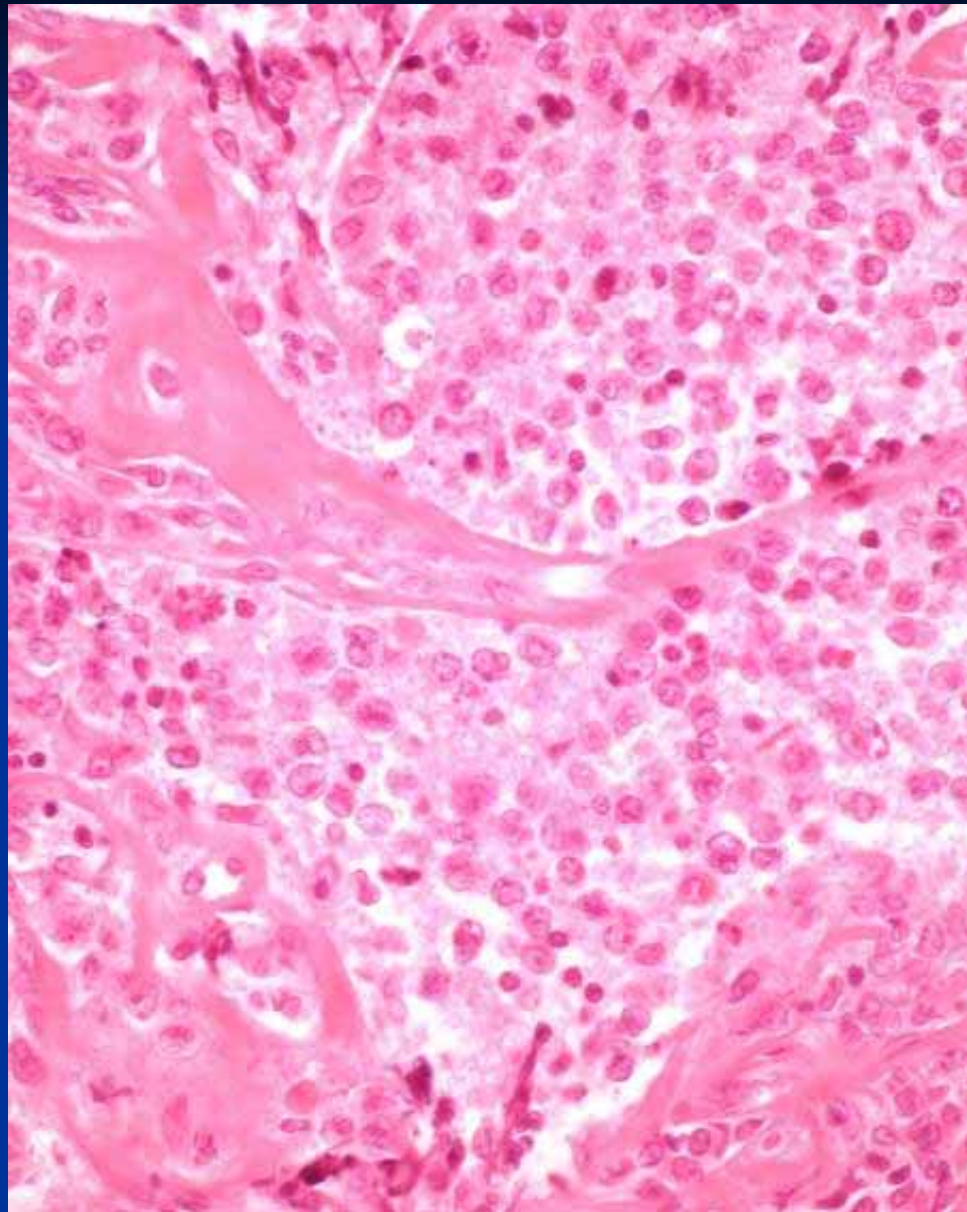
-Cellule d'origine

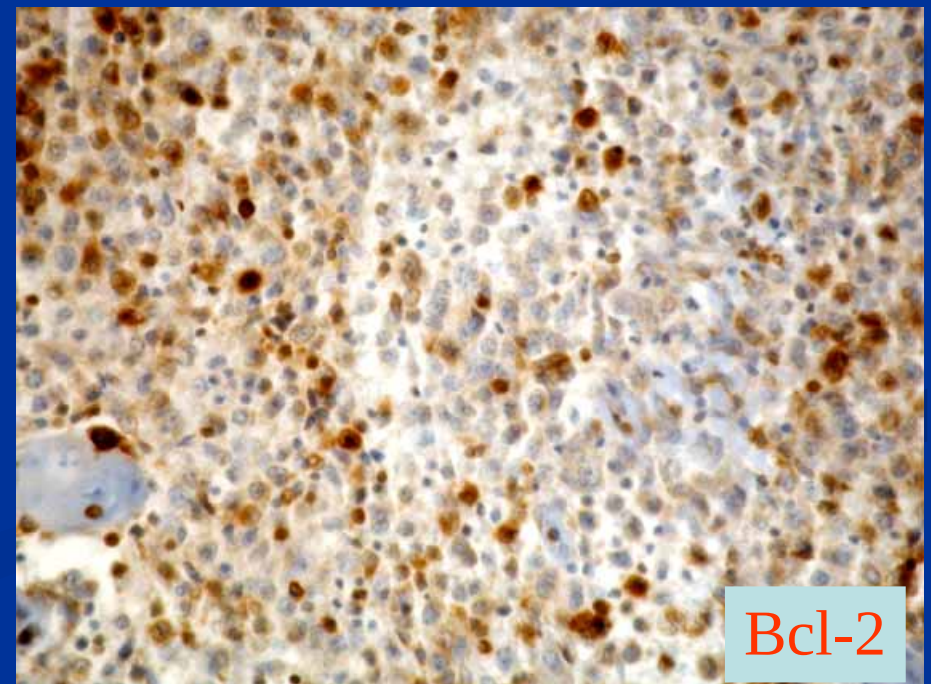
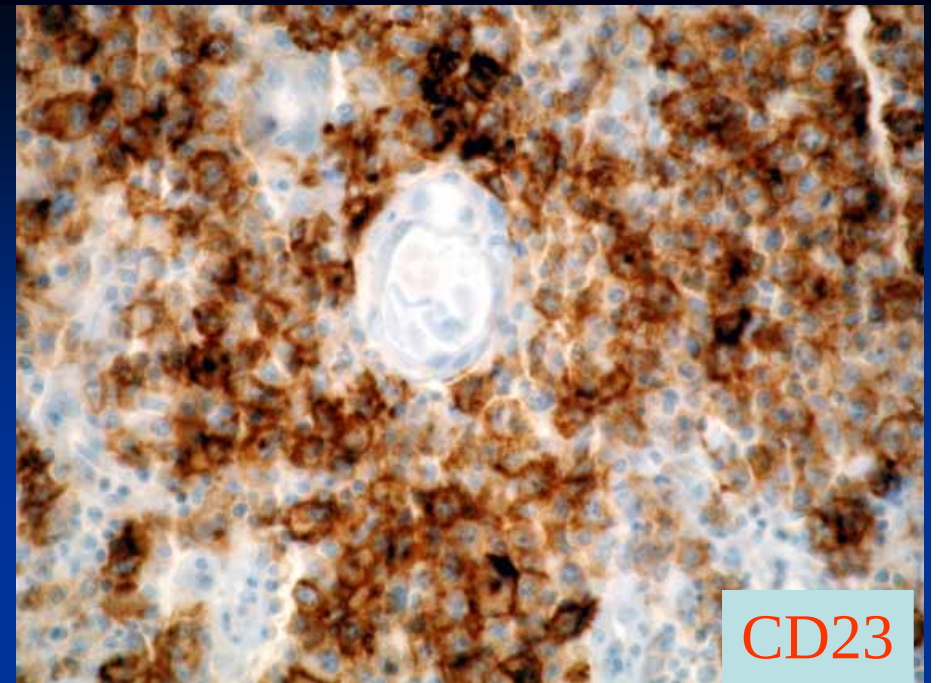
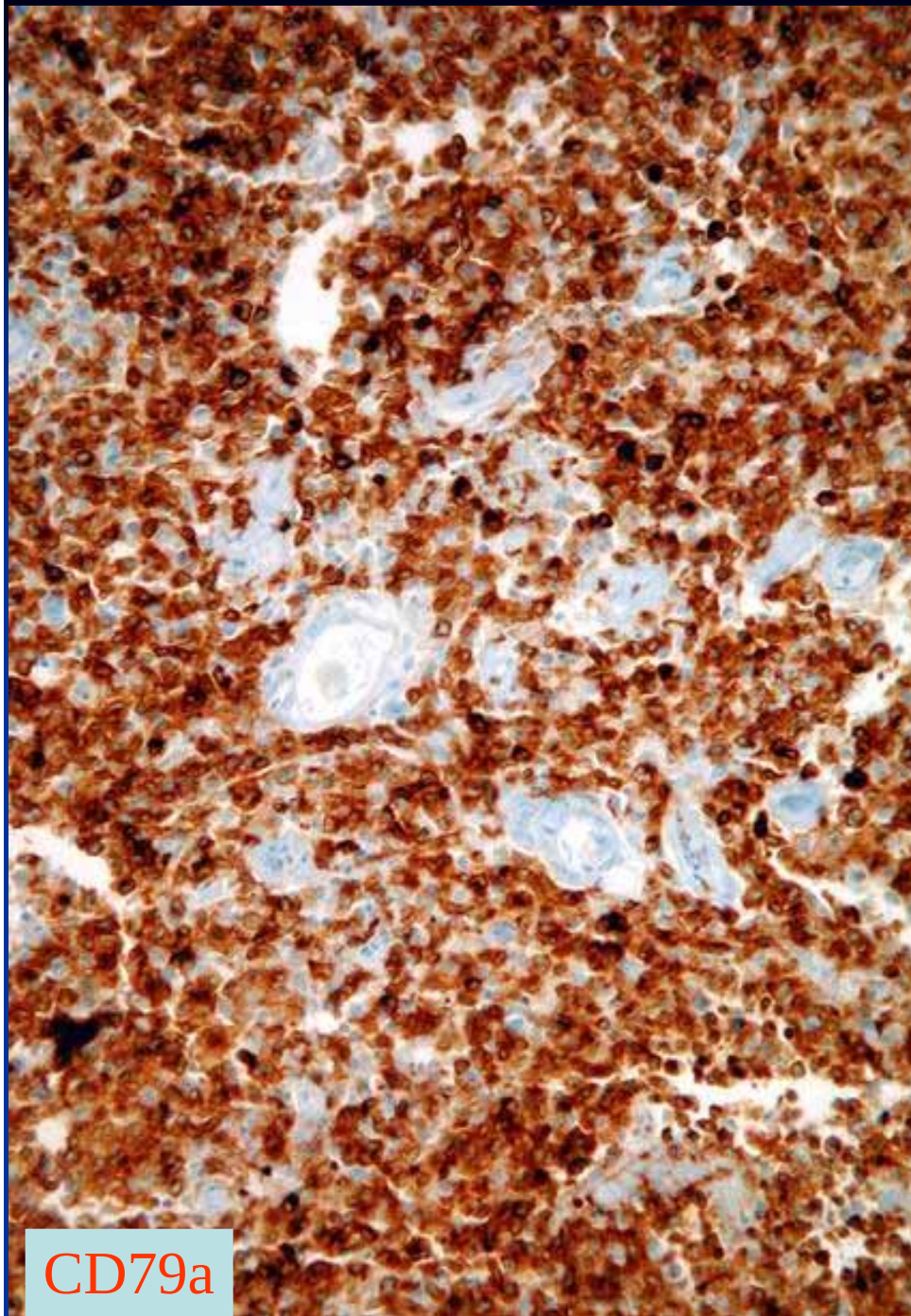
Cellule B intrathymique









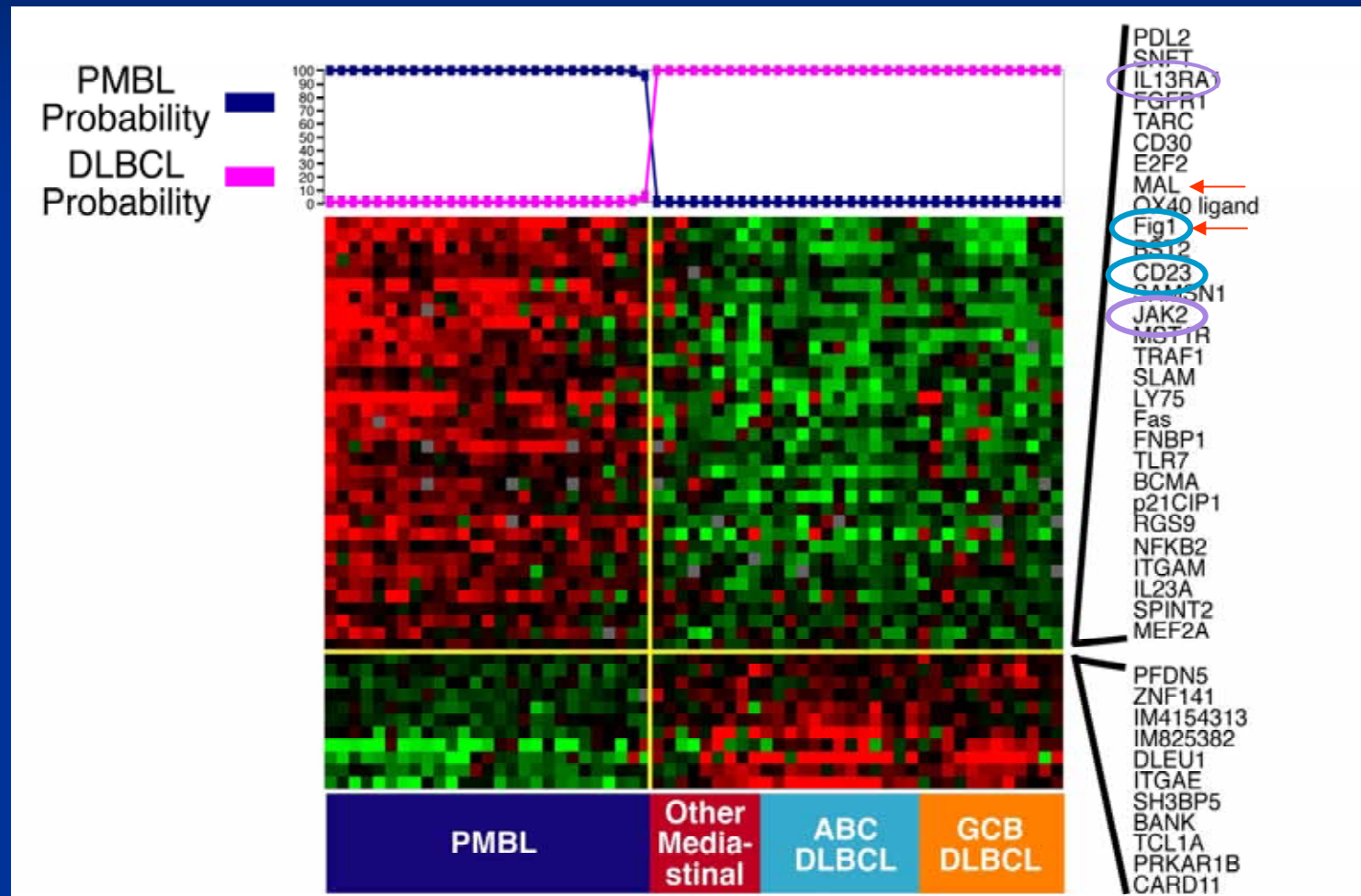


- PHENOTYPE – PMBL -

■ CD20 : 91/91	■ CD45 : 80/80
■ CD79a : 80/80	■ CD30 (weak) : 62/72
■ PAX5 : 80/80	■ CD15 : 0/80
■ Ig light chains 0/80*	■ CD10 : 15/71
■ Oct-2 : 69/69	■ Bcl-6 : 31/66
■ BOB.1 : 73/73	■ MUM1/IRF4 : 46/61
■ PU.1 : 40/40	■ CD21 : 0/70
■ CD138 : 0/61	■ CD 23: +/-

(S Pileri et al. Am J Pathol, 2003;162:243)

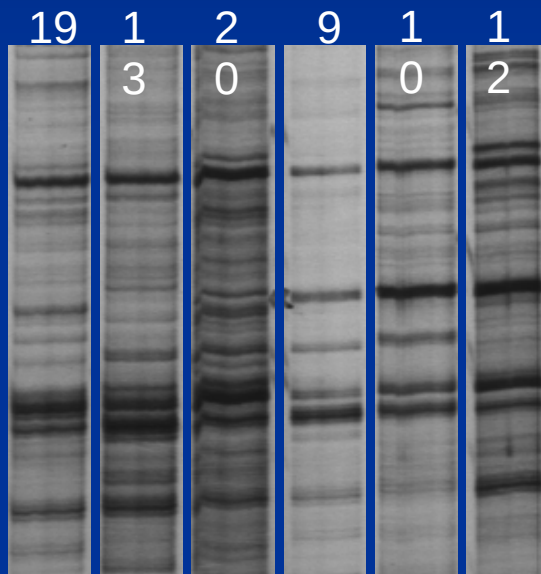
The gene expression signature of Primary Mediastinal B Cell Lymphoma



A Rosenwald et al. J Exp Med, 2003

PCR DIFFERENTIAL SCREENING (DDRT)

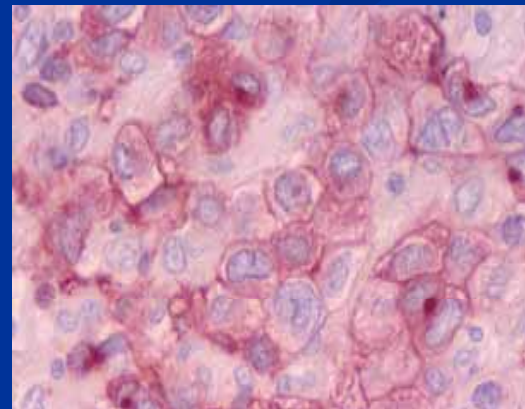
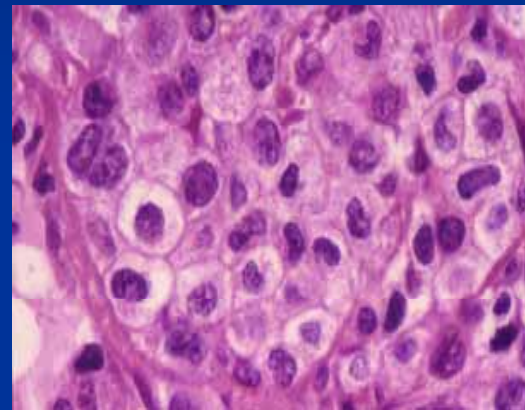
NM-DLBL PMBL



MAL PROTEIN EXPRESSION

MBL

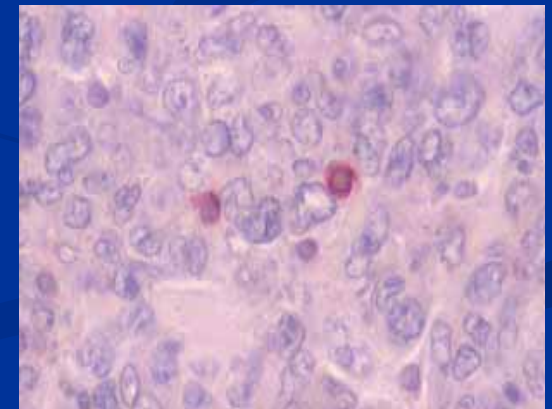
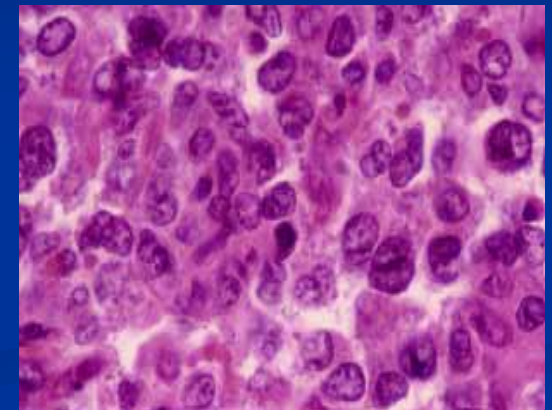
21+/32 (70%)



MAL

NM-DLBCL

1/33 (3%)



MAL

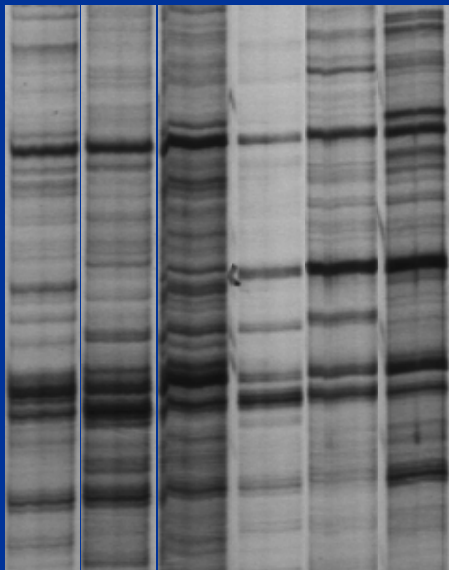
MAL EXPRESSION

a characteristic marker of PMBL
argument for an origin from a medullary thymic B cell

DDRT

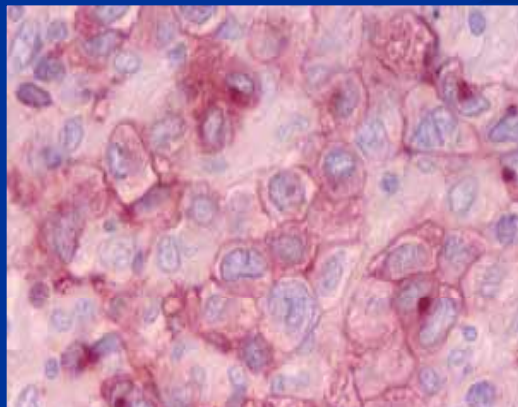
NM-DLBL

PMBL

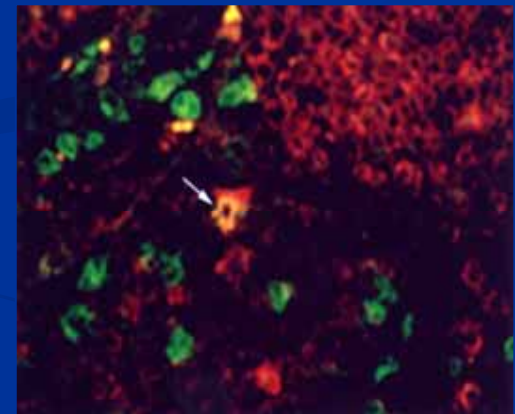


PMBL

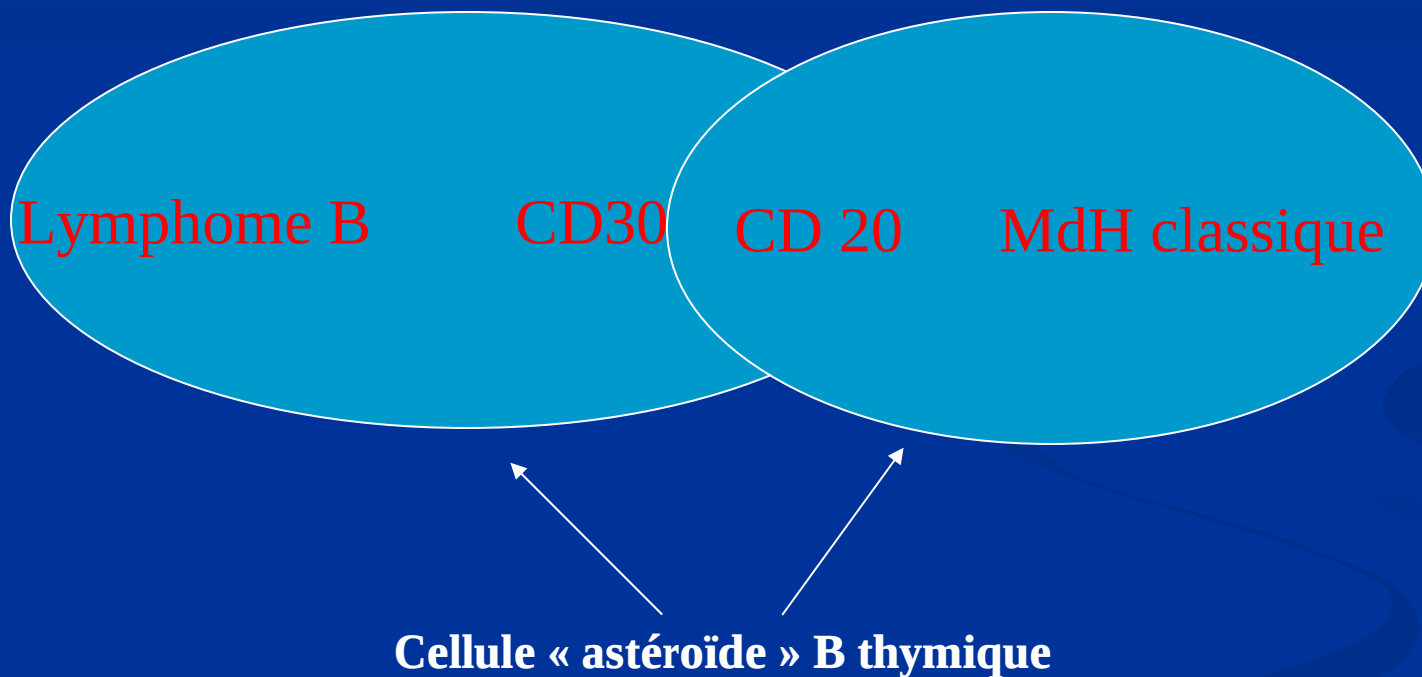
21+/32 (70%)



Thymus IF **CD79a** / **MAL**



MDH Classique / Lymphome B thymique du médiastin



Diagnostics différentiels

- **MdH nodulaire lymphocytaire**
(Paragranulome de Poppéma)
- **B à grandes cellules riche en lymphocytes T**
et en histiocytes
- **B thymique**
- **Anaplasique**
- **T de type LAI / MdH mixte**

Lymphome T angio-immunoblastique

Le plus fréquent des lymphomes T
périphériques(2% des LNH)

tableau clinique particulier

pronostic sombre

Difficulté du diagnostic histologique arguments

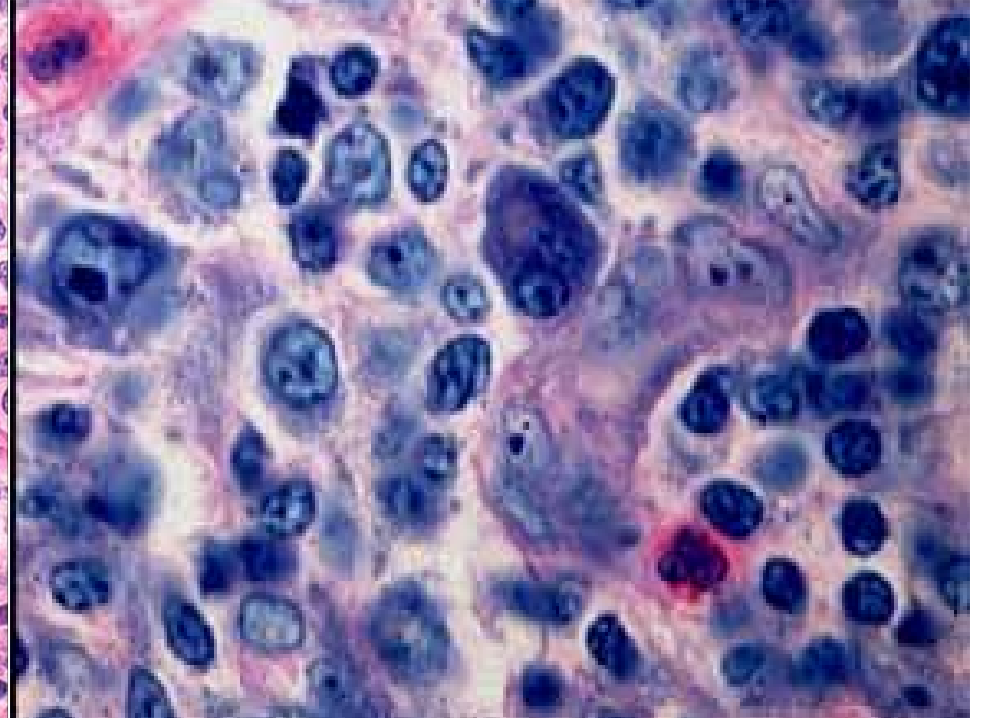
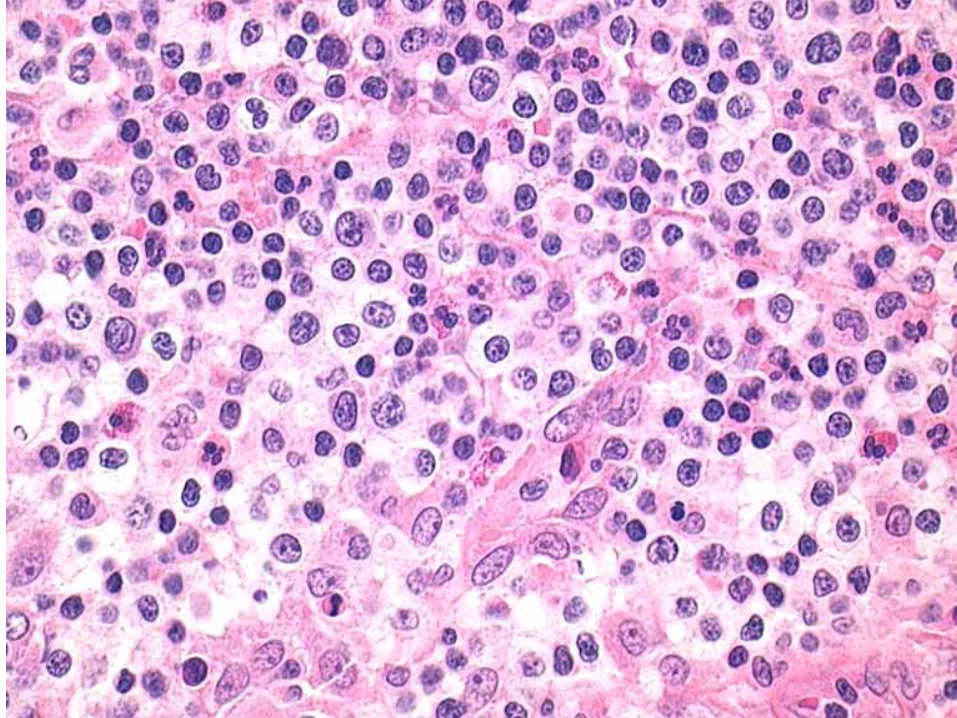
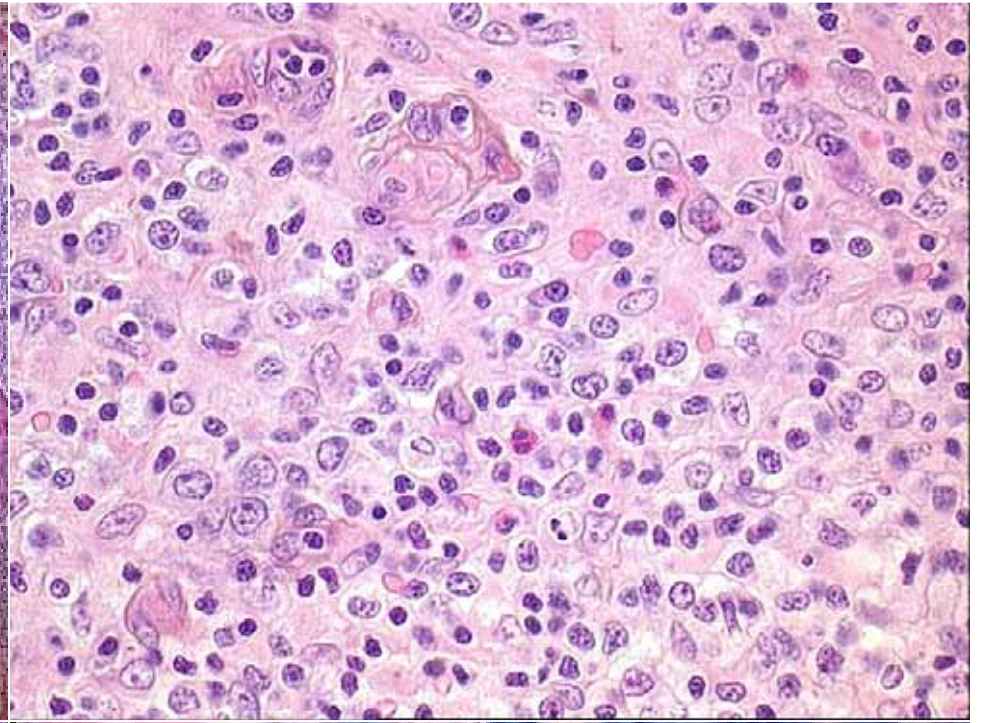
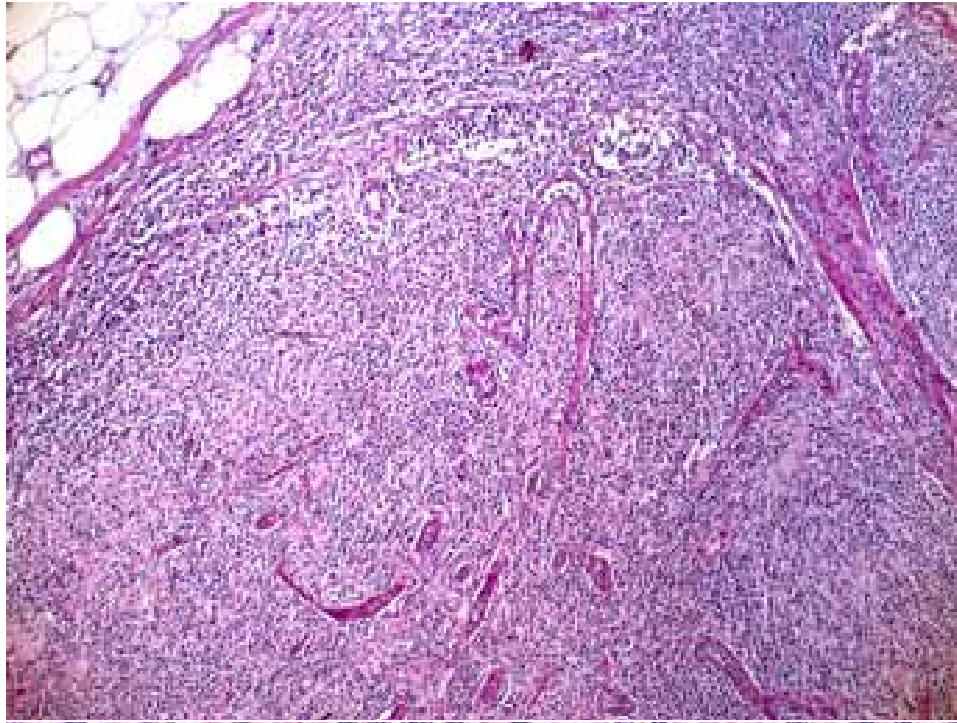
immuno-morphologiques et moléculaires+++

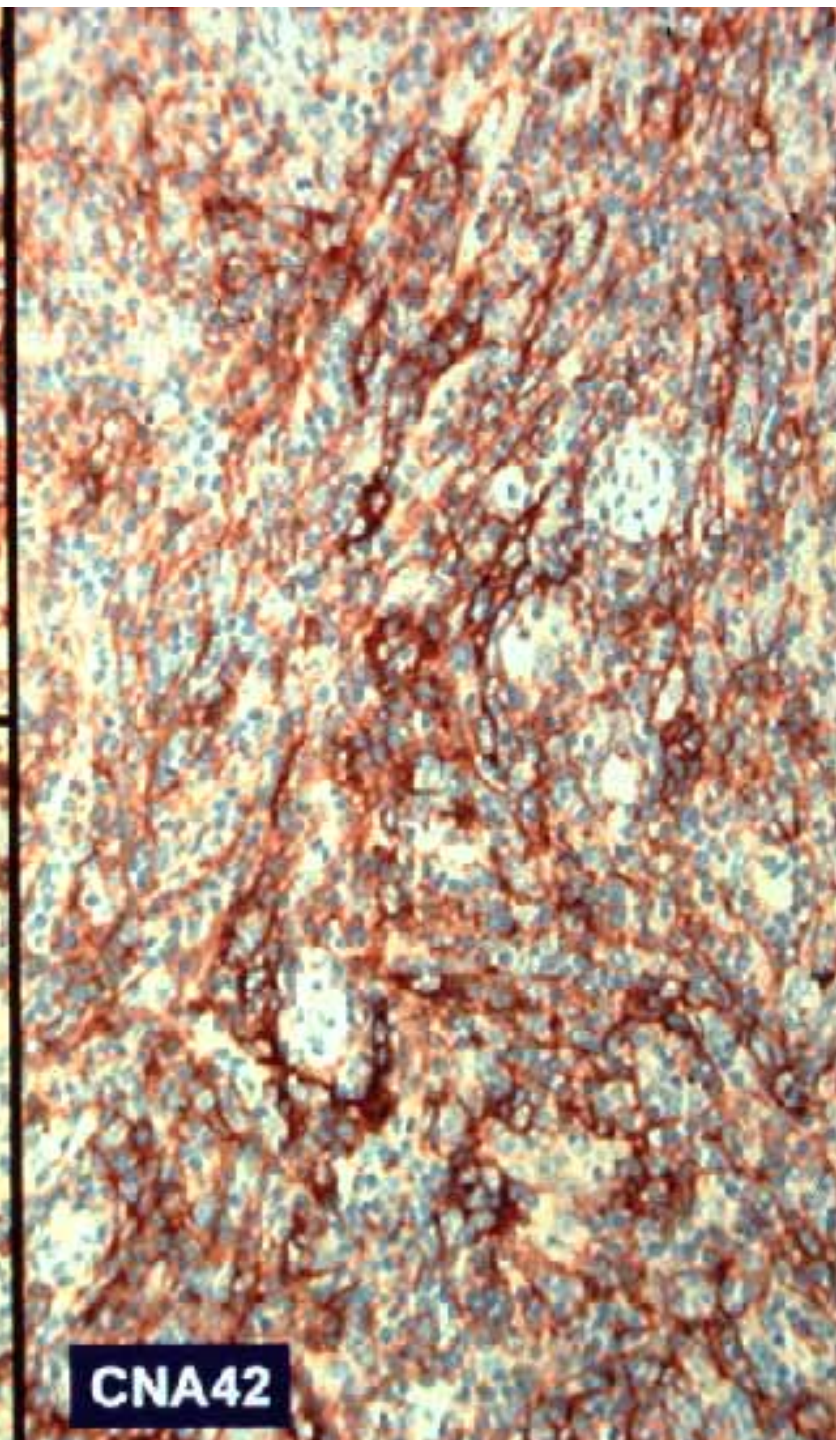
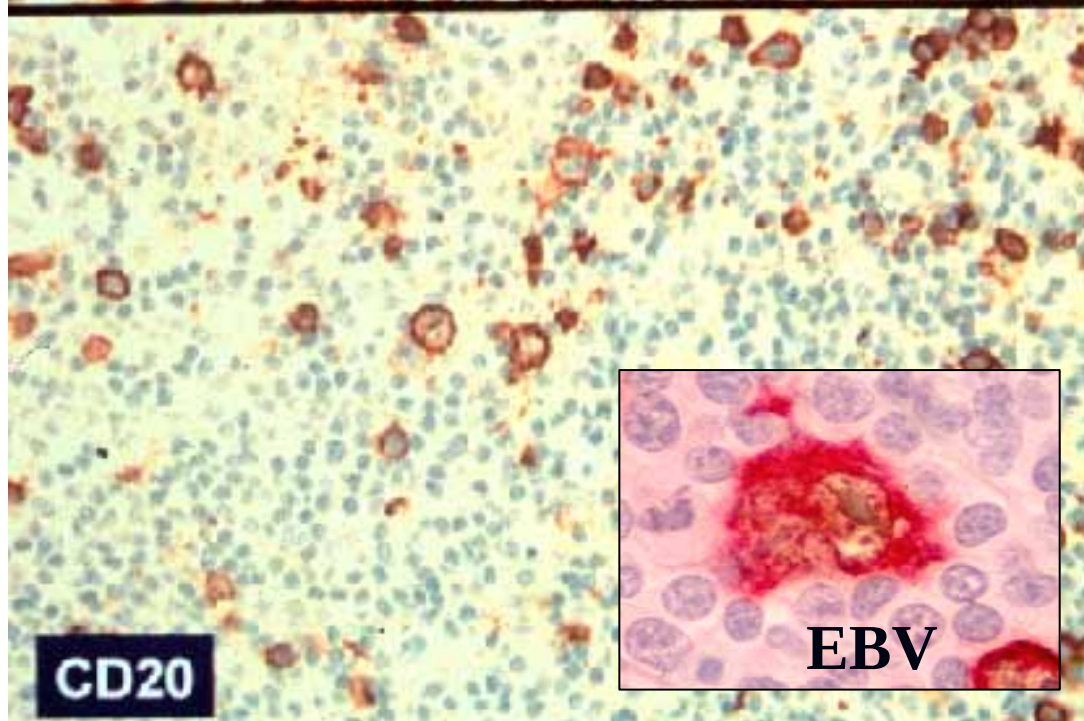
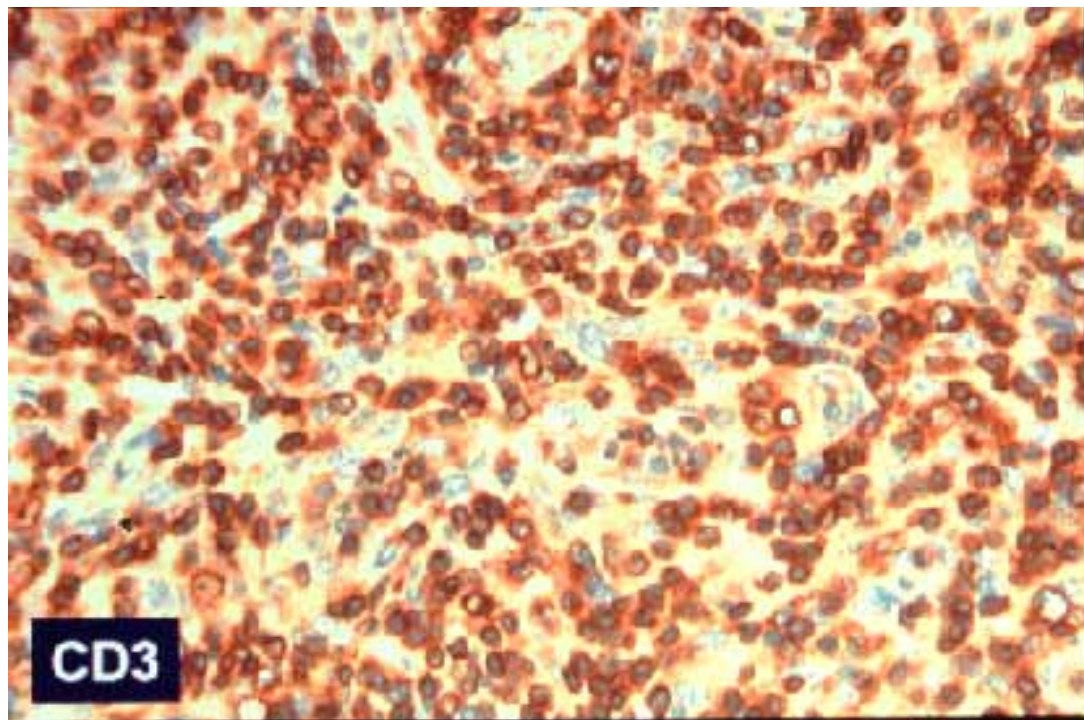
Aspects histologiques

■ 3 patterns:

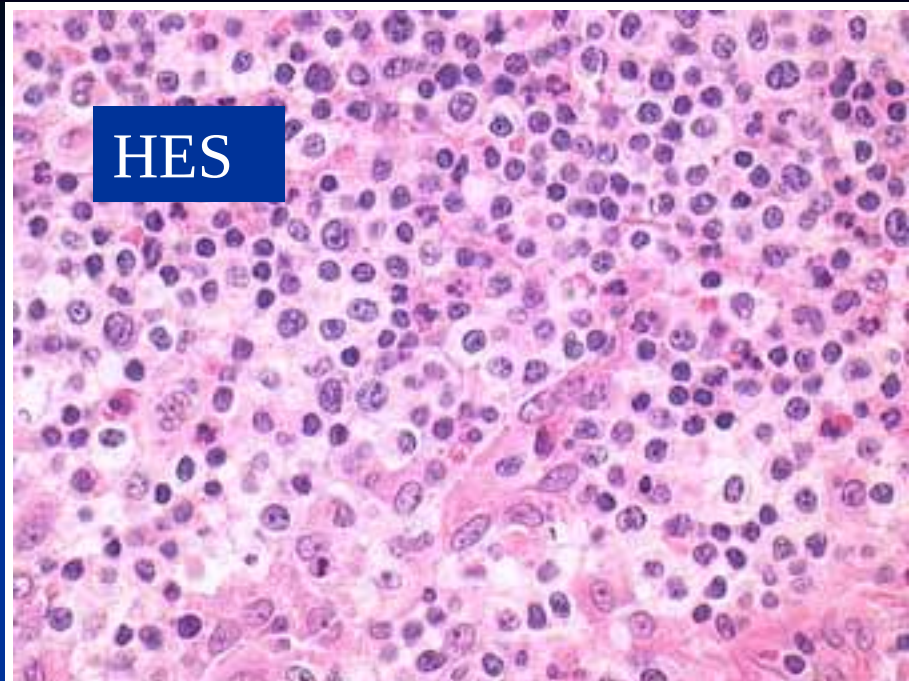
- pattern 1: hyperplasie folliculaire(difficile++)
- pattern 2: follicules déplétés avec FDC concentrique
- pattern 3: effacement complet de l'architecture avec prolifération irrégulière du FDC

Attygalle et al, Br J Haematol 2003, 121,681-691

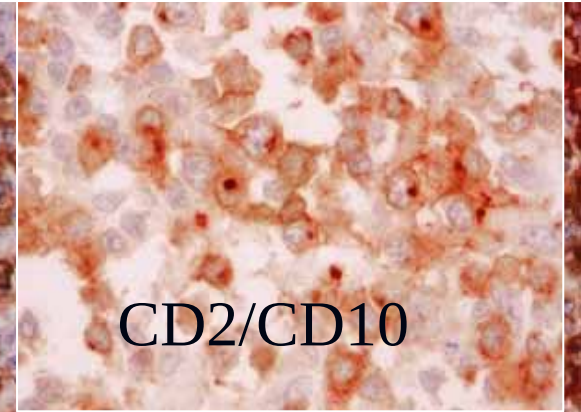




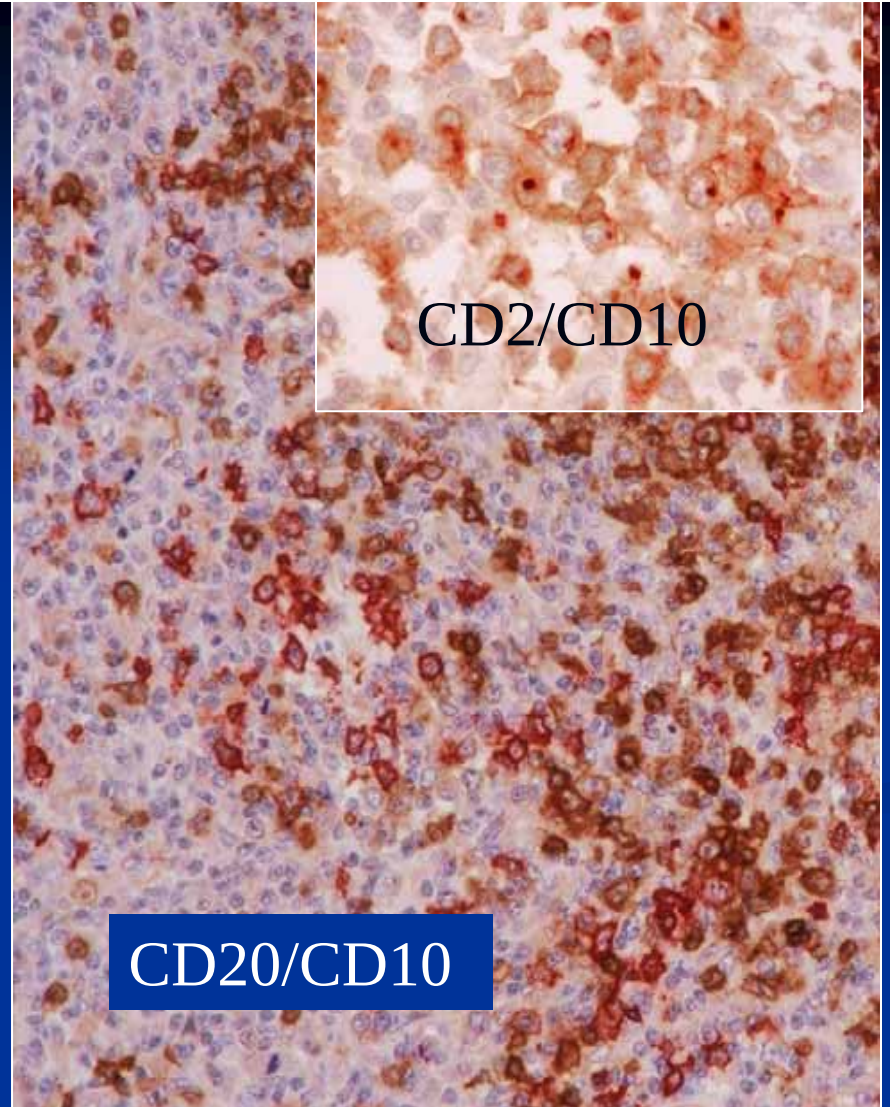
HES



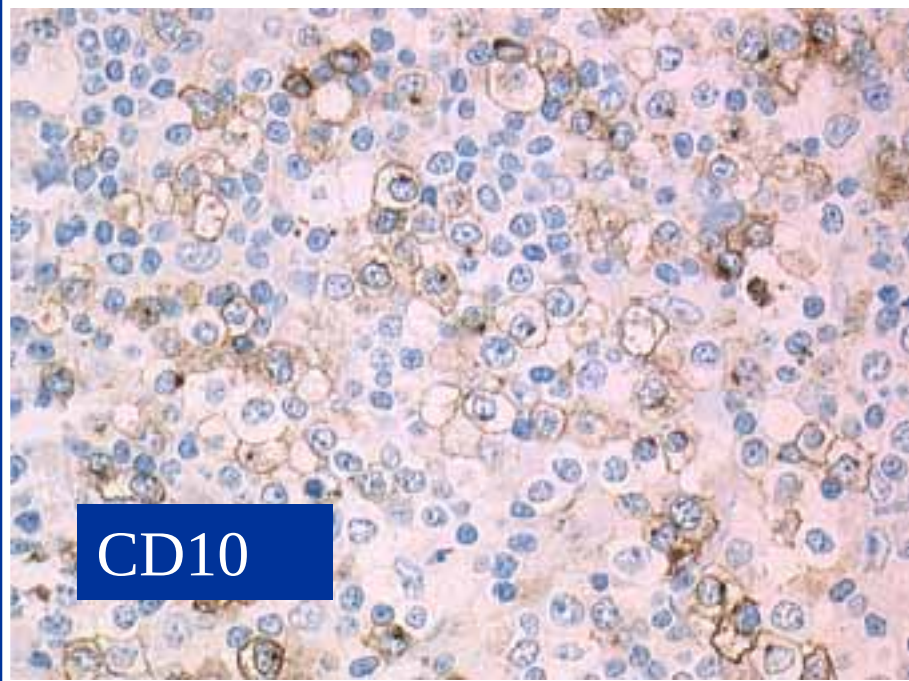
CD2/CD10



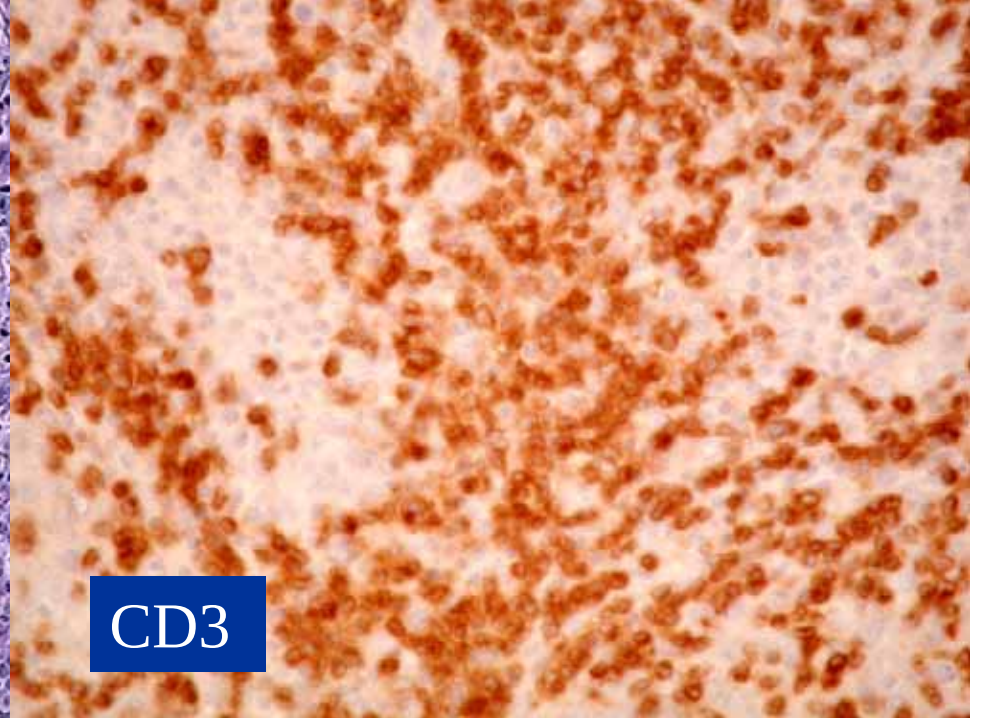
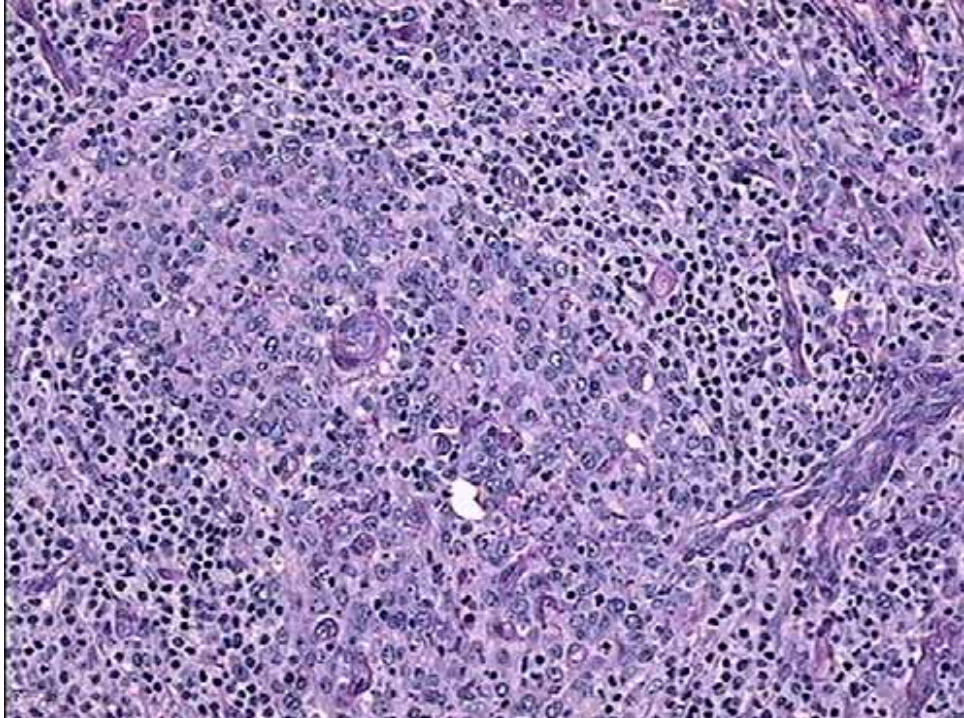
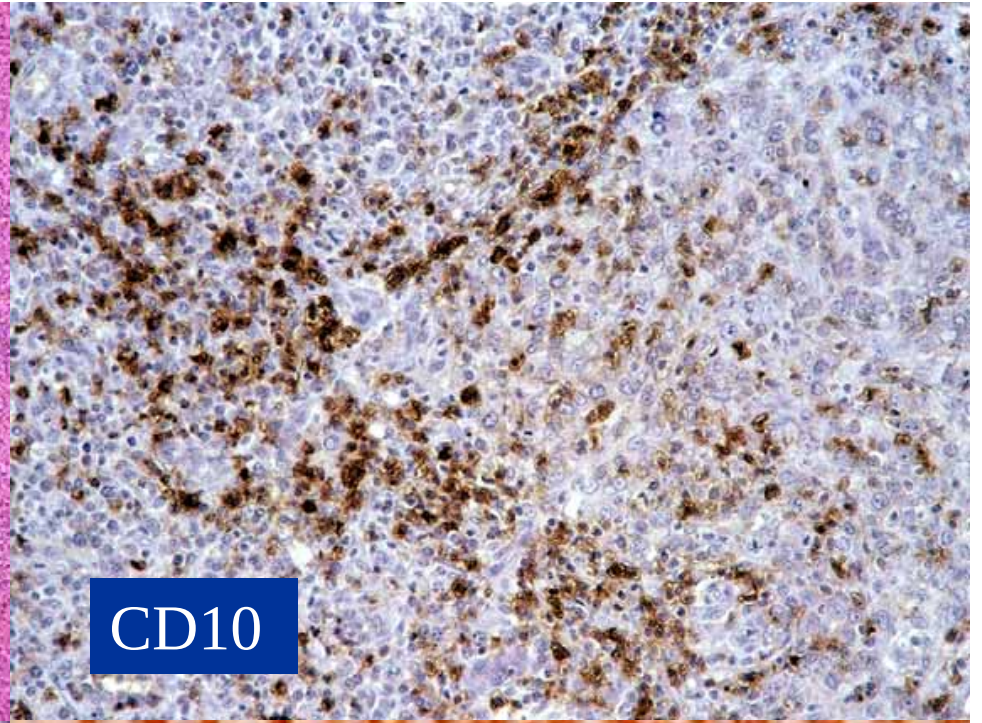
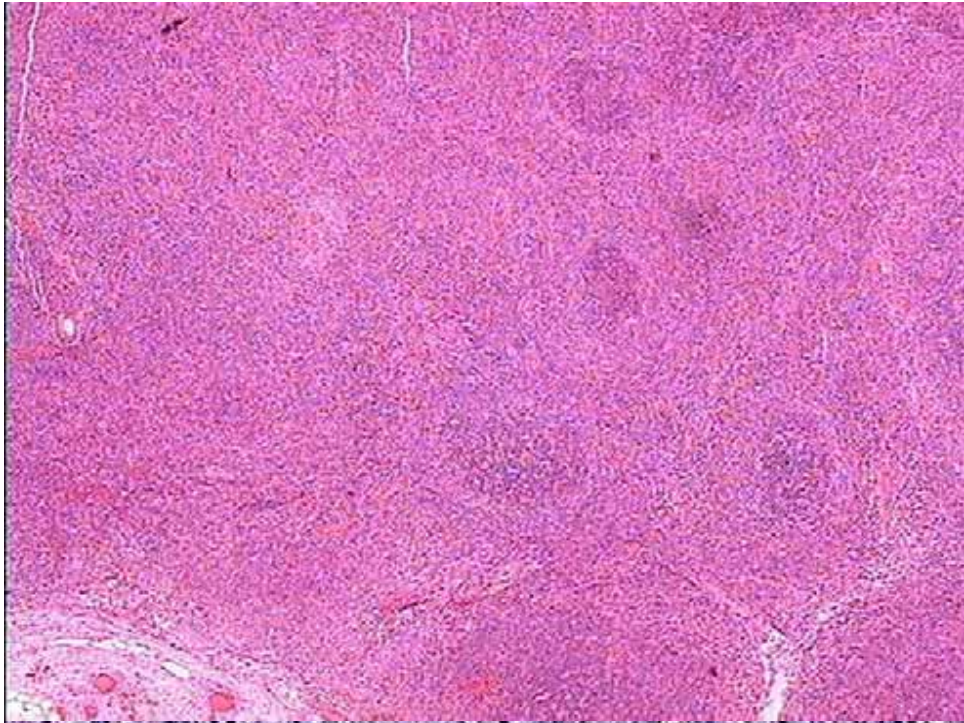
CD20/CD10



CD10



The majority (#75%) of AITL
express CD10



Cellule d 'origine

Cellule T du centre germinatif normal

CD4+, coexprimant CD10+, Bcl6+

Attygalle et al, Br J Haematol 2003, 121,681-691

**Benign (follicular)
CD10+ T cells
In reactive lymph nodes**

**Normal cell counterpart
of angioimmunoblastic
Lymphoma ?**

*Cook et al. Modern Pathol, 2003
Personal observation*

