



**HAL**  
open science

## Nodules ulcérés du visage révélant un lymphome T cutané épidermotrope CD8+ cytotoxique agressif

M. Rolland, M. Dinulescu, C. Saillard, M. Battistella, F. Le Gall, F. Lhomme, J.-P. Gangneux, A. Dupuy, H. Adamski

### ► To cite this version:

M. Rolland, M. Dinulescu, C. Saillard, M. Battistella, F. Le Gall, et al.. Nodules ulcérés du visage révélant un lymphome T cutané épidermotrope CD8+ cytotoxique agressif. *Annales de Dermatologie et de Vénérologie*, 2020, 147 (11), pp.764 - 768. 10.1016/j.annder.2020.04.014 . hal-03493328

**HAL Id: hal-03493328**

**<https://hal.science/hal-03493328>**

Submitted on 9 Mar 2022

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

**Cas clinique 19-00255**

**Nodules ulcérés du visage révélant un lymphome T cutané épidermotrope CD8+ cytotoxique agressif**

**Facial ulcerated nodules revealing primary cutaneous CD8-positive aggressive epidermotropic cytotoxic T-cell lymphoma**

M. Rolland<sup>1</sup>, M. Dinulescu<sup>1</sup>, C. Saillard<sup>1</sup>, M. Battistella<sup>2</sup>, F. Le Gall<sup>3</sup>, F. Lhomme<sup>4</sup>, J.-P. Gangneux<sup>5</sup>, A. Dupuy<sup>1</sup>, H. Adamski<sup>1\*</sup>

(1) Service de Dermatologie, CHU Pontchaillou, Rennes, France

(2) Service d'Anatomie Pathologique, Hôpital Saint-Louis, AP-HP, Université de Paris, 75010 Paris, France

(3) Service d'Anatomie et Cytologie Pathologiques, CHU Pontchaillou, Rennes, France

(4) Service d'Hématologie, CHU Pontchaillou, Rennes, France

(5) Laboratoire de Parasitologie-Mycologie, CHU Pontchaillou, Rennes, France

\* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : henri.adamski@chu-rennes.fr (H. Adamski)

Service de Dermatologie, CHU Pontchaillou, Rue Henri Le Guillou, 35000 Rennes, France

Tel : 02 99 28 43 49 Fax : 02 99 28 41 00

## Résumé

**Introduction :** Le lymphome cutané T épidermotrope CD8+ cytotoxique agressif est une affection rare dont le pronostic est redoutable. Nous rapportons un nouveau cas, original par le caractère affichant des lésions faciales et par sa difficulté diagnostique.

**Observation :** Une femme de 39 ans était adressée pour des nodules ulcérés du visage évoluant depuis 8 semaines. Elle avait séjourné 3 mois auparavant à Djerba (Tunisie). Le premier bilan n'avait pas retrouvé d'anomalie significative sur les examens sanguins usuels et la biopsie cutanée montrait un infiltrat lymphocytaire sans orientation spécifique. Les divers traitements (amoxicilline/acide clavulanique, valaciclovir, corticothérapie, colchicine, doxycycline) étaient inefficaces. Une recherche de leishmaniose par PCR sur prélèvement cutané était positive mais l'examen direct et la culture étaient négatifs. Un traitement par antimoniate de méglumine était débuté. Les nouvelles biopsies cutanées retrouvaient un infiltrat lymphocytaire en faveur d'un lymphome T épidermotrope CD8+ cytotoxique. La tomographie par émission de positons objectivait de multiples hypermétabolismes au niveau de la face et plusieurs formations ganglionnaires diffuses. L'antimoine était stoppé. Une polychimiothérapie permettait d'obtenir une rémission complète.

**Conclusion :** Le lymphome cutané T épidermotrope CD8+ cytotoxique est caractérisé par un début très rapide et par des nodules ulcérés à disposition acrale, Dans notre observation, la PCR leishmaniose, qui s'est révélée être faussement positive, a été un facteur de confusion dans la démarche diagnostique. En raison du caractère agressif du lymphome avec dissémination viscérale précoce, une polychimiothérapie ainsi qu'une greffe de moelle sont indiquées.

**Mots-clés :** lymphome T cutané épidermotrope CD8+ agressif, lymphome T cutané épidermotrope CD8+ cytotoxique, leishmaniose.

## **Abstract**

**Background:** Primary cutaneous CD8+ aggressive, epidermotropic, cytotoxic T-cell lymphoma is a rare disease with a poor prognosis. Herein we report a new case, with facial lesions, which was difficult to diagnose.

**Patients and methods:** A 39-year-old woman was hospitalized for ulcerated nodules on the face that had been developing rapidly for 8 weeks. She had visited Djerba, Tunisia, 3 months earlier. No biological abnormalities were found on previous routine blood tests.

Histopathological analysis of a skin biopsy had revealed non-specific lymphocytic infiltrate.

Various therapies, including amoxicillin/clavulanic acid, valaciclovir, corticosteroids, colchicine and doxycycline, proved ineffective. Screening of the cutaneous sample for leishmaniasis proved positive using PCR but negative by direct examination and culture.

Treatment was initiated with meglumine antimoniate. A further cutaneous biopsy revealed diffuse lymphocytic proliferation and led to a diagnosis of cutaneous CD8+ aggressive, epidermotropic, cytotoxic T-cell lymphoma. A PET scan showed multiple sites of hypermetabolism affecting the face and lymph nodes. Meglumine antimoniate was stopped and the patient experienced complete remission after chemotherapy.

**Conclusion:** Ulcerated nodules with acute progression on acral sites are characteristic of cutaneous CD8+ aggressive, epidermotropic, cytotoxic T-cell lymphoma. In our case, the positive result of PCR screening for *Leishmania* that was ultimately considered a false positive was a confounding factor in the diagnostic process. Regarding therapy, aggressive treatment strategies such as multiagent chemotherapy and hematopoietic stem-cell transplantation are needed due to the rapid progression of the lymphoma.

**Key words:** primary cutaneous, aggressive, epidermotropic T-cell lymphoma, primary cutaneous CD8-positive cytotoxic T-cell lymphoma, leishmaniasis.

Les lymphomes cutanés primitifs les plus fréquents sont plutôt de faible grade de malignité (mycosis fongoïde, lymphoproliférations T CD30+, lymphome B centrofolliculaire et lymphome B de la zone marginale). Il existe un certain nombre d'entités, d'incidence plus faible, dont le pronostic est sombre, parmi lesquelles les lymphomes de phénotype NK et/ou cytotoxique. L'une de ces entités, le lymphome T cutané épidermotrope CD8+ cytotoxique agressif (LTEA), a été décrit par Berti en 1999 [1]. Il est défini comme un lymphome cutané composé de lymphocytes cytotoxiques, d'évolution rapidement agressive. Cette affection est très rare et représente moins de 1% des lymphomes cutanés [2]. Nous rapportons un nouveau cas, original par le caractère affichant des lésions faciales et par sa difficulté diagnostique.

### **Observation**

Une femme de 39 ans, sans antécédent notable, était hospitalisée pour des lésions nodulaires du visage évoluant depuis 2 mois. Celles-ci s'étaient étendues très rapidement, et s'ulcéraient pour la plupart (Fig. 1). Un premier bilan diagnostique, réalisé 1 mois auparavant, n'avait pas retrouvé d'anomalie significative sur les examens sanguins usuels et la biopsie cutanée montrait un infiltrat lymphocytaire sans orientation spécifique. Les différents traitements initiés (amoxicilline/acide clavulanique, valaciclovir, corticothérapie, colchicine, doxycycline) avaient été inefficaces. A l'interrogatoire, il était retrouvé la notion d'un séjour d'une semaine à Djerba (Tunisie), 3 mois auparavant. La malade avait une altération de l'état général avec une fièvre à 38,4°C. En dehors des lésions cutanées, il n'était pas noté d'adénopathies périphériques. La numération formule sanguine objectivait une lymphopénie à 0,65 Giga/L avec un phénotypage lymphocytaire sans particularité. La C Reactive Protéine était élevée à 56 mg/L. Les LDH étaient normales. La recherche d'anticorps sériques (antinucléaires et anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles) était négative ainsi que les sérologies HIV, HTLV1 et syphilis. La sérologie Epstein-Barr virus (EBV) était positive en

IgG et négative en IgM. Les prélèvements bactériologiques et virologiques réalisés sur les lésions cutanées étaient négatifs. Etant donné un récent séjour en Tunisie, une amplification en chaîne par polymérase (PCR) pour la recherche d'ADN de kinétoplaste, spécifique de la leishmaniose de l'Ancien Monde, a été réalisée. Celle-ci était positive alors que l'examen direct et la culture étaient négatifs. Un traitement par antimoniate de méglumine intramusculaire était débuté. Les nouvelles biopsies cutanées réalisées montraient une prolifération dermique dense de cellules lymphoïdes de taille petite à moyenne avec irrégularités nucléaires, un épidermotropisme associé à des nécroses kératinocytaires et un pilotropisme (Fig. 2A et B). Il n'était pas mis en évidence de corps de Leishman dans les histiocytes. Les immunomarquages objectivaient un infiltrat lymphocytaire CD2+, CD3+, CD4-, CD5+, CD7+, CD8+, CD56-, CD20-, CD30-, perforine+ et granzyme B+ (Fig. 3A et B) avec un indice de prolifération Ki-67 > 30%. Il n'y avait pas d'expression du récepteur des cellules T (TCR) gamma/delta sur les cellules tumorales. La recherche du virus EBV par hybridation in situ (EBER) était négative. Un réarrangement clonal du gène du TCR était observé dans la peau mais pas dans le sang. Le diagnostic de LTEA était posé. A la suite de ces résultats, le traitement par antimoine, initié depuis une semaine, était arrêté. La tomographie par émission de positons (TEP) mettait en évidence de multiples hypermétabolismes au niveau de la face (SUV max 20.1) et plusieurs formations ganglionnaires infracentrимétriques diffuses (SUV max 11.2 inguinal gauche). La malade était traitée par 7 cures de polychimiothérapie, une cure CHEP (cyclophosphamide, doxorubicine, étoposide, prednisone) avec réalisation d'une chimiothérapie intrathécale par méthotrexate puis 6 cures CHOEP (CHEP + Oncovin<sup>®</sup>) aboutissant à une rémission complète. Ceci permettait par la suite une intensification thérapeutique par BEAM (carmustine, étoposide, cytarabine, melphalan) suivie d'une réinjection de cellules souches

hématopoïétiques autologues (Fig. 4). Après plus d'un an de la première cure de chimiothérapie, la malade était en rémission.

## **Discussion**

Notre cas avait les critères de LTEA individualisé par Berti [1]. Compte tenu de sa rareté et de sa particularité, le LTEA est classé comme entité provisoire dans la classification WHO-EORTC (World Health Organization - European Organization for Research and Treatment of Cancer) mise à jour en 2018 [3]. Il survient chez l'adulte de tout âge mais plutôt après 50 ans avec une nette prédominance masculine [4-6]. Son début est très rapide avec une atteinte cutanée le plus souvent diffuse par des papules, plaques hyperkératosiques ou nodules siégeant principalement sur le tronc et les extrémités. Une atteinte des muqueuses est parfois présente. L'ulcération des lésions est très fréquente. Dans quelques cas, l'évolution est plus lente, avec une atteinte cutanée localisée précédant de plusieurs mois voire années la dissémination [6-8]. Les localisations systémiques sont inconstantes (pulmonaires, testiculaires, ganglionnaire, neurologiques) et peuvent être précoces, comme chez notre patiente [1, 6].

Histologiquement, l'infiltrat est dermo-épidermique, composé d'éléments lymphoïdes de taille moyenne à grande. Les cellules présentent des noyaux très irréguliers et hyperchromatiques. L'épidermotropisme est constant, souvent associé à des kératinocytes nécrosés, témoignant du caractère cytotoxique des cellules tumorales. L'atteinte des follicules pileux est fréquente, comme c'était le cas chez notre patiente. L'angiocentrisme avec angiodestruction peut être également observé [8, 9], mais il est plus classique dans le lymphome T/NK cutané de type nasal et dans la granulomatose lymphomatoïde [10]. L'étude immunohistochimique montre des lymphocytes T CD3+, CD8+ et CD4- exprimant les protéines cytotoxiques (TIA1, granzyme et perforine) avec un phénotype fréquent CD2-

CD5- et CD7+ [6]. Une co-expression de CD56 est inconstante. Le TCR gamma/delta n'est pas exprimé, ce qui permet de distinguer le LTEA du lymphome T gamma/delta. Le Ki-67 montre un indice de prolifération élevé. L'association avec le virus EBV n'est pas retrouvée, ce qui différencie le LTEA du lymphome T/NK cutané de type nasal. La principale difficulté diagnostique réside dans la distinction avec le mycosis fongoïde CD8+ ou le lymphome T pagetoïde, d'évolution plus chronique et se manifestant par des plaques ou des nodules généralement non ulcérés. Dans le mycosis fongoïde CD8+, le phénotype cellulaire associé est souvent CD2+, CD5+, CD7- et l'expression des protéines cytotoxiques par les cellules tumorales est inconstamment présente [11]. Chez notre patiente, les cellules tumorales exprimaient CD2 et CD5 mais la positivité du CD7 pourrait être considérée comme un critère en faveur de LTEA.

Dans notre observation, le diagnostic de leishmaniose a été envisagé du fait d'un séjour récent sur l'île de Djerba et devant ses lésions croûteuses et ulcérées de la face. La positivité de la PCR Leishmaniose sur échantillon cutané était un argument particulièrement fort dans la décision d'initier le traitement par antimoine en raison de la très bonne sensibilité et forte sensibilité de cette technique [12, 13]. Cependant, certains éléments de l'observation étaient inhabituels pour une leishmaniose. En effet, en Tunisie, la leishmaniose est quasi inexistante sur la côte ou en zone urbanisée, où avait séjourné notre malade. De plus, le caractère extensif, destructeur et les localisations faciales multiples étaient atypiques pour une leishmaniose [14-15]. Enfin, à l'examen histologique, l'infiltrat était dès le départ lymphocytaire et non pas plasmocytaire et il n'était identifié de leishmanies ni au direct ni en culture. Après investigation menée au laboratoire de Parasitologie de notre centre, il apparaît que la fausse positivité de la PCR leishmaniose était due à une contamination de l'échantillon cutané de notre malade par un témoin positif.

Par ailleurs, notre cas avait une dissémination ganglionnaire diffuse, fait rare dans le LTEA. La biopsie ganglionnaire n'a pas été réalisée car l'atteinte lymphatique était infra-clinique et a été diagnostiquée par TEP mettant en évidence une fixation sur des ganglions de petite taille. Le pronostic du LTEA est très mauvais : la survie à 5 ans est estimée entre 18% et 32% avec une médiane de survie à 12–32 mois suivant les séries [1, 6]. Le traitement est mal codifié du fait de la rareté de cette pathologie. En raison du caractère agressif de ce lymphome avec un risque de dissémination viscérale précoce, une polychimiothérapie ainsi qu'une greffe de cellules souches hématopoïétiques sont nécessaires pour tenter d'obtenir une rémission [6, 16]. Dans notre cas, une autogreffe a été initialement privilégiée compte tenu de l'excellente réponse initiale à la chimiothérapie seule et sa morbi-mortalité moindre par rapport à l'allogreffe. Après l'autogreffe, devant la persistance de la rémission complète, une consolidation thérapeutique par allogreffe a été discutée mais n'a pas été réalisée du fait de la fragilité psychologique de la patiente.

**Remerciements :**

S. Belaz, L Darrieux, T Lamy et G Safa pour leur précieuse contribution

**Conflits d'intérêts:** aucun

## Références

1. Berti E, Tomasini D, Vermeer MH, Meijer CJ, Alessi E, Willemze R. Primary cutaneous CD8-positive epidermotropic cytotoxic T cell lymphomas. A distinct clinicopathological entity with an aggressive clinical behavior. *Am J Pathol* 1999;155:483-92.
2. Willemze R. CD30-negative cutaneous T-cell lymphomas other than mycosis fungoides. *Surg Pathol Clin* 2014;7:229–52.
3. Willemze R, Cerroni L, Kempf W, Berti E, Facchetti F, Swerdlow SH, et al. The 2018 update of the WHO-EORTC classification for primary cutaneous lymphomas. *Blood* 2019;133:1703-14.
4. Nofal A, Abdel-Mawla MY, Assaf M, Salah E. Primary cutaneous aggressive epidermotropic CD8+ T-cell lymphoma: proposed diagnostic criteria and therapeutic evaluation. *J Am Acad Dermatol* 2012; 67:748–59.
5. Robson A, Assaf C, Bagot M, Burg G, Calonje E, Castillo C, et al. Aggressive epidermotropic cutaneous CD8+ lymphoma: a cutaneous lymphoma with distinct clinical and pathological features. Report of an EORTC Cutaneous Lymphoma Task Force Workshop. *Histopathology* 2015; 67:425–41.
6. Guitart J, Martinez-Escala ME, Subtil A, Duvic M, Pulitzer MP, Olsen EA, et al. Primary cutaneous aggressive epidermotropic cytotoxic T-cell lymphomas: reappraisal of a provisional entity in the 2016 WHO classification of cutaneous lymphomas. *Mod Pathol* 2017; 30:761-72.
7. Du-Thanh A, Durand L, Costes V, Guillot B, Dereure O. Lymphome T cutané épidermotrope cytotoxique CD8+ « agressif » : difficultés de prise en charge chez un malade atteint d'une dystrophie myotonique de Steinert. *Ann Dermatol Venereol* 2006; 133:991-4.

8. Gardette E, Moguelet P, Barete S, Frances C, Senet P. Lymphome cutané épidermotrope agressif CD8+ d'évolution inhabituelle. *Ann Dermatol Venerol* 2016;143: 846-51.
9. Poszepczynska-Guigné E, Jagou M, Wechsler J, Dieng MT, Revuz J, Bagot M. Lymphome T cutané épidermotrope CD8+ cytotoxique d'évolution très agressive. *Ann Dermatol Venereol* 2006;133:253-6.
10. Geller S, Myskowski PL, Pulitzer M. NK/T-cell lymphoma, nasal type,  $\gamma\delta$  T-cell lymphoma, and CD8-positive epidermotropic T-cell lymphoma-clinical and histopathologic features, differential diagnosis, and treatment. *Semin Cutan Med Surg* 2018; 37:30-8.
11. Martinez-Escala ME, Kantor RW, Cices A, Xiaolong A, Zhou XA, Kaplan JB et al. CD8+ mycosis fungoides: A low-grade lymphoproliferative disorder. *J Am Acad Dermatol* 2017;77:489–496.
12. Gangneux JP, Menotti J, Lorenzo F, Sarfati C, Blanche H, Bui H, et al. Prospective value of PCR amplification and sequencing for diagnosis and typing of old world *Leishmania* infections in an area of nonendemicity. *J Clin Microbiol* 2003;41:1419-22.
13. Mary C, Faraut F, Lascombe L, Dumon H. Quantification of *Leishmania infantum* DNA by a Real-Time PCR assay with High Sensitivity. *J Clin Microbiol* 2004;42:5249–55
14. Ben Salah A, Kamarianakis Y, Chlif S, Ben Alaya N and Prastacos P. Zoonotic cutaneous leishmaniasis in central Tunisia : spatio-temporal dynamics. *Int J Epidemiol* 2007;36:991-1000.
15. Mokni M. Leishmanioses cutanées. *EMC - Dermatologie* 2016; 11:1-12.
16. Cyrenne BM, Fraser Gibson J, Subtil A, Girardi M, Isufi I, Seropian S, et al. Transplantation in the treatment of primary cutaneous aggressive epidermotropic cytotoxic CD8-positive T-cell lymphoma. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2017;18:85-93.

- Figure 1. Lésions nodulaires ulcérées du visage
- Figure 2. Examen histologique cutané: prolifération lymphoïde avec épidermotropisme et nécroses kératinocytaires (A) et présence d'un pilotropisme au sein de l'infiltrat lymphocytaire pléomorphe (B).
- Figure 3. Immunomarquage des cellules tumorales: expression de CD8 (A) et de granzyme B (B).
- Figure 4. Régression complète des lésions post-chimiothérapie et rémission 74 jours après autogreffe de cellules souches hématopoïétiques











