



**CHU
NANTES**

Syndromes lymphoprolifératifs T : diagnostic
cytologique et caractéristiques

immunophénotypiques

Journées du collège d'hématologie des hôpitaux

8 décembre 2025

Dr Camille DEBORD



Syndromes lymphoprolifératifs et lymphomes T et NK : classification OMS

5. T-cell and NK-cell lymphoid proliferations and lymphomas

T-cell and NK-cell lymphoid proliferations and lymphomas: Introduction

Tumour-like lesions with T-cell predominance

Kikuchi-Fujimoto disease
Autoimmune lymphoproliferative syndrome
Indolent T-lymphoblastic proliferation

Precursor T-cell neoplasms

T-lymphoblastic leukaemia/lymphoma
T-lymphoblastic leukaemia/lymphoma NOS
Early T-precursor lymphoblastic leukaemia/lymphoma

Mature T-cell and NK-cell neoplasms

Mature T-cell and NK-cell leukaemias
Mature T-cell and NK-cell leukaemias: Introduction
T-prolymphocytic leukaemia
T-large granular lymphocytic leukaemia
NK-large granular lymphocytic leukaemia
Adult T-cell leukaemia/lymphoma
Sézary syndrome
Aggressive NK-cell leukaemia

Primary cutaneous T-cell lymphoid proliferations and lymphomas

Introduction to primary cutaneous T-cell neoplasms
Primary cutaneous CD4-positive small or medium T-cell lymphoproliferative disorder
Primary cutaneous acral CD8-positive T-cell lymphoproliferative disorder
Mycosis fungoides
Primary cutaneous CD30-positive T-cell lymphoproliferative disorder: Lymphomatoid papulosis
Primary cutaneous CD30-positive T-cell lymphoproliferative disorder: Primary cutaneous anaplastic large cell lymphoma
Subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma
Primary cutaneous gamma-delta T-cell lymphoma
Primary cutaneous CD8-positive aggressive epidermotropic cytotoxic T-cell lymphoma
Primary cutaneous peripheral T-cell lymphoma NOS

Intestinal T-cell and NK-cell lymphoid proliferations and lymphomas

Intestinal T-cell and NK-cell lymphoid proliferations and lymphomas: Introduction
Indolent T-cell lymphoma of the gastrointestinal tract
Indolent NK-cell lymphoproliferative disorder of the gastrointestinal tract
Enteropathy-associated T-cell lymphoma
Monomorphic epitheliotropic intestinal T-cell lymphoma
Intestinal T-cell lymphoma NOS

Hepatosplenic T-cell lymphoma

Hepatosplenic T-cell lymphoma

Anaplastic large cell lymphoma

Anaplastic large cell lymphoma: Introduction
ALK-positive anaplastic large cell lymphoma
ALK-negative anaplastic large cell lymphoma
Breast implant-associated anaplastic large cell lymphoma

Nodal T follicular helper cell lymphoma

Nodal T follicular helper cell lymphoma: Introduction
Nodal T follicular helper cell lymphoma, angioimmunoblastic type
Nodal T follicular helper cell lymphoma, follicular type
Nodal T follicular helper cell lymphoma NOS

Other peripheral T-cell lymphomas

Peripheral T-cell lymphoma NOS

EBV-positive T-cell and NK-cell lymphomas

EBV-positive nodal T- and NK-cell lymphoma
Extranodal NK/T-cell lymphoma

EBV-positive T-cell and NK-cell lymphoid proliferations and lymphomas of childhood

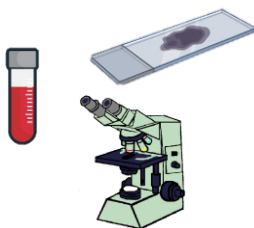
EBV-positive T-cell and NK-cell lymphoid proliferations and lymphomas of childhood: Introduction
Severe mosquito bite allergy
Hydroa vacciniforme lymphoproliferative disorder
Systemic chronic active EBV disease
Systemic EBV-positive T-cell lymphoma of childhood

Syndromes lymphoprolifératifs T : généralités

Cytologie :

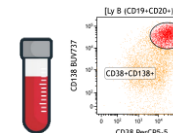
Présentation très hétérogène sur la NFS :

- lymphopénie → hyperlymphocytose majeure
- lymphocytes très dystrophiques → sans particularités



Cytométrie en flux :

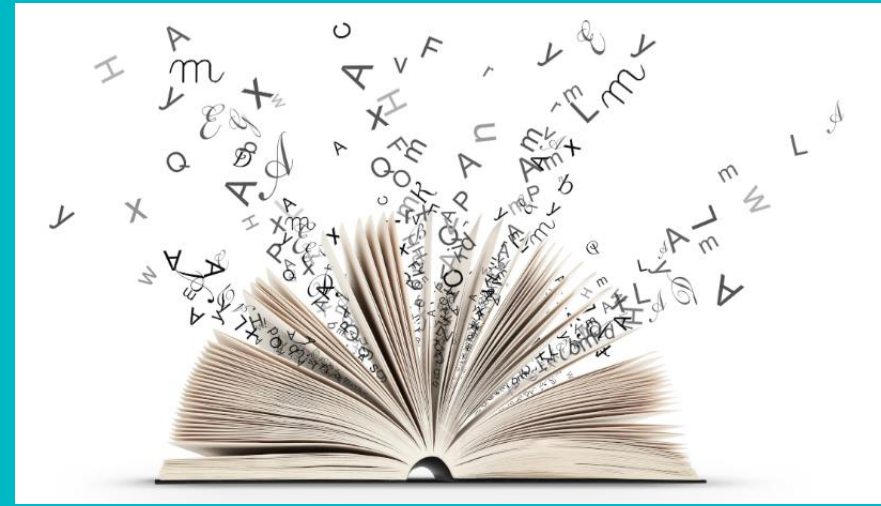
Avant 2020 : recherche d'aberrations phénotypiques :



- « trou immunophénotypique » : perte ou diminution d'un marqueur pan-T (CD2, CD3, CD5, CD7)
- À l'inverse, possibilité d'une augmentation de l'expression d'un marqueur pan-T
- Double positivité CD4+ CD8+ ?
- Doubles négatifs CD4- CD8- si >15% des lymphocytes ?
- Marqueurs typiquement exprimés dans certains SLP-T (CD25, CD10, CD52)
- Population très prédominante ? Mais toujours à confronter à la lymphocytose

Depuis 2020 : apport du TRBC (T-cell Receptor β -chain Constant domain)

Bibliographie



Targeting the T cell receptor β -chain constant region for immunotherapy of T cell malignancies

Paul M Maciocia¹, Patrycja A Wawrzyniecka¹, Brian Philip¹, Ida Ricciardelli², Ayse U Akarca¹, Shimobi C Onuoha³, Mateusz Legut⁴, David K Cole⁴, Andrew K Sewell⁴, Giuseppe Gritti⁵, Joan Somja⁶, Miguel A Piris⁷, Karl S Peggs¹, David C Linch¹, Teresa Marafioti¹ & Martin A Pule^{1,3}

Mature T cell cancers are typically aggressive, treatment resistant and associated with poor prognosis. Clinical application of immunotherapeutic approaches has been limited by a lack of target antigens that discriminate malignant from healthy (normal) T cells. Unlike B cell depletion, pan-T cell aplasia is prohibitively toxic. We report a new targeting strategy based on the mutually exclusive expression of T cell receptor β -chain constant domains 1 and 2 (TRBC1 and TRBC2). We identify an antibody with unique TRBC1 specificity and use it to demonstrate that normal and virus-specific T cell populations contain both TRBC1⁺ and TRBC2⁺ compartments, whereas malignancies are restricted to only one. As proof of concept for anti-TRBC immunotherapy, we developed anti-TRBC1 chimeric antigen receptor (CAR) T cells, which recognized and killed normal and malignant TRBC1⁺, but not TRBC2⁺, T cells *in vitro* and in a disseminated mouse model of leukemia. Unlike nonselective approaches targeting the entire T cell population, TRBC-targeted immunotherapy could eradicate a T cell malignancy while preserving sufficient normal T cells to maintain cellular immunity.

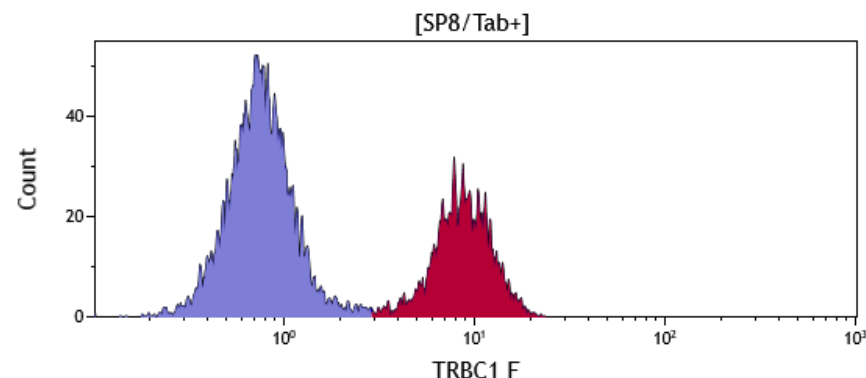
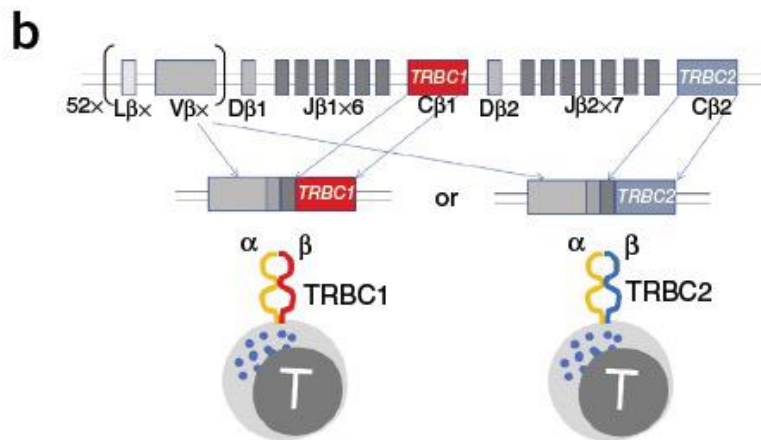
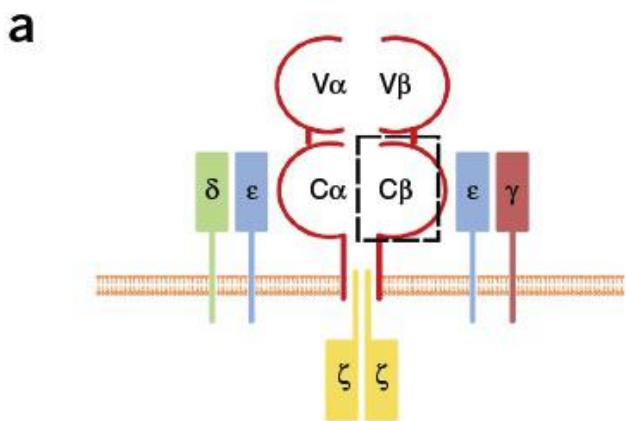



Figure 1 Détection différentielle de TRBC1 et non TRBC2 par l'Ac JOVI-1.

- (a) Structure du complexe TCR-CD3 assemblé à la surface d'un lymphocyte T (la région constante de la chaîne β est encadrée en noir).
 (b) Réarrangement V(D)J impliquant le locus de la chaîne β .



Original Article

Single Antibody Detection of T-Cell Receptor $\alpha\beta$ Clonality by Flow Cytometry Rapidly Identifies Mature T-Cell Neoplasms and Monotypic Small CD8-Positive Subsets of Uncertain Significance

Min Shi, Dragan Jevremovic, Gregory E. Otteson, Michael M. Timm, Horatiu Olteanu,  and Pedro Horna^{*}

Division of Hematopathology, Mayo Clinic, Rochester, Minnesota

102

SHI ET AL.

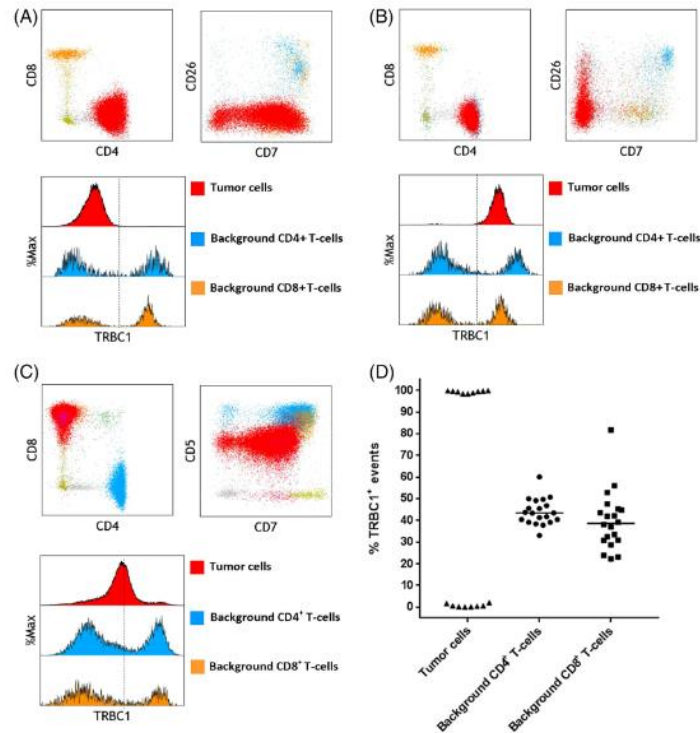


FIG. 1. TRBC1 expression patterns on neoplastic cells and background benign T-cells from patients with mature T-cell malignancies. **(A and B)** Representative flow cytometry plots from two peripheral blood samples with Sezary syndrome, showing an expanded CD4-positive T-cell population with aberrant loss of CD7 and/or CD26. Gated neoplastic cells (red) were either entirely negative (A) or homogeneously positive (B) for TRBC1 (monotypic), while benign background CD4-positive (blue) and CD8-positive (orange) T-cells showed discrete TRBC1-positive and TRBC1-negative subsets (polytypic). **(C)** Peripheral blood involvement by T-cell large granular lymphocytic leukemia, showing an expanded CD8-positive T-cell population with aberrant dim expression of CD5 and CD7. Gated neoplastic cells (red) were homogeneously dim positive for TRBC1 (monotypic), while benign background CD4 (blue) and CD8-positive (orange) T-cells showed distinct TRBC1-negative and TRBC1-positive subsets (polytypic). **(D)** Percentage of TRBC1-positive events on neoplastic cells and background benign CD4-positive and CD8-positive T-cells from 20 patients with involvement by T-cell malignancy. Neoplastic populations with dim/intermediate expression of TRBC1 (three cases) were excluded from this analysis. Lines depict mean percentages for each group.

20 lymphomes T périphériques

Fenêtrage selon l'anomalie phénotypique








- 17/20 cas : <3% ou >97% de cellules TRBC1+ parmi les CD4 ou les CD8
- 3/20 cas : TRBC1 faible (C)
- Cellules normales résiduelles : 22-82% de TRBC1+ (moyenne 42%)

Seuils : >85% ou <15% → sensibilité de 100% pour des envahissements >32%

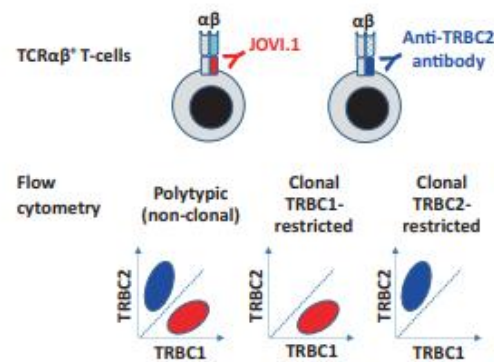


2024 : TRBC2

Dual T-cell constant β chain (TRBC)1 and TRBC2 staining for the identification of T-cell neoplasms by flow cytometry

Pedro Horna¹ , Matthew J. Weybright¹ , Mathieu Ferrari² , Dennis Junghertz³, YaYi Peng³, Zulaikha Akbar², F. Tudor Ilca², Gregory E. Otteson¹, Jansen N. Seheult¹, Janosch Ortmann⁴ , Min Shi¹ , Paul M. Maciocia⁵ , Marco Herling³, Martin A. Pule^{2,5} and Horatiu Olteanu¹ 

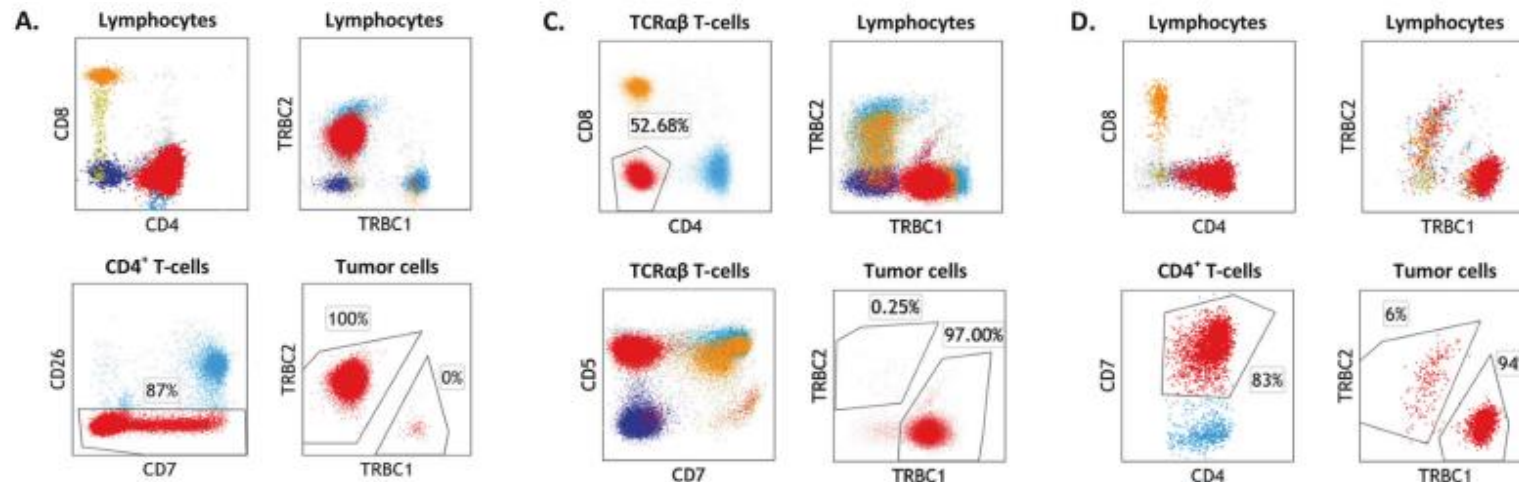
© The Author(s) 2024



39 donneurs sains / 57 lymphomes T /
102 diagnostics ≠ tiels

Seuils : >85% ou <15%

L'ajout de TRBC2 permet de
résoudre des artéfacts liés à
l'utilisation seule de TRBC1



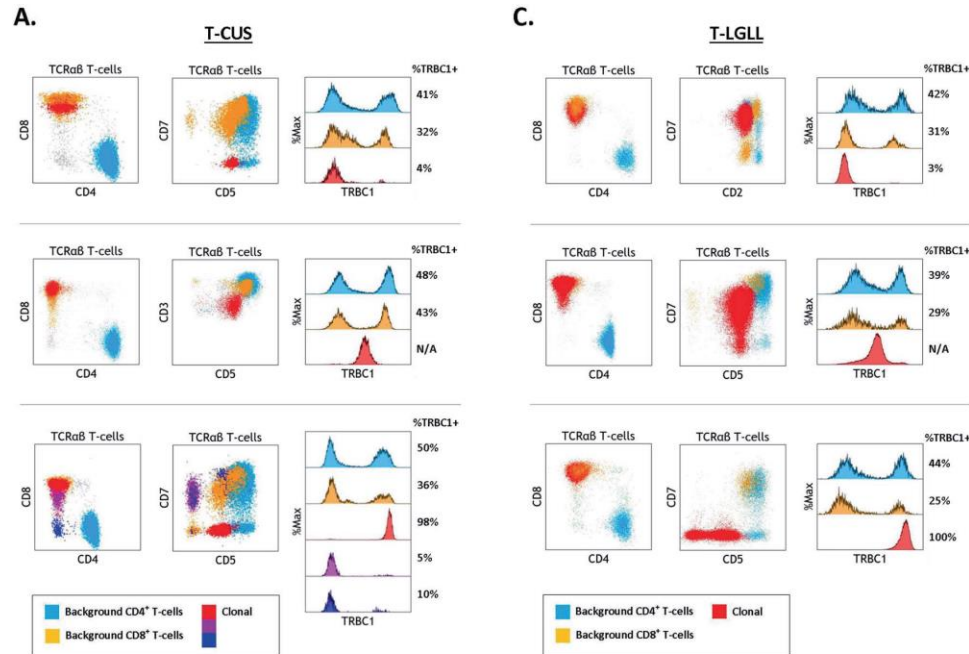
A. Syndrome de Sézary (sang)

C. Lymphome T cutané, NOS
(biopsie inguinale)

D. Lymphome T CD4
périphérique (biopsie cervicale)

Facile alors ? Oui mais...

→ T-CUS = T-cell clones of uncertain significance



Modern Pathology (2020) 33:2046–2057
<https://doi.org/10.1038/s41379-020-0568-2>



ARTICLE



T-cell clones of uncertain significance are highly prevalent and show close resemblance to T-cell large granular lymphocytic leukemia. Implications for laboratory diagnostics

Min Shi¹ · Horatiu Olteanu¹ · Dragan Jevremovic¹ · Rong He¹ · David Viswanatha¹ · Heidi Corley¹ · Pedro Horna¹

Received: 2 March 2020 / Revised: 29 April 2020 / Accepted: 29 April 2020 / Published online: 13 May 2020
 © The Author(s), under exclusive licence to United States & Canadian Academy of Pathology 2020

Fig. 2 T-cell clones of uncertain significance (T-CUS) are frequently detected by flow cytometry on patients with no evidence of T-cell neoplasia. a Peripheral blood flow cytometry plots from three patients with T-CUS: A 58-year-old man with a history of hypertrophic cardiomyopathy presenting with diarrhea, dysuria, and pruritus (top); a 57-year-old female with acute hypersensitivity reaction to Lamotrigine (middle); and a 73-year-old male with newly diagnosed inclusion body myositis and no cytopenias or lymphocytosis (bottom). The red events correspond to CD8-positive T-CUS that are homogeneously negative (top), dim (middle), or positive (bottom) for TRBC1, accounting for 0.5%, 17%, and 16% of lymphocytes, respectively. The last patient (bottom) also features two additional TRBC1-negative T-CUS, which are CD8-positive (violet) or CD4/CD8 double-negative (blue), and account for 6% and 1.3% of lymphocytes, respectively. Also displayed are background non-clonal

CD4-positive (cyan) and CD8-positive (orange) T-cells, and percentages of TRBC1-positive events for each population adjacent to each histogram. N/A not applicable. **b** Incidence and basic phenotypic features of T-CUS detected in 159 patients with no demonstrable T-cell neoplasia. **c** Three typical cases of T-cell large granular lymphocytic leukemia (T-LGLL) are shown for comparison, featuring similar clonal CD8-positive T-cell populations (red events) on bone marrow (top and bottom) or peripheral blood (middle) specimens, which are homogeneously negative (top), dim (middle), or positive (bottom) for TRBC1. **d** Percentages of TRBC1-positive events on CD4-positive and CD8-positive T-cells from 24 healthy donors; and on gated clonal T-cell populations from patients with T-CUS and patients with T-LGLL. Dotted lines depict previously established thresholds for T-cell clonality. TRBC1-dim clonal T-cell populations are not shown.

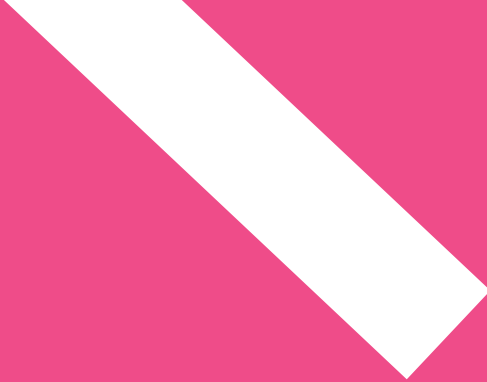
T-CUS = T-cell clones of uncertain significance

Caractéristiques immunophénotypiques proches des lymphocytes T cytotoxiques chez 26% des patients sans diagnostic de leucémie à LGL T ou d'un autre SLPT et 13% des adultes sains

Clonalité +

Cependant :

- Rareté des populations CD4+ clonotypiques réactionnelles ou physiologiques
- Populations clonales CD8+ ou CD4+CD8+ à interpréter au regard de la taille du clone
 - Clones <20% des lymphocytes totaux très prévalents dans les T-CUS sans association particulière avec une autre pathologie
 - Clones <5% des lymphocytes = taille attendue dans expansions clonotypiques physiologiques chez individus sains.



Principaux SLP-T : cytologie, immunophénotypage et cas cliniques

Leucémie prolymphocytaire T

Population lymphoïde T atteignant le sang, la moelle, les ganglions, la rate, le foie et la peau.

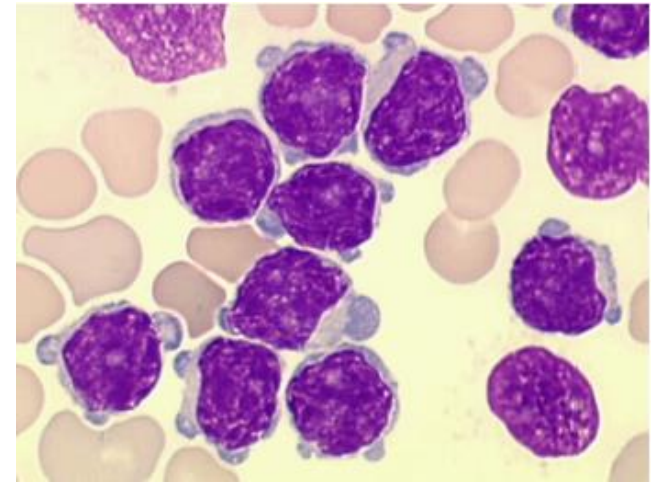
Rare, ~2% des leucémies lymphoïdes de l'adulte

Âge médian : 65 ans

Maladie agressive + + +, rares formes indolentes initialement.

Souvent très hyperleucocytaire, > 100 G/L

Cytologie typique : cellules de taille petite à moyenne, au noyau souvent irrégulier, au nucléole proéminent, au cytoplasme basophile, présentant des blebs. Absence de granulations cytoplasmiques.



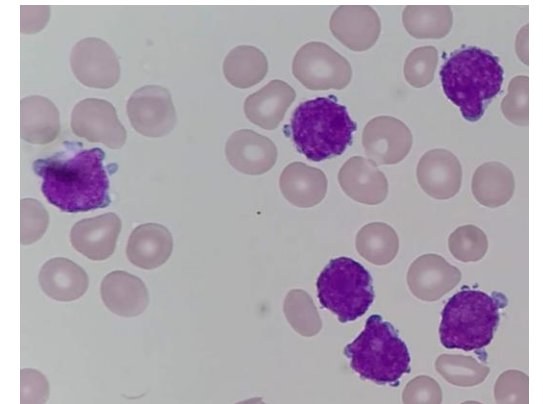
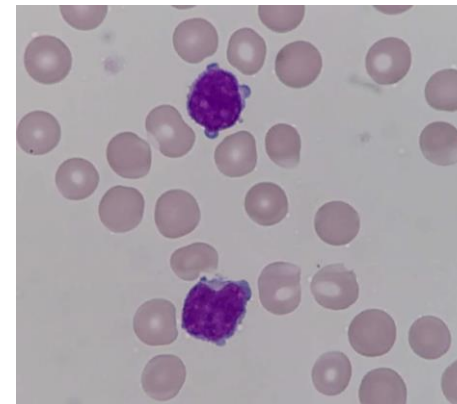
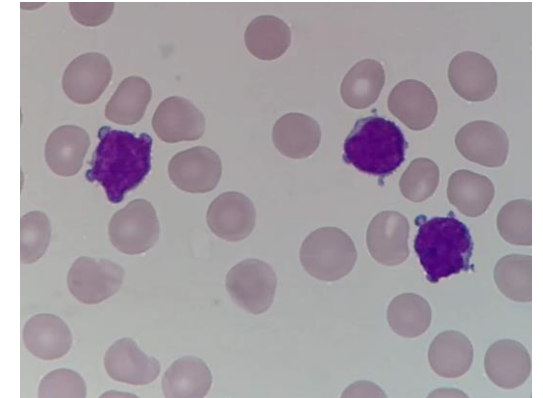
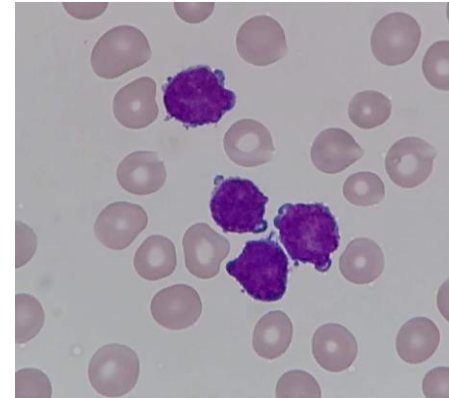
M. MAL Mi, 72 ans

Consultation d'hématologie en 2017 :
hyperlymphocytose chronique (entre 5 et 7
G/L) depuis 2014

LEUCOCYTES	' 9,41 x10 ⁹ /L
HEMATIES	
HEMOGLOBINE	' 15,2 g/dl
HEMATOCRITE	' 46,5 %
Volume Globulaire Moyen	' 96,3 fL
Concentration Corpusculaire Moy. en Hb	' 32,7 g/dl
Indice de distribution des GR	' 12,9 %
PLAQUETTES	' 340 x10 ⁹ /L
Volume Plaquettaire Moyen	' 10,3 fL
Réticulocytes	
RETICULOCYTES (Nbre)	
POLY. NEUTROPHILES (Sang)	32,7 %
POLY. NEUTRO. (Sang)	3,08 x10 ⁹ /L
LYMPHOCYTES (Sang)	60,0 %
LYMPHOCYTES (Sang)	(C) 5,65 x10 ⁹ /L
MONOCYTES (Sang)	
MONOCYTES (Sang)	0,59 x10 ⁹ /L
POLY. EOSINOPHILES (Sang)	
POLY. EOSINO. (Sang)	0,06 x10 ⁹ /L
POLY. BASOPHILES (Sang)	0,4 %
POLY. BASO. (Sang)	0,04 x10 ⁹ /L
MYELO+METAMYELO (Sang)	
ERYTHROBLASTES (Sang)	0,0 /100 GB

Progression lente, apparition SMG en 2021,

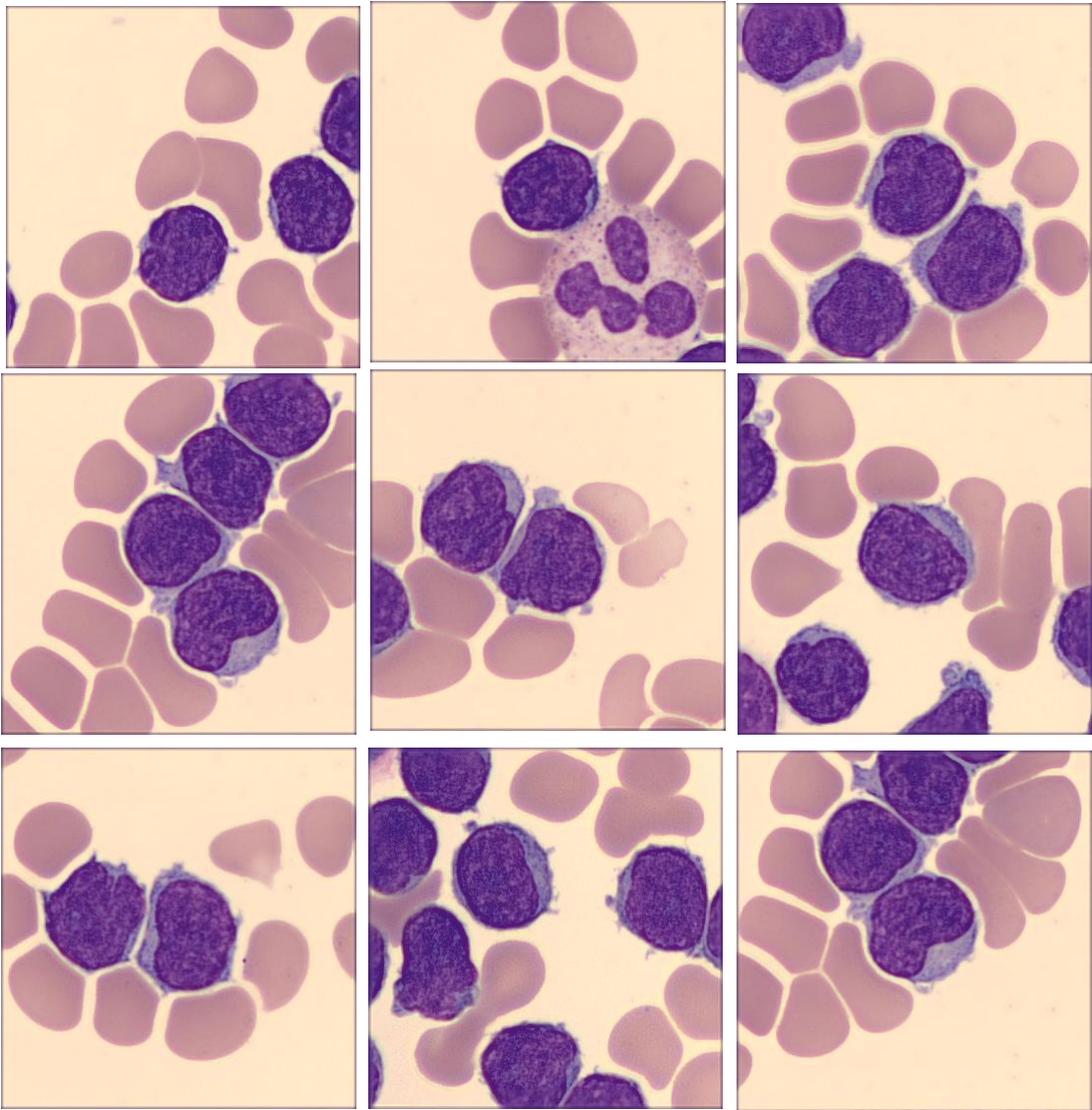
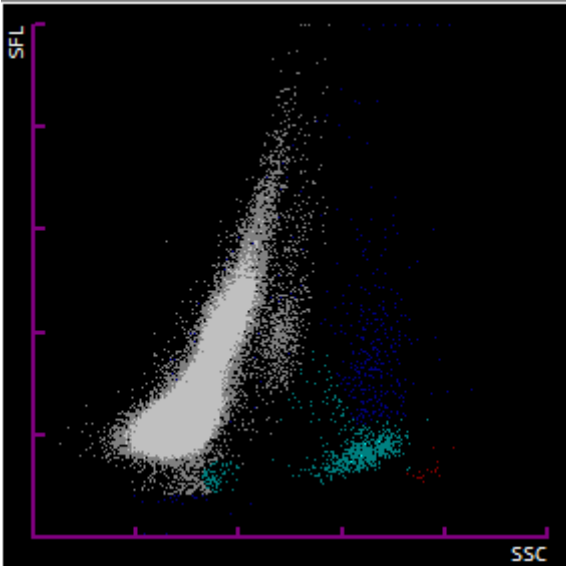
Ly 124 G/L → traitement (CHOP)



M. JAM Ma, 51 ans

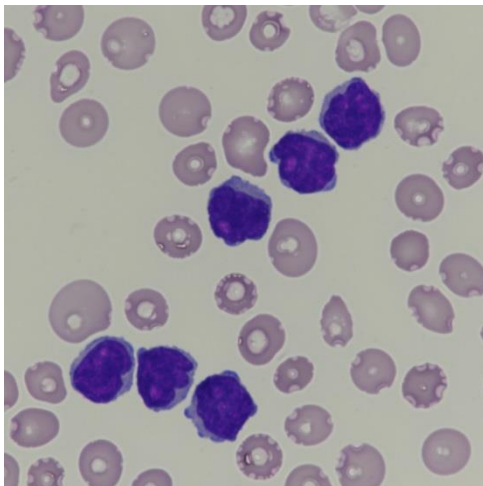
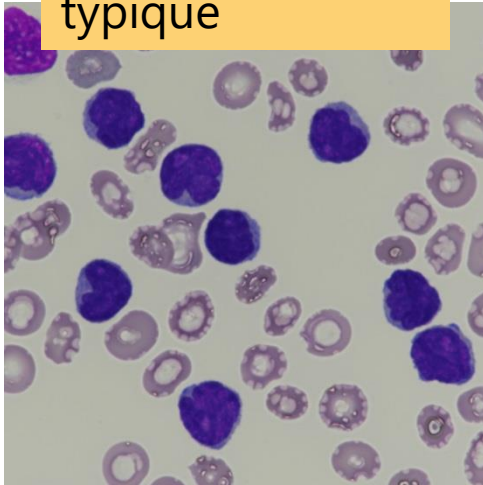
Urgences : anasarque, dyspnée, HSMG

Leucocytes	964.25 Giga/L
Hématies	2.21 Tera/L
Hémoglobine	7.6 g/dL
Hématocrite	24.0 %
VGM	108.6 fL
CCMH	31.7 g/dL
TCMH	34.4 pg
IDR	18.9 %
Plaquettes	46 Giga/L
VPM	8.4 fL
Réticulocytes	27.7 /1000 GR
Soit	61 Giga/L
RET-HE	39.7 pg
Poly. neutrophiles %	2.0 %
Lymphocytes %	97.0 %
Monocytes %	1.0 %
Poly. éosinophiles %	0.0 %
Poly. basophiles %	0.0 %
Poly neutro G/L	19.29 Giga/L
Lymphocytes G/L	935.32 Giga/L
Monocytes G/L	9.64 Giga/L
Poly éosino G/L	0.00 Giga/L
Poly baso G/L	0.00 Giga/L
Erythroblastes	0 %

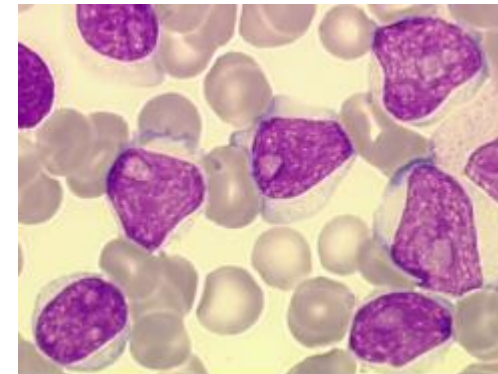
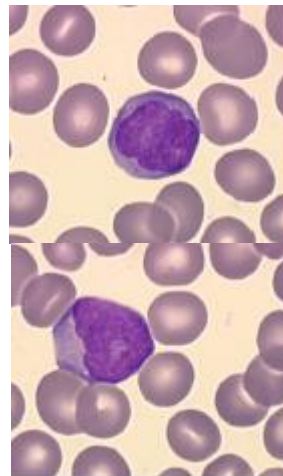
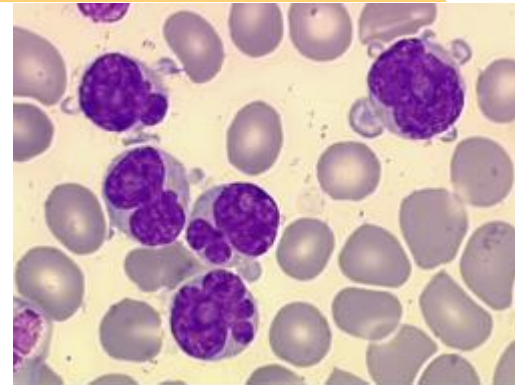


Leucémie prolymphocytaire T

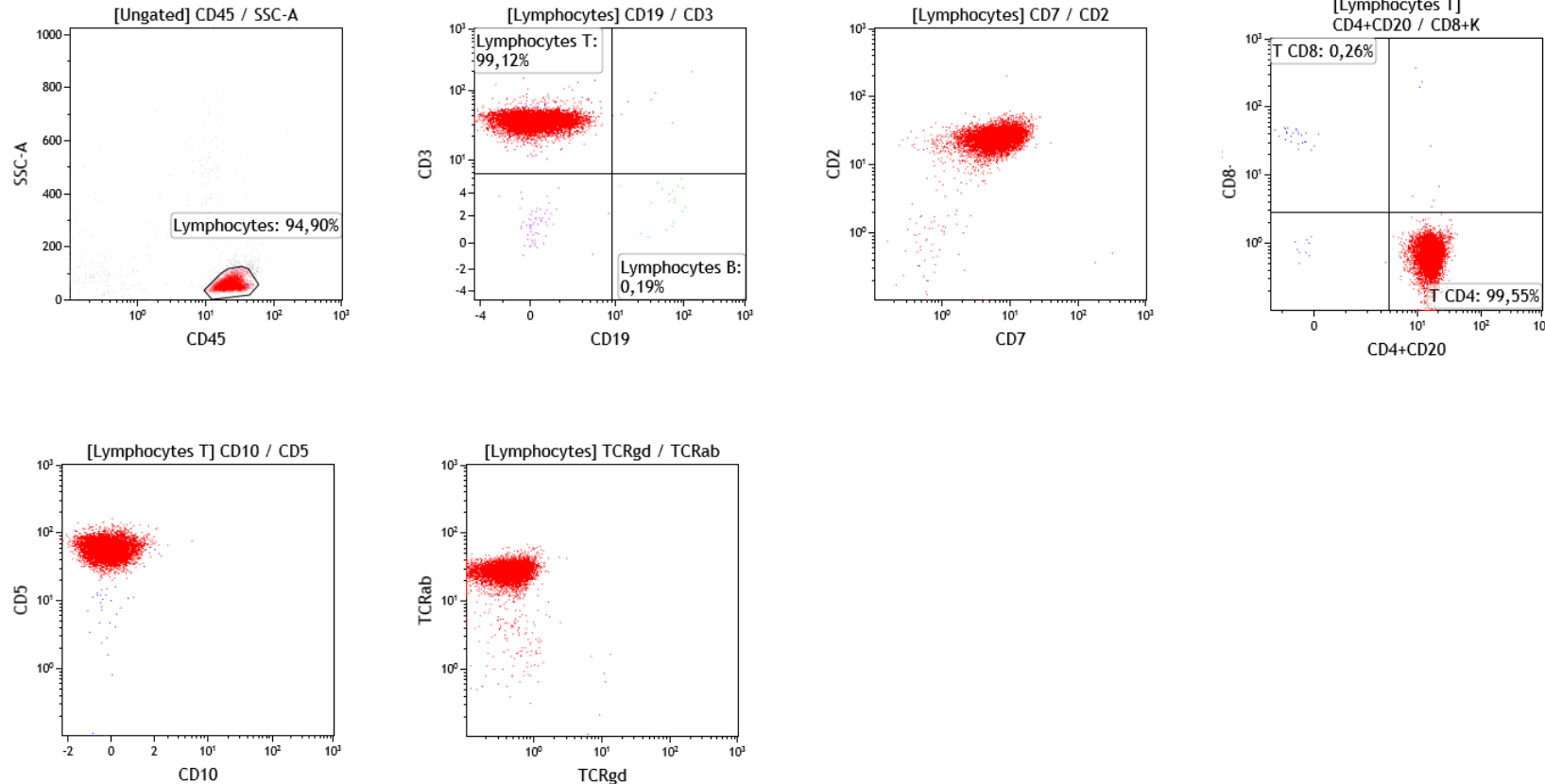
Cytologie
typique



Aspects cytologiques
rares



Leucémie prolymphocytaire T



60% des cas : population lymphoïde **T** CD2+ CD3+ CD5+ CD7+ **CD4+**,
expression du **CD52** (pas disponible dans tous les laboratoires de CMF)
25% des cas CD4+ CD8+ (→ seul SLP T double positif), 15% des cas : CD4- CD8+
Anomalies possibles des marqueurs pan-T

Leucémie à LGL

Syndrome lymphoprolifératif T caractérisé par une augmentation persistante (>6 mois) des lymphocytes à grains , souvent associé à l'autoimmunité

Rare, 2-3% des SLP, évolution indolente le plus souvent

Adultes , âge médian 60 ans

Hémogramme : Neutropénie (50% des cas), anémie (25% des cas)

LGL $\geq 0,5$ G/L, généralement hyperlymphocytose avec LGL 2-20 G/L

Éliminer les activations virales et les lymphocytoses réactionnelles

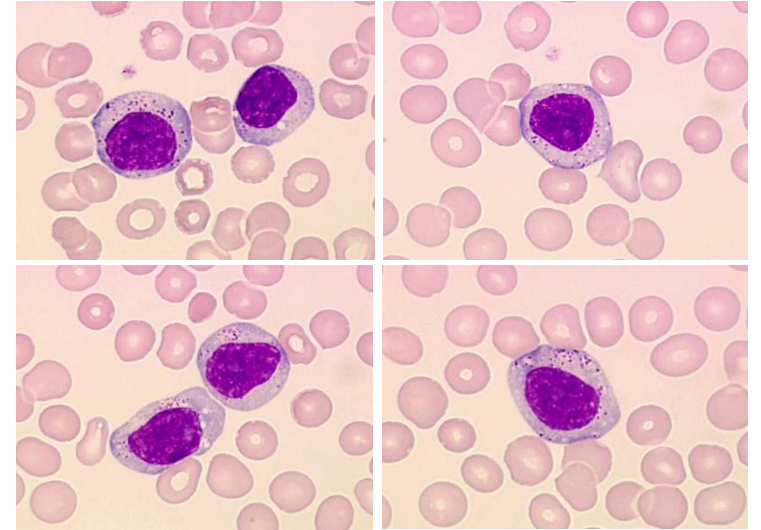
SMG modérée, érythroblastopénie

Cytologie : lymphocytes de taille moyenne, à la chromatine mature, au cytoplasme abondant, clair présentant des granulations

2 types : LGL-T (85% des cas) et LGL-NK (15% des cas)

3 critères OMS essentiels ou 2 critères essentiels + au moins un désirable pour le diagnostic :

- Essentiels : (1) \nearrow LGL (souvent 2 G/L mais parfois + bas) ; (2) population lymphoïde T avec phénotype aberrant ; (3) clonalité T
- Désirables : (1) démonstration d'un infiltrat cytotoxique intrasinusoidal cytotoxique dans la moelle osseuse par IHC ; (2) mutation de STAT3 ou STAT5B.



Leucémie à LGL

LGL- T :

- La majorité des cas : T CD8+ $\alpha\beta$
- Une minorité de cas T CD4+ seul ou CD4+CD8f+
- <10% T $\gamma\delta \rightarrow$ CD57+ CD16+ CD8+/-

Recherche d'anomalie des marqueurs pan-T et de l'expression des marqueurs de cytotoxicité (CD57, CD16, CD56) associé à l'analyse du TRBC

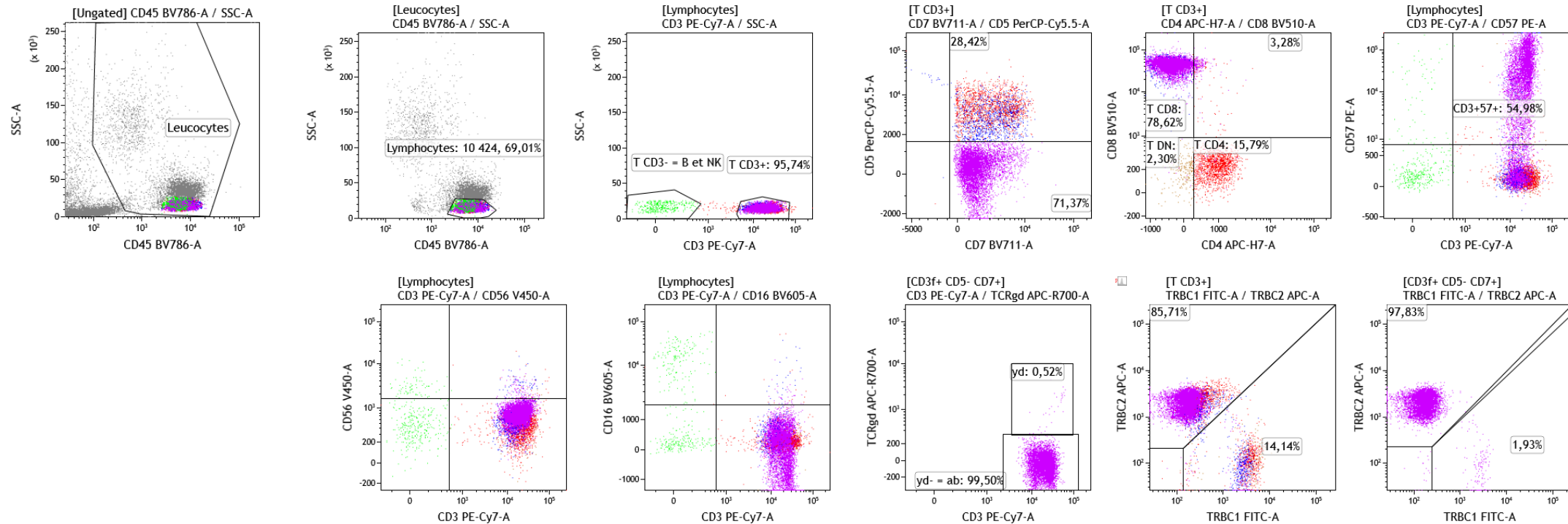
LGL-NK (Pastoret et al, Blood, 2021) :

- Restriction d'expression des récepteurs KIR : perte d'au moins 2 marqueurs KIR parmi CD158a <12% ; CD158b <9% ; NKB1 <4% des lymphocytes NK)
- Expression CD94 ou NKG2A++ sont exprimés dans plus de 77% des cellules NK.

Homme, 82 ans

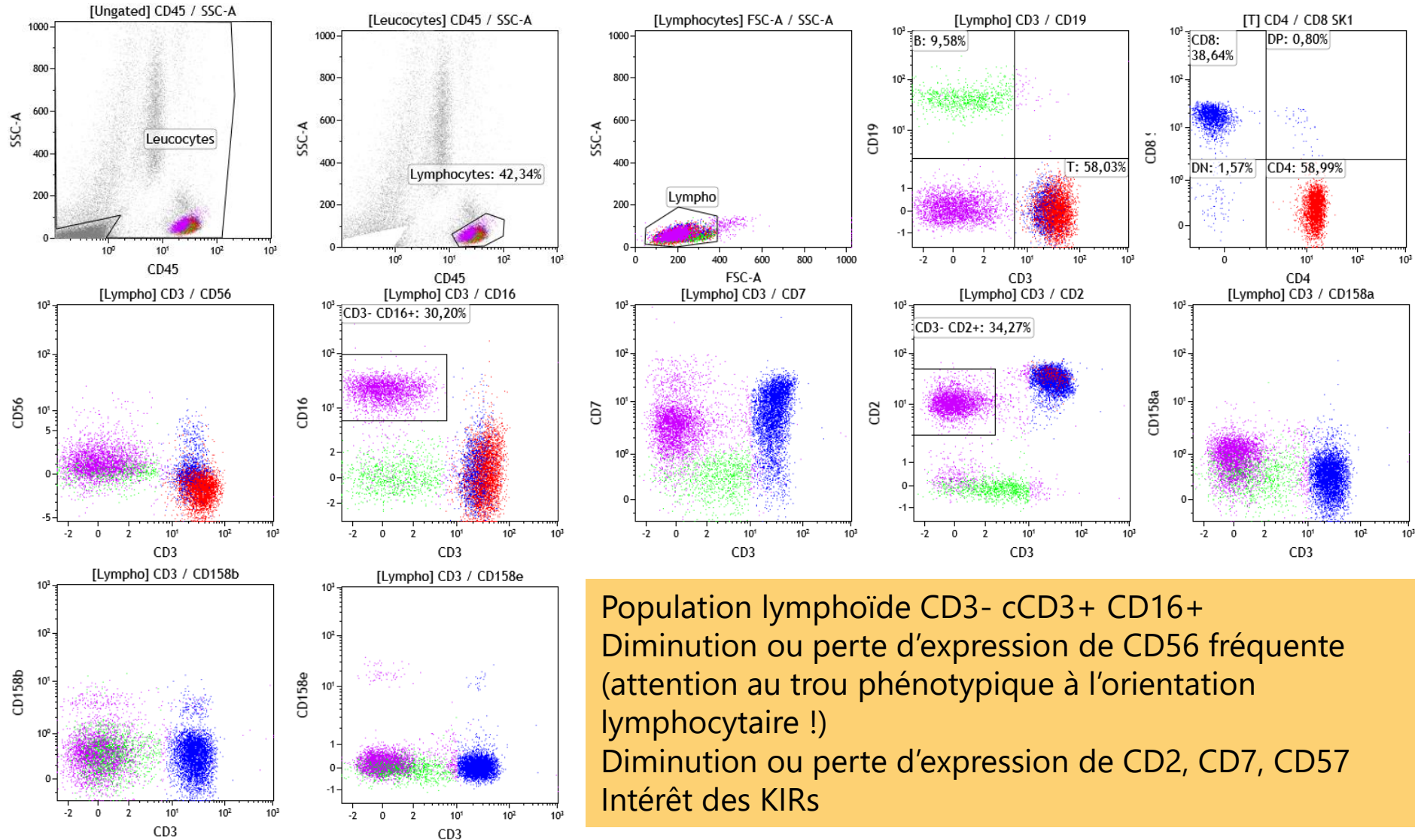
Neutropénie à 200/mm³ + hyperlymphocytose à 6G/L post infectieuse.

LGL = 3 G/L en cytologie



Généralement population lymphoïde T CD2+ CD3+ **CD8+** TCRab+ avec restriction d'expression de TRBC
Expression des marqueurs de cytotoxicité **CD16** et **CD57** dans 80% des cas, expression variable de **CD56**
Diminution ou perte d'expression de CD5 et CD7 fréquente
Plus rarement : T CD4+ ou T CD4- CD8-

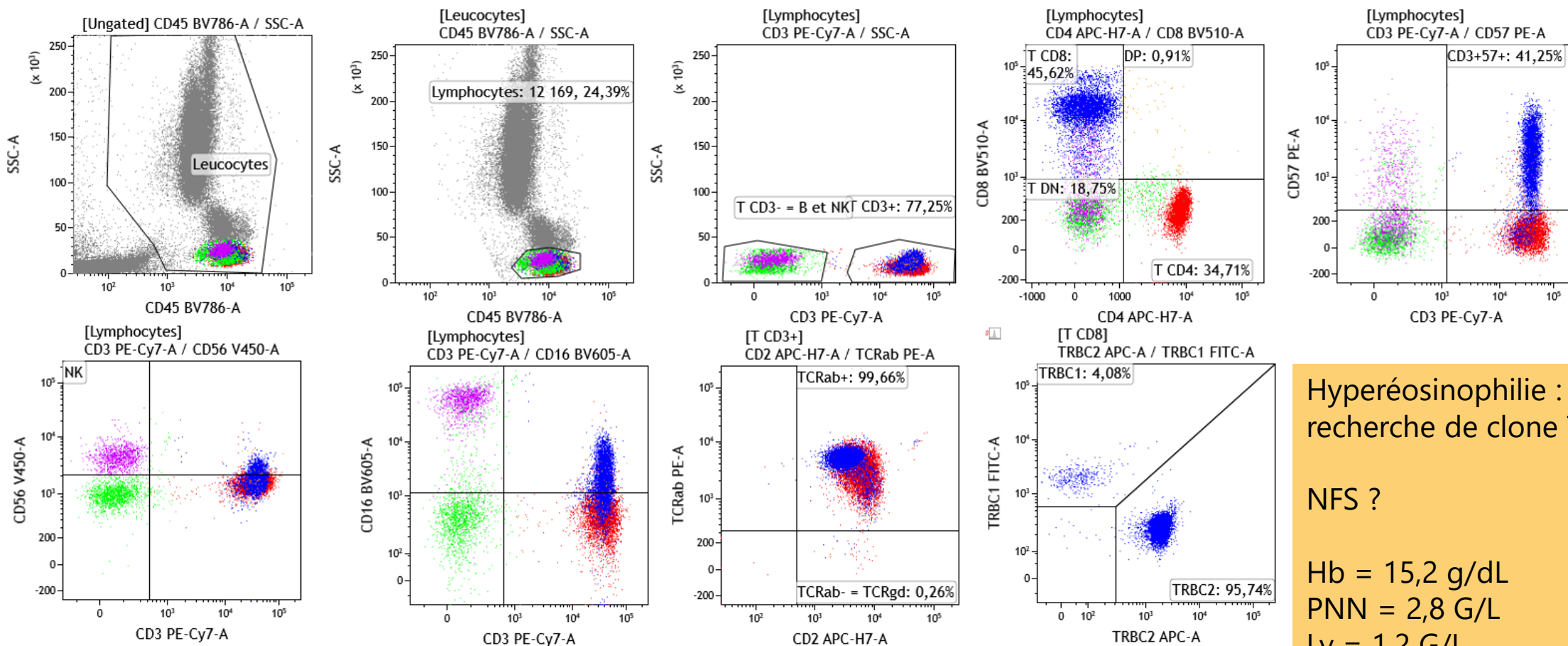
Leucémie à LGL NK



Population lymphoïde CD3- cCD3+ CD16+
 Diminution ou perte d'expression de CD56 fréquente
 (attention au trou phénotypique à l'orientation
 lymphocytaire !)
 Diminution ou perte d'expression de CD2, CD7, CD57
 Intérêt des KIRs

Attention aux T-CUS !

Monotypie du TRBC :
preuve de clonalité,
pas de malignité !



Hyperéosinophilie :
recherche de clone T HES

NFS ?

Hb = 15,2 g/dL
PNN = 2,8 G/L
Ly = 1,2 G/L

Leucémie/lymphome T de l'adulte (ATLL)

Prolifération lymphoïde T liée au virus HTLV1 atteignant les ganglions, le sang, la peau → atteinte systémique, transmission horizontale (contact sexuel, voie sanguine) ou verticale (placentaire rare, allaitement prolongé + + +)

Endémique au Japon, dans les caraïbes, en Afrique centrale

Âge moyen : 58 ans

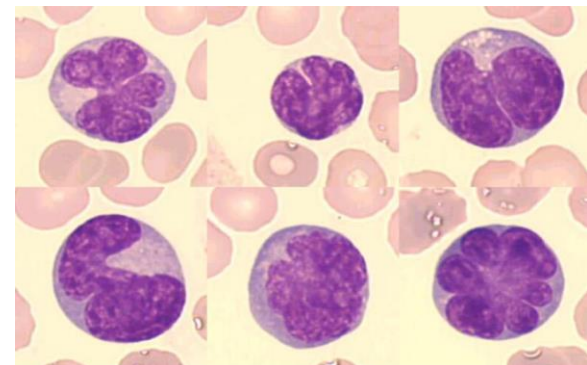
Latence longue avec quatre sous-types cliniques décrits : latent, chronique, lymphomateux et aigu.

Cytologie : lymphocytes de taille moyenne, à la chromatine mature, au noyau très irrégulier en forme de « fleur » ou de « trèfle ».

Immunophénotypage : CD2+ CD3+ CD5+ CD7- CD4+ CD8- CD25+

📌 LDH, hypercalcémie, sérologie HTLV1+

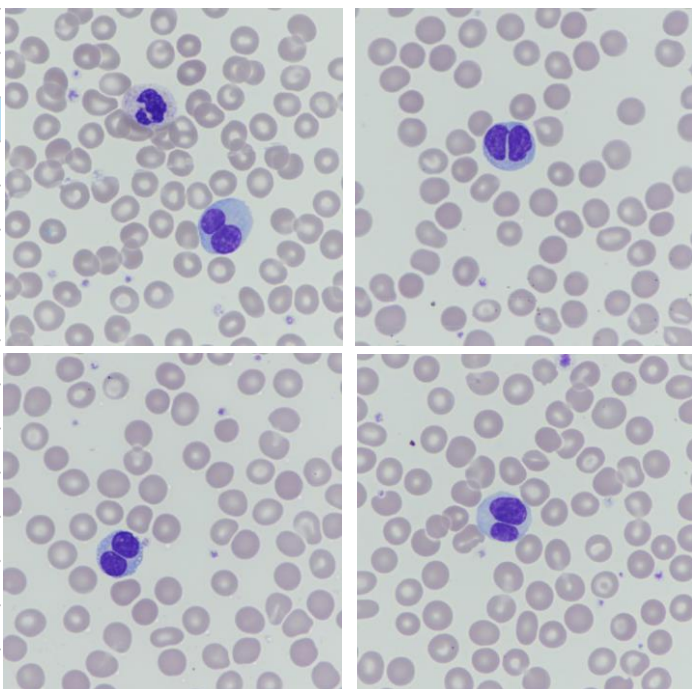
Infiltration cutanée



Mme GIR Ca, 55 ans, en consultation d'orthopédie, hyperlymphocytose de découverte fortuite.

6 ans + tard : bilan d'hyperlymphocytose chronique, pas de syndrome tumoral

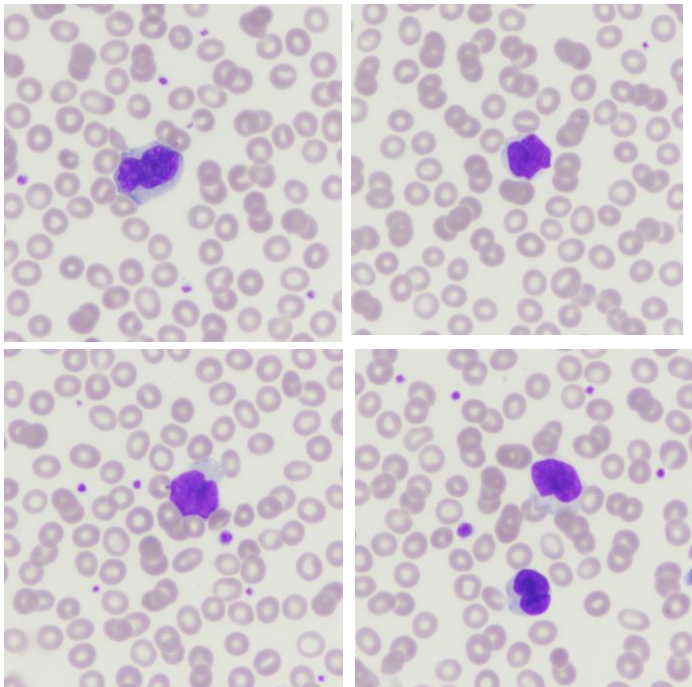
LEUCOCYTES	📏	↑ 11.13
HEMATIES	📏	4.47
HEMOGLOBINE	📏	↓ 11.9
HEMATOCRITE	📏	37.3
Volume Globulaire moyen	📏	83.4
Concentration Corpusculaire Moy. en Hb	📏	↓ 31.9
Indice de distribution des GR	📏	↑ 15.2
PLAQUETTES	📏	323
Volume Plaquettaire Moyen	📏	9.5
POLY. NEUTROPHILES (Sang)	📏	48.6
POLY. NEUTRO. (Sang)	📏	5.41
LYMPHOCYTES (Sang)	📏	45.5
LYMPHOCYTES (Sang)	📏	↑↑5.06
MONOCYTES (Sang)	📏	4.9
MONOCYTES (Sang)	📏	0.55
POLY. EOSINOPHILES (Sang)	📏	0.6
POLY. EOSINO. (Sang)	📏	0.07
POLY. BASOPHILES (Sang)	📏	0.4
POLY. BASO. (Sang)	📏	0.04
MYELO+METAMYELO (Sang)	📏	
ERYTHROBLASTES (Sang)	📏	0.0



LDH 229 UI/L
Ca 2,4 mmol/L

Mme DIA Ha, 24 ans, originaire de Guinée
Enceinte de 7 SA, vomissements gravidiques depuis 2 semaines

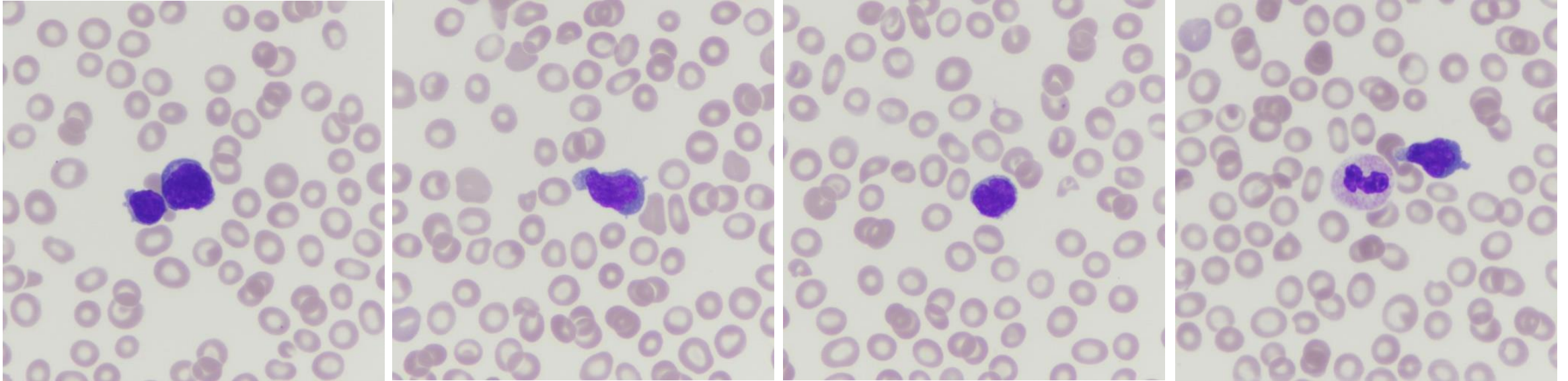
Leucocytes	44.73 Giga/L
Hématies	5.15 Tera/L
Hémoglobine	12.7 g/dL
Hématocrite	39.0 %
VGM	75.7 fL
CCMH	32.6 g/dL
TCMH	24.7 pg
IDR	14.4 %
Plaquettes	{<SUP150}
Poly. neutrophiles %	29.0 %
Lymphocytes %	46.0 %
Monocytes %	18.0 %
Poly. éosinophiles %	7.0 %
Poly. basophiles %	0.0 %
Poly neutro G/L	12.97 Giga/L
Lymphocytes G/L	20.58 Giga/L
Monocytes G/L	8.05 Giga/L
Poly éosino G/L	3.13 Giga/L
Poly baso G/L	0.00 Giga/L
Erythroblastes	0 %



LDH 394 UI/L
Ca 3,8 mmol/L

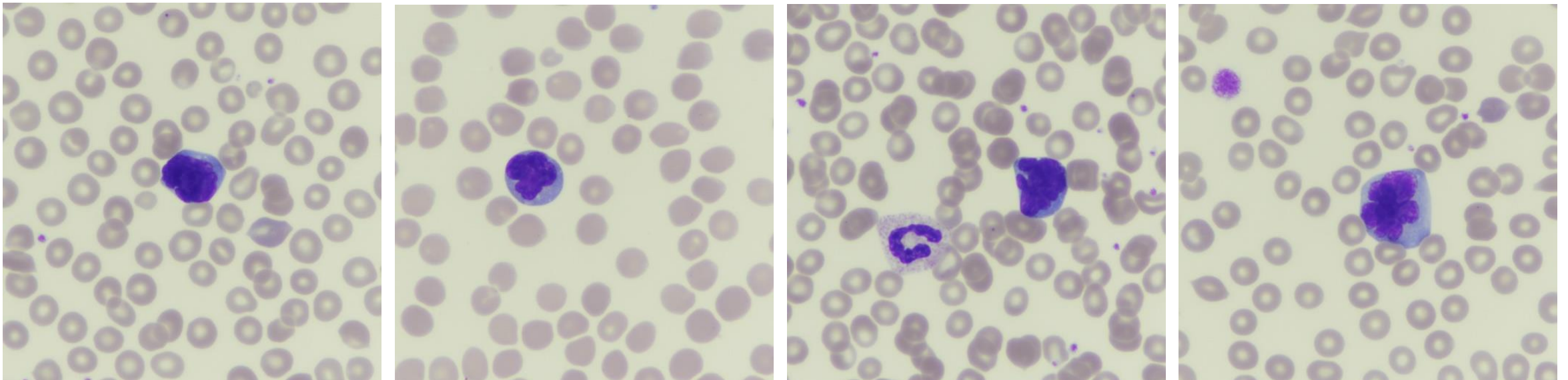
H 56 ans, originaire du Sénégal, en consultation d'hématologie, polyadénopathie depuis au - 2 mois.

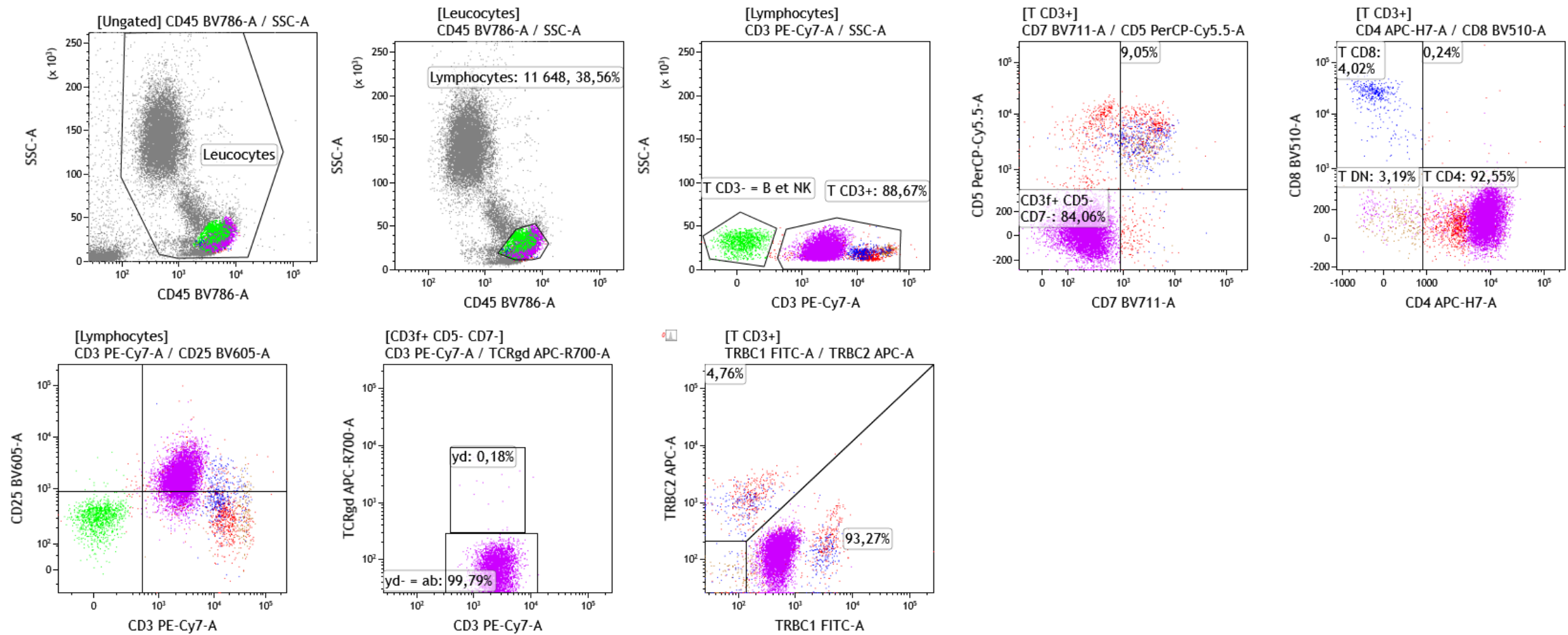
GB 55,4 G/L Hb 9,0 g/dL Plq 76 G/L PNN 15,5 G/L **Ly 31,6 G/L PNEo 0,8 G/L** LDH 1044 UI/L Ca 3,83 mmol/L



H 22 ans, originaire de Côte d'Ivoire, admis aux urgences pour fièvre et asthénie. Polyadénopathie

GB 11,5 G/L Hb 12,5 g/dL Plq 181 G/L PNN 4,9 G/L **Ly 5,2 G/L PNEo 0,0 G/L** LDH 5814 UI/L Ca 4,91 mmol/L





Population lymphoïde T CD2+ CD3f+ CD5- **CD7- CD4+ CD8- TCRab+ TRBC1+ CD25+**

Lymphome T hépatosplénique

Lymphome T extra-nodal résultant d'une prolifération de cellules T cytotoxiques exprimant généralement le TCR $\gamma\delta$

Rare, ~1-2% des lymphomes T périphériques

Médiane d'âge au diagnostic : 35 ans

Maladie agressive +++ caractérisée par une infiltration hépatosplénique et des symptômes systémiques sans adénopathies. Médiane de survie < 2 ans.

Moelle osseuse envahie quasi systématiquement, envahissement sanguin extrêmement rare.

Souvent présentation avec thrombopénie marquée (comme un PTI), anémie, leucopénie

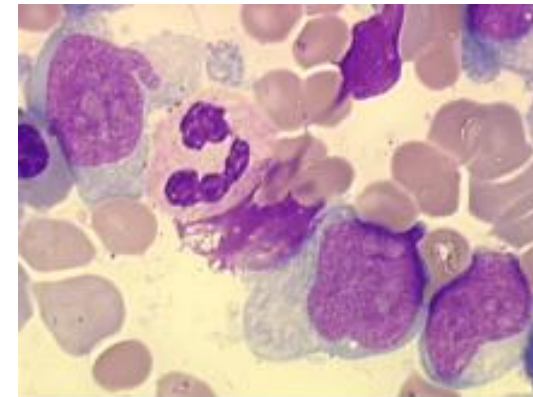
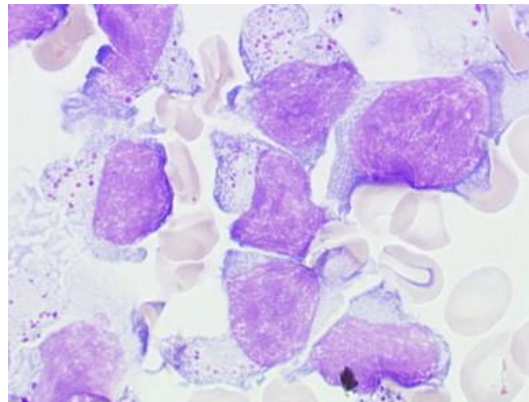
Lymphome T hépatosplénique

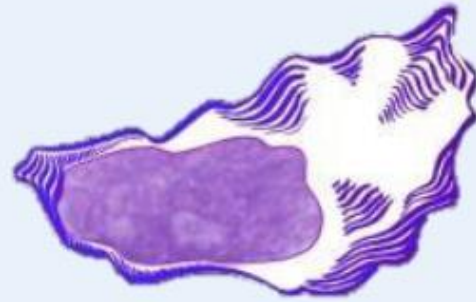
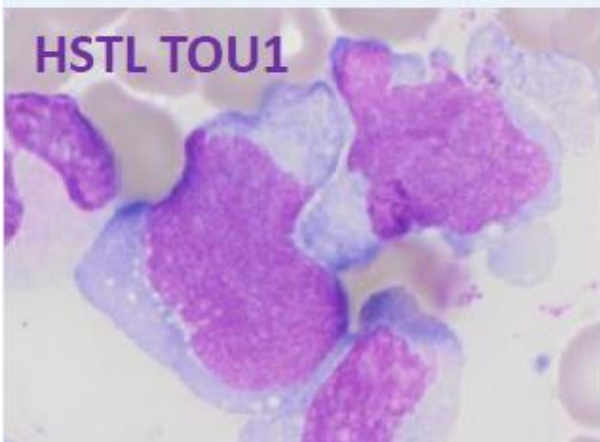
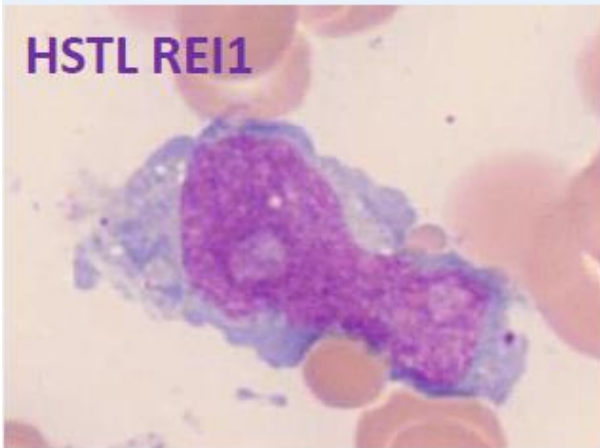
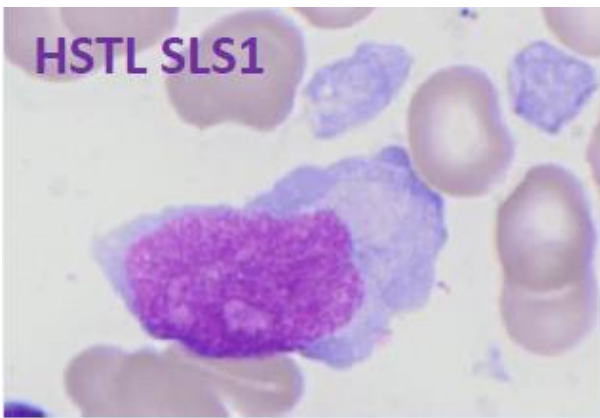
Cytologie : premières descriptions évoquant des lymphocytes de taille moyenne avec cytoplasme pâle en raquette/miroir à main.

Attention au Syndrome d'Activation Macrophagique

Cytométrie en flux : CD3+ TCR $\gamma\delta$ + ($\alpha\beta$ très rare) CD56+/- CD4- CD8-/ + CD5-

Image : Lymphome T gamma delta avec atteinte méningée exclusive révélé par une dermatomyosite
M. O. Chandesris *et al.* La Revue de Médecine Interne, Volume 28, Issue 8, August 2007, Pages 552-555



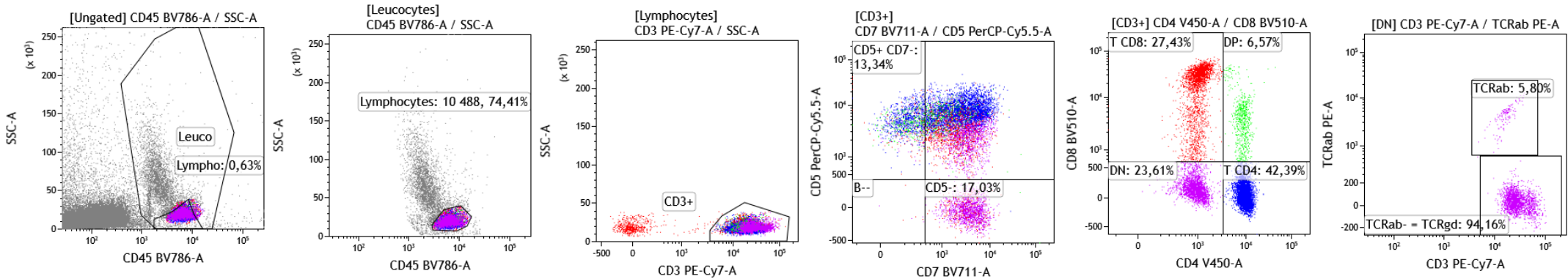


- Taille variable
- Amas cohésifs pseudo-tumoraux
- Noyau irrégulier
- Chromatine fine nucléolée
- Cytoplasme basophile, au contour « déchiqueté » avec cytoclasie

Aspect en « **coquille d'huître** »

Dr Simon Bouzy, journée du GFHC, novembre 2020

Ne pas méconnaître les $T\gamma\delta$ physiologiques



Typiquement CD3fort CD5f+/- CD4-CD8- ou CD8+
 $TCR\gamma\delta+$ → TRBC1/2 ininterprétables !

$T\gamma\delta$ = généralement <5% des lymphocytes T, distribution anatomique restreinte (pulpe rouge de la rate, épithélium intestinal, certaines muqueuses, peau)

- Les lymphomes $T\gamma\delta$ sont très rares et sont donc plus courants dans ces sites et rares dans les ganglions lymphatiques
- Une expansion de $T\gamma\delta$ s'interprète au regard de la lymphocytose en valeur absolue et est généralement réactionnelle (infection virale, contexte dysimmunitaire, tuberculose, sarcoïdose)

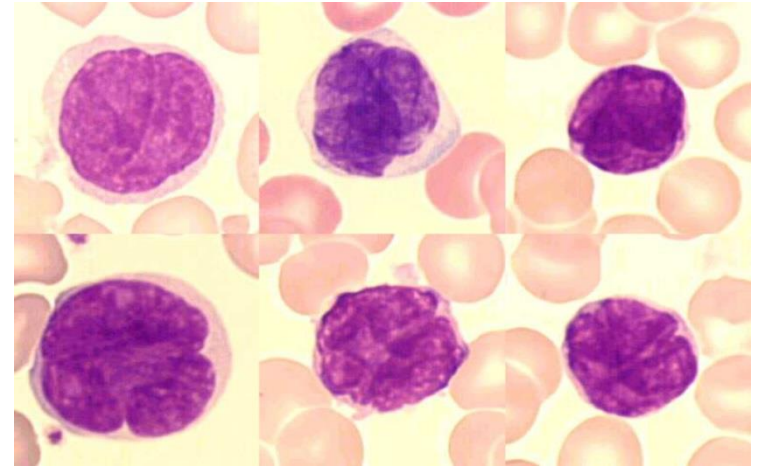
Syndrome de Sézary

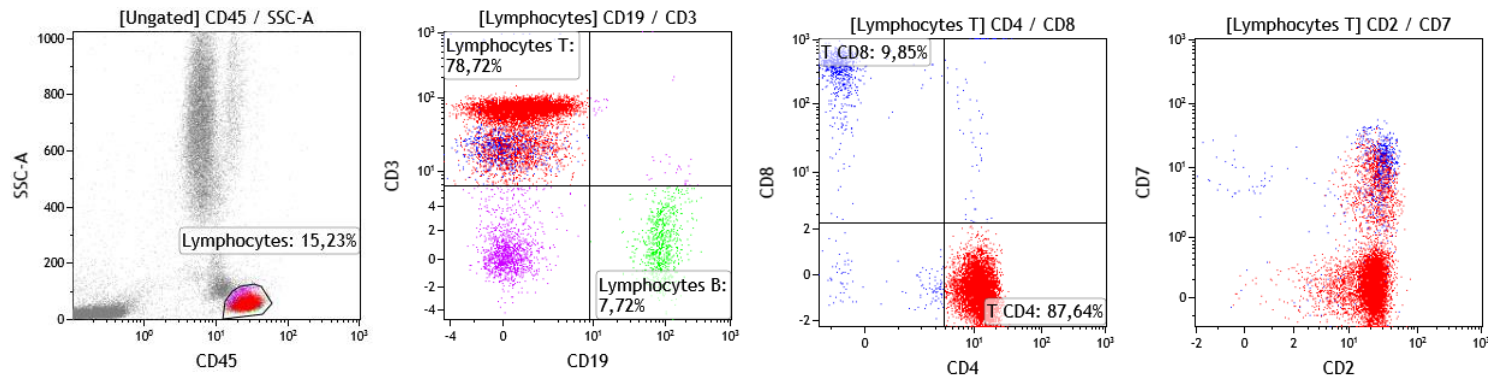
Lymphome T (mycosis fongoïde) généralisé avec érythrodermie, adénopathies et cellules circulantes dans le sang périphérique (>1 G/L)

Rare, $<5\%$ des lymphomes T cutanés

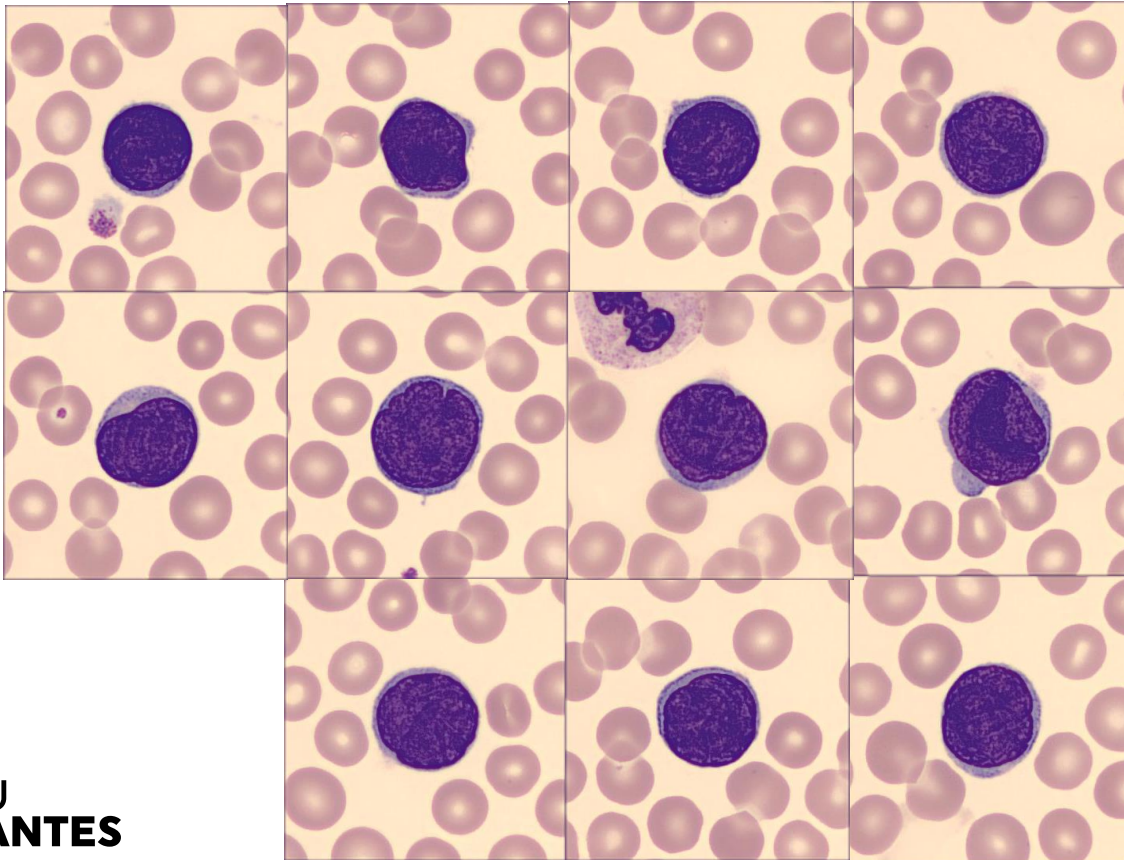
Adultes >60 ans, prédominance masculine

Cytologie : cellules de taille très variable, noyau cérébriforme, en « coup d'ongle », au cytoplasme clair-grisâtre





Population lymphoïde T CD2+ CD3++ **CD7- CD4+ CD8- CD26- CD158k/KIR3DL2+**



Critères biologiques actuels :

- Cellules de Sézary >1G/L sur le frottis sanguin ET présence d'un clone T identique dans le sang et la peau

OU

- Population lymphoïde T CD4+

Avec ratio T CD4/T CD8 ≥ 10 OU CD4+ CD7- $\geq 40\%$ ou $\geq 1000/\mu\text{L}$ OU CD4+ CD26- $\geq 30\%$ ou $\geq 1000/\mu\text{L}$ ET présence d'un clone T identique dans le sang et la peau

Autre marqueur d'intérêt : CD158k/KIR3DL2

Moins-Teisserenc et al CD158k is a reliable marker for diagnosis of Sézary syndrome and reveals an unprecedented heterogeneity of circulating malignant cells *JID* 2015

Lymphome T, NOS

Catégorie hétérogène de lymphomes T matures de localisation nodale ou extra-nodale ne correspondant pas aux critères diagnostiques des autres entités de la classification OMS

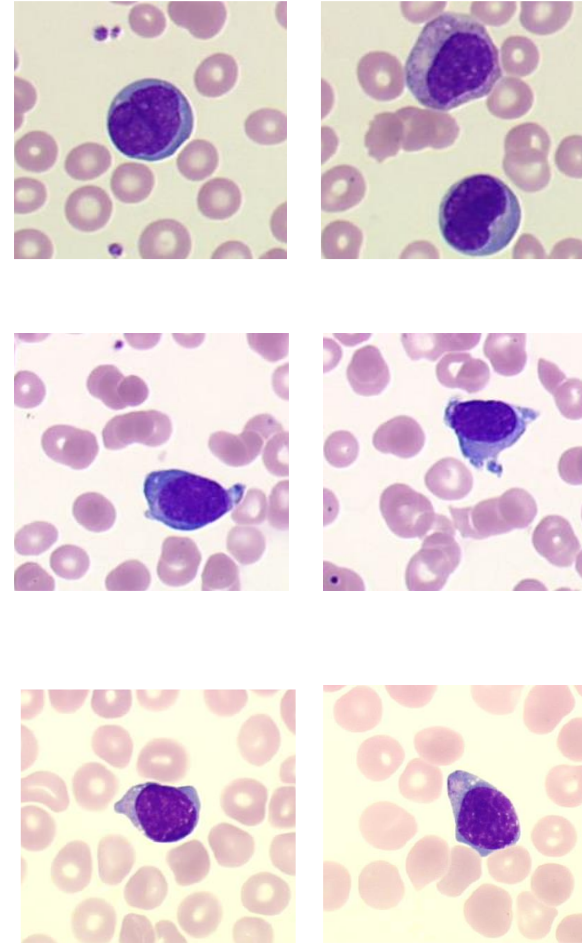
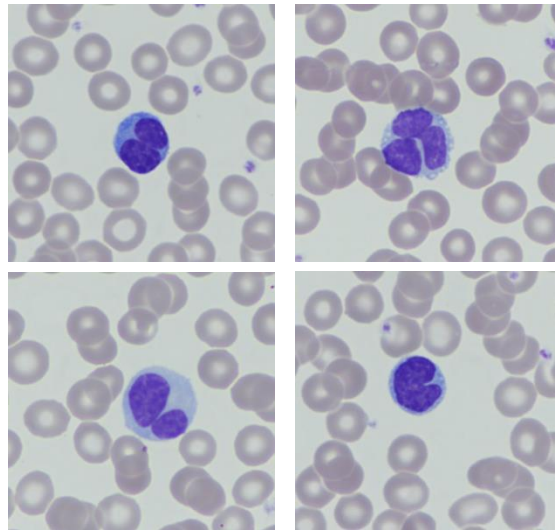
~30% des lymphomes T périphériques.

Adultes +++

Cytologie : variable

Cytométrie en flux : phénotype T aberrant, diminution d'expression de CD5 et CD7 fréquente, généralement TCR $\alpha\beta$ donc utilité du TRBC1/2

Lymphome T, NOS



Lymphome T angioimmunoblastique

Prolifération de lymphocytes T helper folliculaires (TFH) dans les ganglions associée à une prolifération des veinules endothéliales et des cellules dendritiques folliculaires → atteinte systémique avec localisations fréquentes dans la rate, le foie, la moelle osseuse

Association avec l'EBV

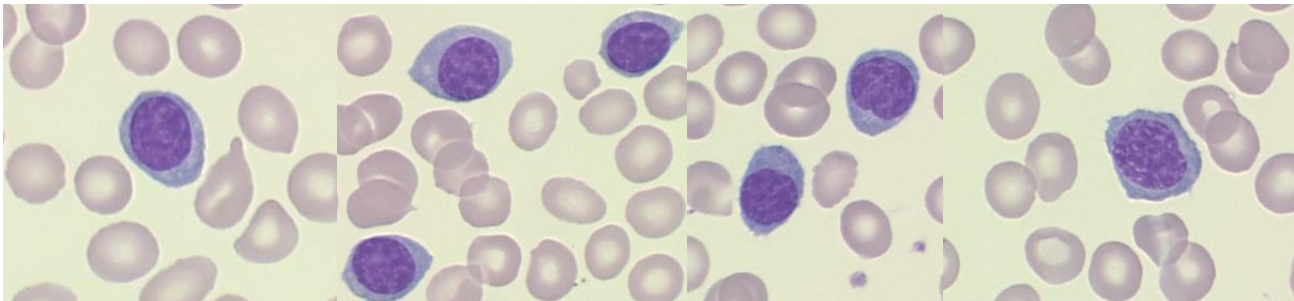
Rare, 15-30% des lymphomes T non cutanés et 1-2% des LNH

Maladie agressive, généralement de l'adulte âgé

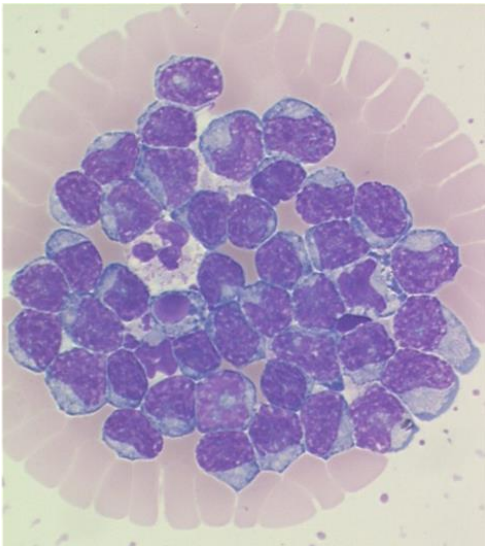
Polyadénopathies fluctuantes, hypergammaglobulinémie polyclonale

Cytologie : lymphocytes de taille petite à moyenne au cytoplasme clair sans atypie morphologique majeure mais environnement réactionnel avec plasmocytes, éosinophilie, immunoblastes dans la moelle osseuse

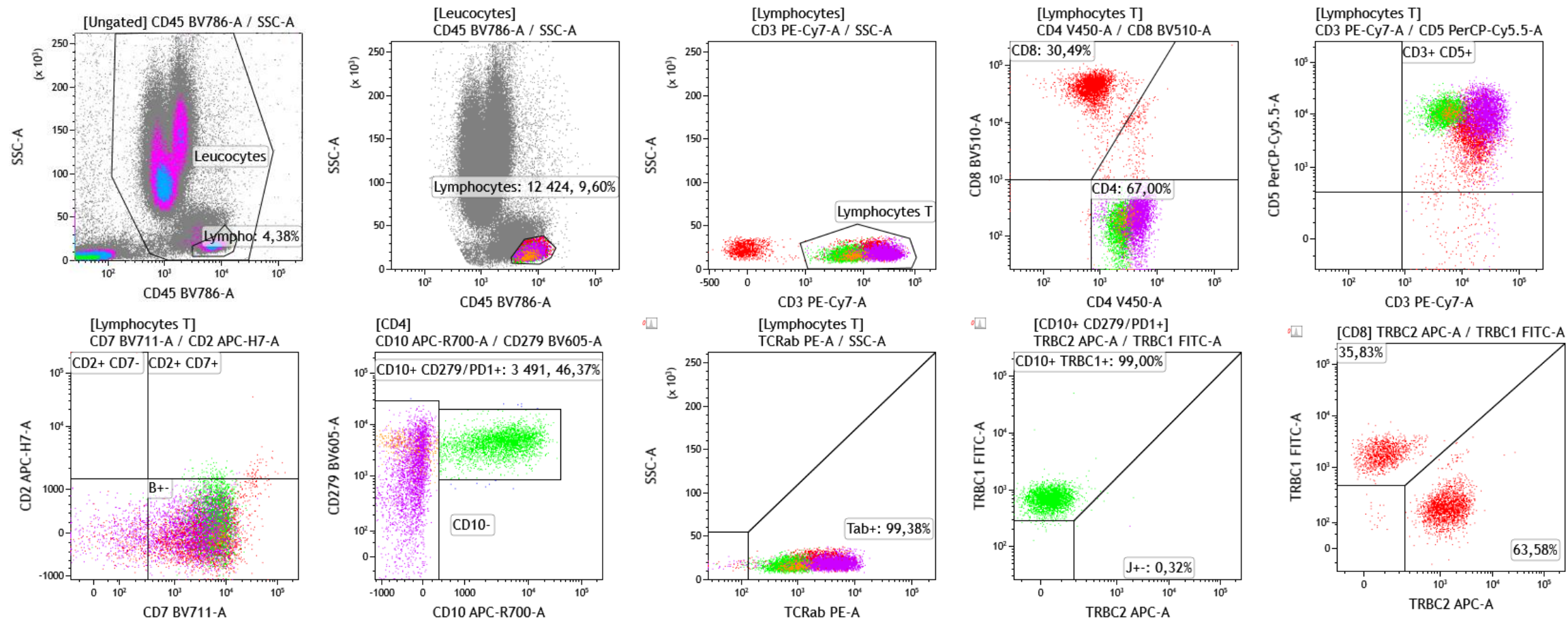
Hémogramme	Mme L
Leucocytes (G/L)	27
Hémoglobine (g/dL)	10
Plaquettes (G/L)	135
PNN (G/L)	13
Lymphocytes (G/L)	12



Frottis sanguin : lymphocytes de taille petite à moyenne, noyau mature rarement irrégulier, cytoplasme modérément basophile

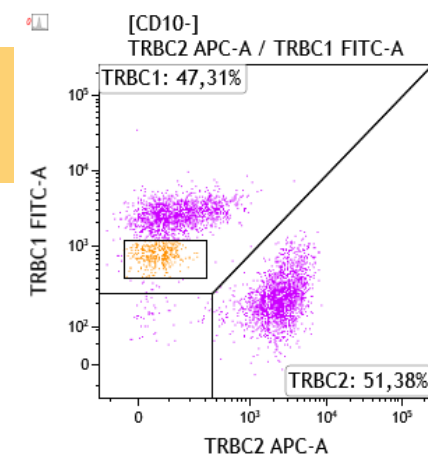


Liquide pleural : aspect similaire au frottis sanguin



Population lymphoïde **T** CD2+ CD3+ CD5+ CD7+ **CD4+ CD10+**
 Peut être CD3- CD10-, intérêt du **CD279 (PD1)** : intensité de fluorescence +++

Yabe M, Gao Q, Ozkaya N, Huet S, Lewis N, Pichardo JD, Moskowitz AJ, Horwitz SM, Dogan A, Roshal M. Bright PD-1 expression by flow cytometry is a powerful tool for diagnosis and monitoring of angioimmunoblastic T-cell lymphoma. Blood Cancer J. 2020 Mar 6;10(3):32



Lymphome T anaplasique à grandes cellules

Prolifération de lymphocytes T de localisation ganglionnaire et extra-ganglionnaire (peau, os, tissus mous, poumons, foie)

Envahissement médullaire dans 10-30% des cas

- ALK+ : rare, 3% des LNH de l'adulte et 10-20% des lymphomes de l'enfant, plus fréquent dans les 2 premières décades de vie, survie globale ~80%

Existence d'un variant à petites cellules pouvant avoir une présentation leucémique

t(2;5) en cytogénétique

- ALK- : pic chez les adultes de 40-65 ans, survie globale ~50%
- Lymphome T anaplasique associé aux implants mammaires

Cytologie :

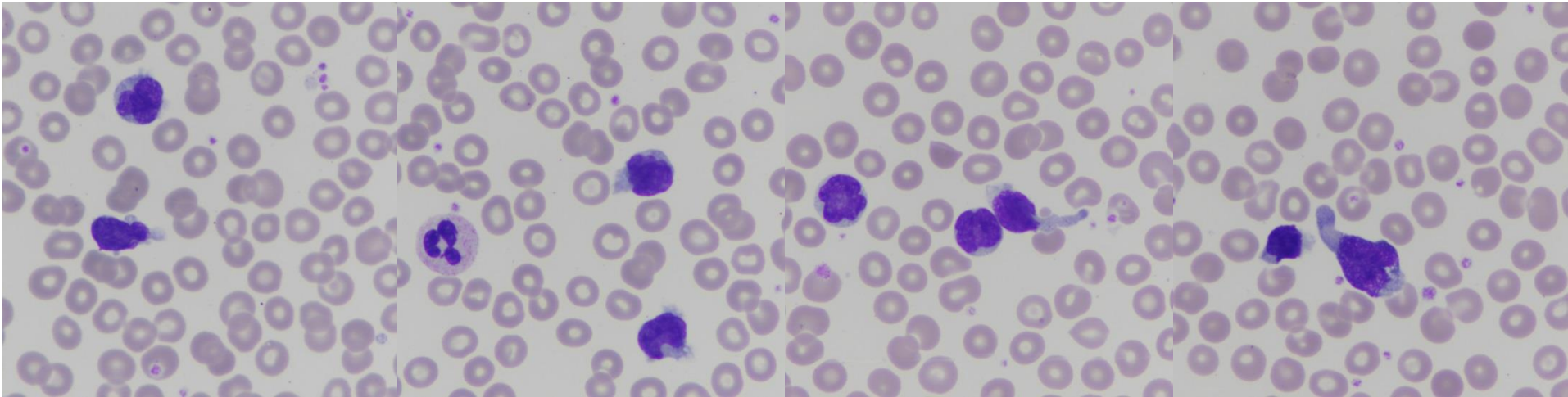
- lymphocytes de très grande taille, cytoplasme abondant et basophile, noyau en fer à cheval ou en « donut »
- Attention au variant à petites cellules

Cytométrie en flux :

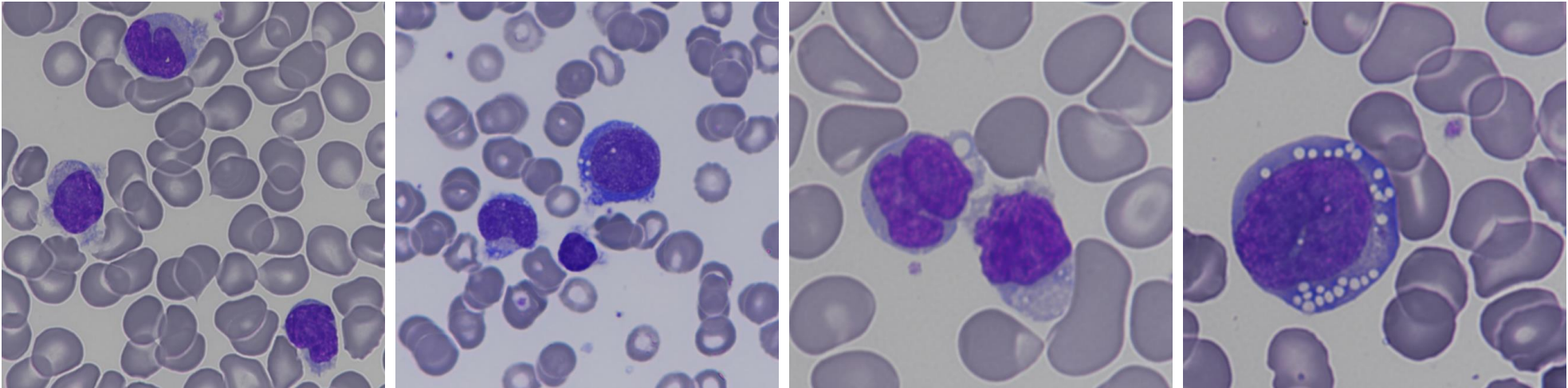
- CD30+ mais réalisé dans certains laboratoires d'hématologie, systématiquement en anatomopathologie
- CD3- dans >75% des cas, expression variable de CD2, CD4, CD5, CD45

M. P, 23 ans hospitalisé pour bilan d'altération de l'état général avec fièvre, douleurs lombaires et testiculaires droites.
Un scanner révèle une hépatomégalie avec polyadénopathies

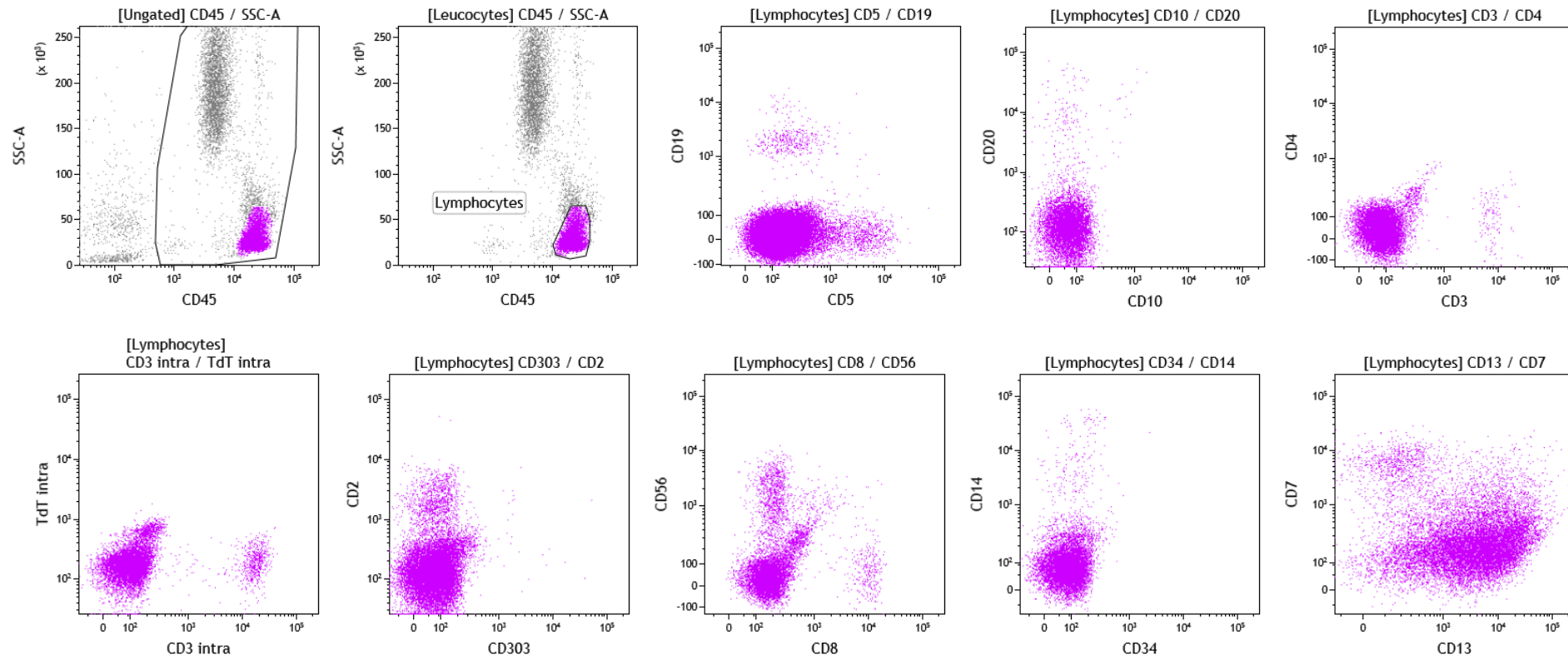
Hémogramme	M. P
Leucocytes (G/L)	81,9
Hémoglobine (g/dL)	12,5
Plaquettes (G/L)	208
PNN (G/L)	29,5
Lymphocytes (G/L)	0,0
Lymphocytes anormaux (%)	64



Frottis sanguin : cellules lymphoïdes de taille petite à moyenne, au noyau irrégulier, au cytoplasme clair, d'aspect monocytoïde.



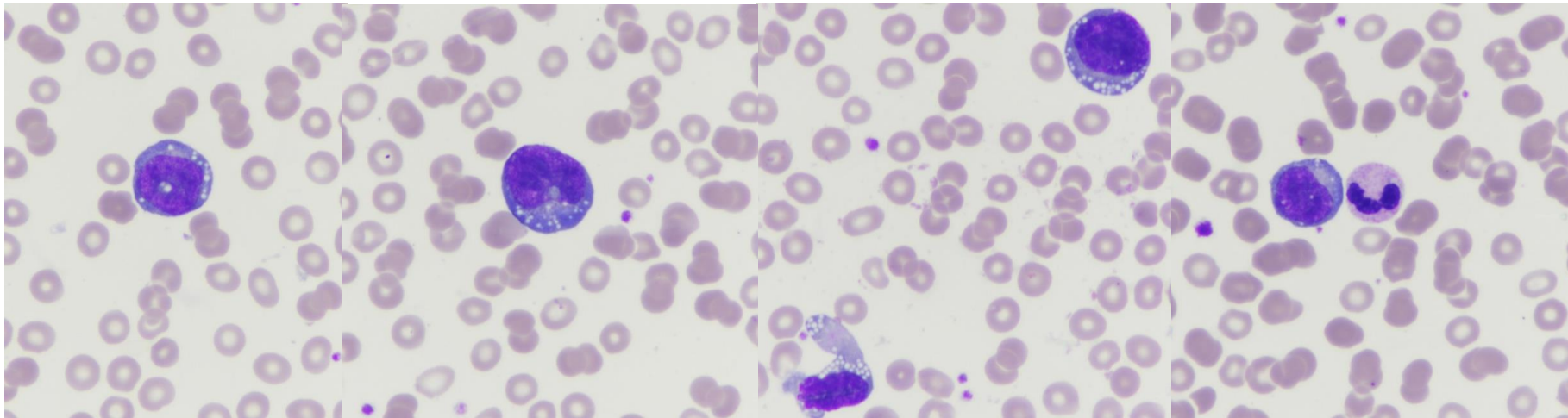
Myélogramme : majorité de cellules lymphoïdes de taille petite à moyenne similaire au sang périphérique, rares cellules de grande taille au noyau en forme de beignet.



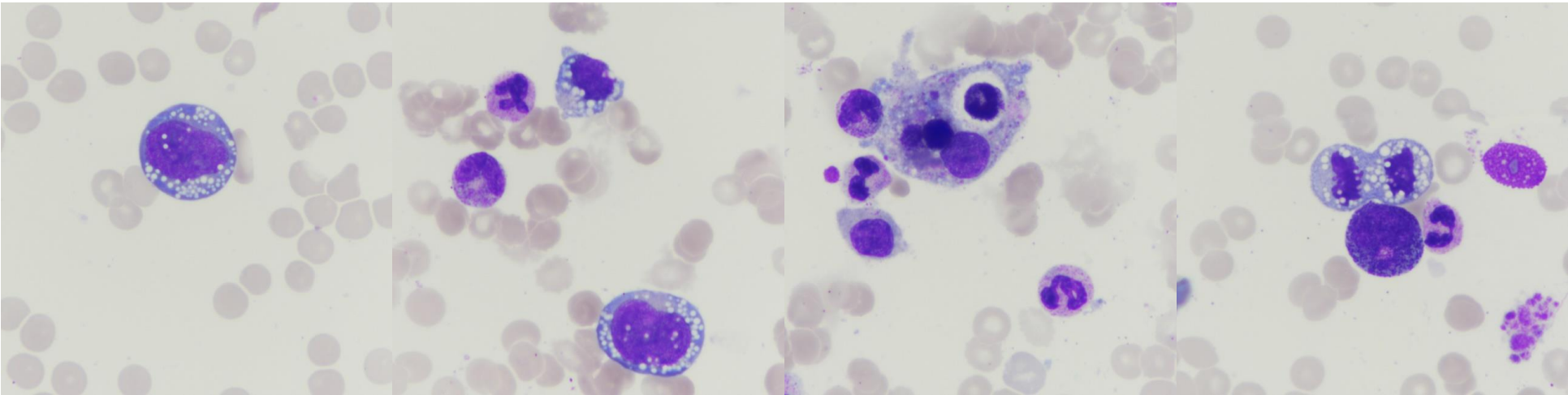
Population CD45+ CD19- CD3- cCD3- CD5- CD2- CD7- CD4- CD8- CD14- CD13+...
 Anapath : 20% des cellules sont CD2+ CD5+ CD7+ CD4+, toutes expriment CD30 →
 lymphome T anaplasique ALK+ dans son variant à petites cellules

M. H, 65 ans, atteint d'un cancer de la prostate métastatique traité par chirurgie et hormonothérapie, admis en soins intensifs pour dyspnée et altération de l'état général dans un contexte d'infection à SARSCoV2.

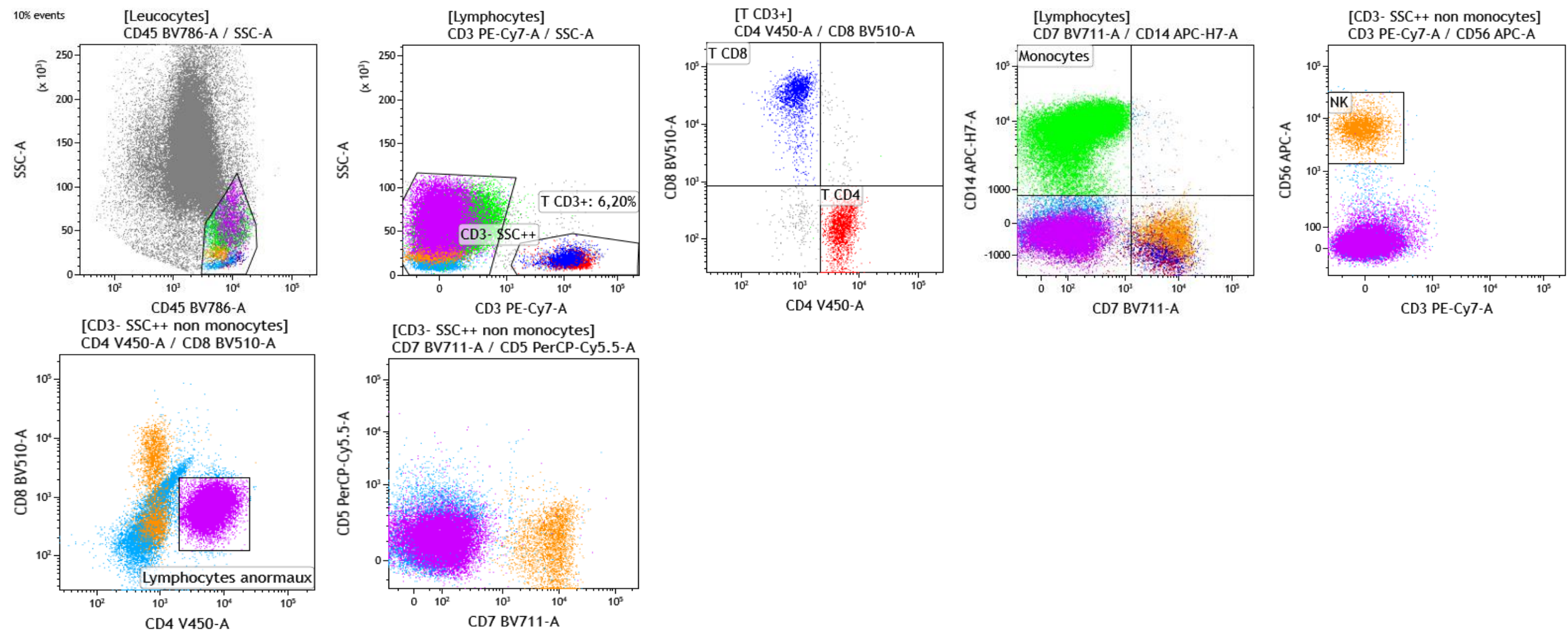
Hémogramme	M. H
Leucocytes (G/L)	41,6
Hémoglobine (g/dL)	11,2
Plaquettes (G/L)	166
PNN (G/L)	31,6
Lymphocytes (G/L)	0,4
Lymphocytes anormaux (%)	5



Frottis sanguin : cellules lymphoïdes de grande taille, au cytoplasme basophile et vacuolaire abondant, au noyau rond, multinucléolé. Rares cellules au noyau contourné ou en forme de beignet.



Myélogramme : aspect cytologique similaire au sang périphérique, images de mitose, rares images d'hémophagocytose.



Population CD45+ SSC++ CD19- CD3- CD14- CD5- **CD4+** CD8- CD56-

Variants lymphoïdes T des Syndromes HyperÉosinophiliques (10-20% des hyperéosinophilies inexpliquées)

Dérégulation de l'homéostasie lymphocytaire T avec sécrétion accrue de facteurs de croissance des éosinophiles (IL5)

Complications majoritairement liées à l'hyperéosinophilie (atteinte cutanée possible, atteinte cardiaque + rare)

Risque de développer un authentique lymphome

Marqueurs biologiques non spécifiques :

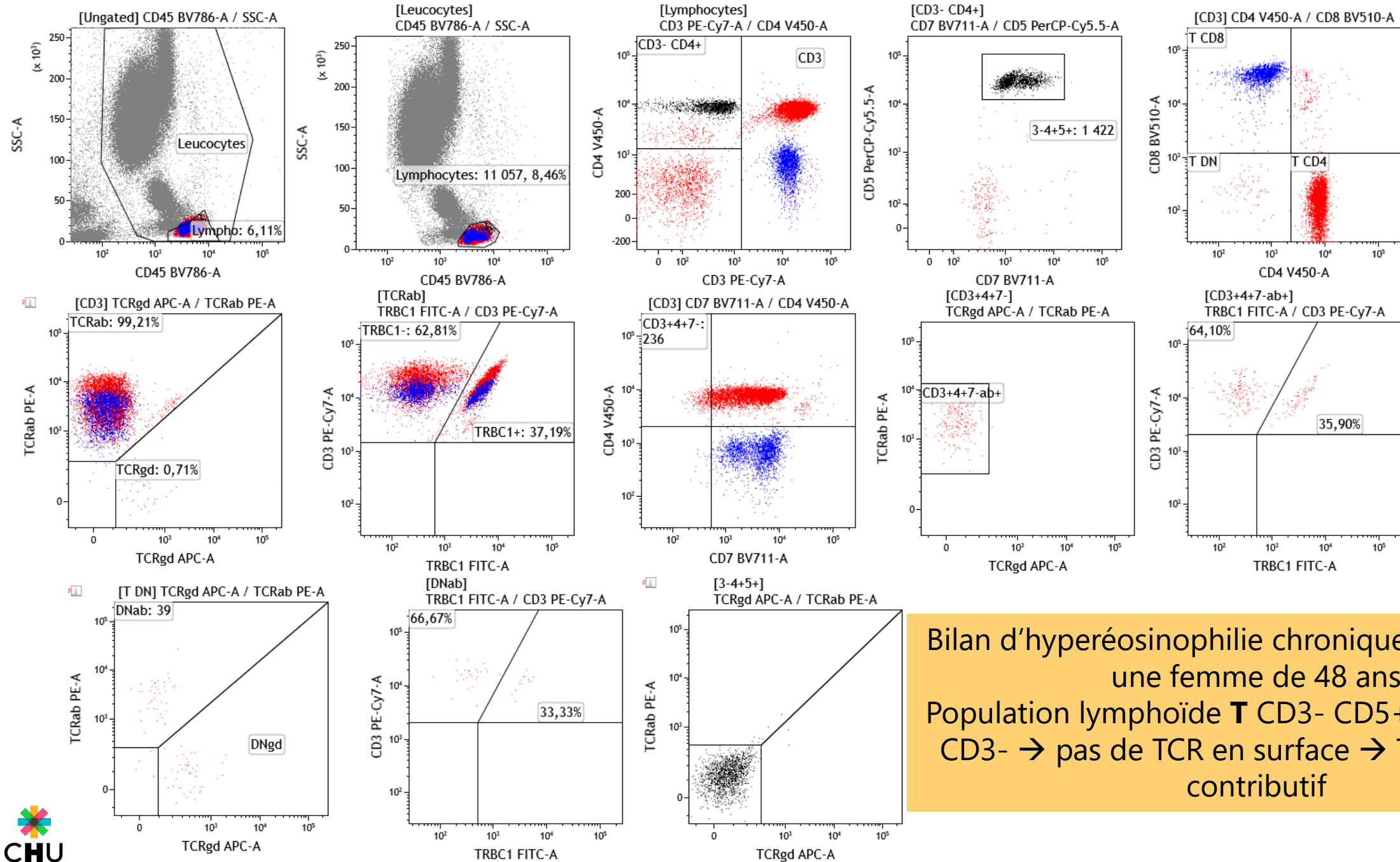
- Élévation polyclonale des gammaglobulines et des IgE totales

Cytologie sans particularité

Intérêt de rechercher des phénotypes lymphoïdes T aberrants en cytométrie en flux :

- CD3- CD4+ (attention au CD45/SSC) $\geq 0,5\%$ des lymphocytes
- CD3+ CD4- CD8- TCRab+ $\geq 1,5\%$ des lymphocytes
- CD3+ CD4+ CD7- $\geq 6-8\%$ avant 60 ans et $\geq 10\%$ après 60 ans

Intérêt de rechercher une clonalité T en biologie moléculaire



Bilan d'hyperéosinophilie chronique > 4 G/L chez une femme de 48 ans
Population lymphoïde **T** CD3- CD5+ CD7+ **CD4+** CD3- → pas de TCR en surface → TRBC1/2 non contributif

Take home messages

Apport majeur du TRBC dans l'immunophénotypage des lymphomes T

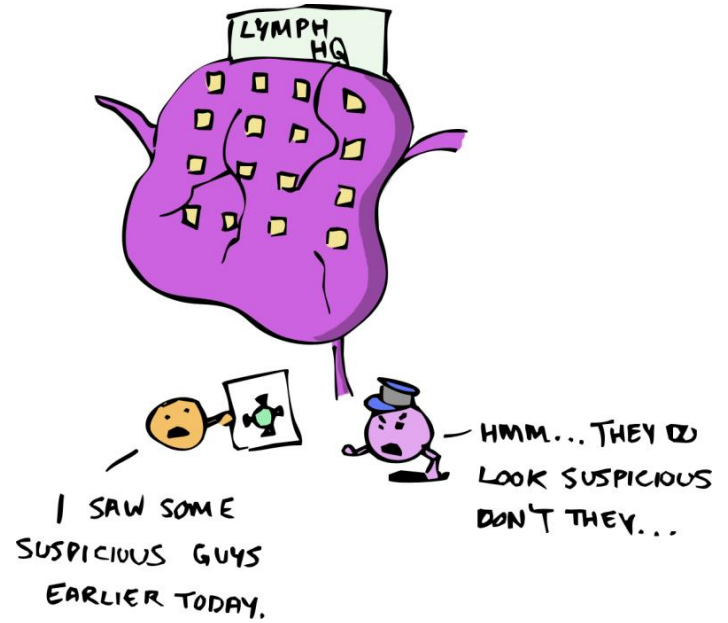
Diagnostic intégré avec apport :

- De la NFS et du frottis sanguin : lymphocytes morphologiquement dystrophiques dans la grande majorité des cas
- De la biologie moléculaire : recherche d'une clonalité T associé au statut mutationnel
- De la cytogénétique
- De l'anatomopathologie

Take home messages

Importance du dialogue clinico-biologique et ENTRE biologistes :

- Le panel de cytométrie réalisé en première intention dépendra des informations cliniques et biologiques fournies
- L'ensemble des marqueurs T ne sera réalisé qu'en cas de suspicion clinique ou biologique d'une lymphoprolifération T



LST 8C	FITC		PE		PercP Cy5.5	PE-Cy7	APC		APC-H7	V450		V500
CLUSTER	CD8	anti-Kappa	anti-Lambda	CD56	CD5	CD19	CD10		CD3	CD20	CD4	CD45

LST 12C	FITC		PE		PercP Cy5.5	PE-Cy7	APC	APC-R700	APC-H7	V450		BV510	BV605	BV711		BV786
CLUSTER	CD8	anti-Kappa	anti-Lambda	CD56	CD3	CD19	CD5	CD10	CD2	CD20	CD4	CD200	HLADR	CD7	CD23	CD45





Merci pour votre attention !

