

Syndrome de Sézary chez un bouledogue français

Un diagnostic difficile pour une maladie rare

Le syndrome de Sézary est une maladie décrite en médecine humaine et représente une forme particulière de lymphome cutané T épithéliotrope associée à la présence de cellules tumorales circulantes dans le sang (forme leucémique)¹¹. Quelques cas ont été rapportés en médecine vétérinaire chez le chien.



Delphine Rivière
Docteur vétérinaire,
Laboratoire CVet,
Cytologie-Hématologie
55 rue de la Paderne, C29
31170 TOURNEFEUILLE
contact@c-vet.fr

Un bouledogue français femelle de 9 ans, est suivi depuis 2 ans pour une dermatose érythémateuse, prurigineuse et séborrhéique chronique. De multiples biopsies cutanées ont été réalisées à des intervalles de temps réguliers et les examens immunohistologiques ont montré à chaque fois la présence d'un infiltrat à petits lymphocytes ayant un profil CD3+ (lymphocytes T). Cependant la monoclonalité de cette population, synonyme d'une population tumorale (lymphome T épithéliotrope), n'a jamais été confirmée avec certitude.

Cet état séborrhéique avec prurit et érythème a toujours été régulièrement présent et maîtrisé par une corticothérapie, antibiothérapie et traitements locaux. Deux mastocytomes cutanés bien différenciés ont également été retirés chirurgicalement 6 mois auparavant.

La chienne est présentée ce jour pour une nouvelle crise de démangeoisons excessives et polyadénomégalie.

Examen clinique



Didier Lanore
Docteur vétérinaire
Exercice exclusif
de la cancérologie
Membre ESVONC, GEO
Clinique vétérinaire
de la Rivière
1, rue Pierre Loti
31830 PLAISANCE
DU TOUCH
Clinique vétérinaire Alliance
8, Bd Godard
33300 BORDEAUX



1
Erythème et plaques ulcérées.

Un érythème important et de multiples plaques ulcérées sont présents (photo 1). Ce type de lésions ulcératives n'a encore jamais été observé chez cet animal. Les nœuds lymphatiques rétro-mandibulaires et pré-scapulaires sont volumineux.

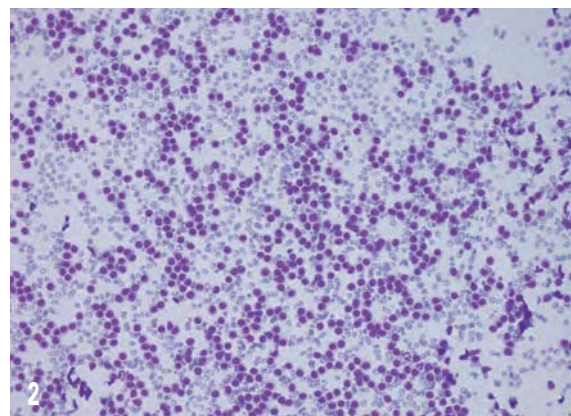
Examens complémentaires

Lors de la consultation sont réalisées une prise de sang en vue d'une numération formule et d'un examen du frottis sanguin, des cytoponctions cutanées et des cytoponctions ganglionnaires. D'autres examens seront envisagés en fonction des premiers résultats.

1. Hématologie

La numération formule sanguine révèle une leucocytose à plus de 300 000 GB / μ l (VU : 5,5 - 17 / μ l), associée à une anémie (Ht = 30 % ; VU : 37 - 55). Face à de telles valeurs chiffrées, la réalisation d'un frottis sanguin est indispensable afin de confirmer puis de caractériser cette leucocytose.

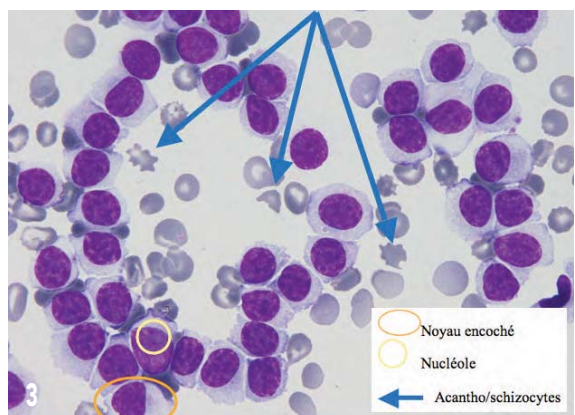
A faible grossissement, l'examen du frottis montre une leucocytose majeure, composée d'une population prédominante, de cellules rondes mononucléées à rapport nucléo-cytoplasmique élevé, compatibles avec des cellules lymphoïdes. (photo 2).



2
Frottis sanguin x 200.

L'observation à plus fort grossissement (x 500 et x 1000) permet une analyse plus fine des cellules circulantes. Elles sont de taille variable avec un rapport nucléo-cytoplasmique moyen à élevé. Le noyau est rond, parfois encoché à chromatine relativement dense et mottée, parcourue par des

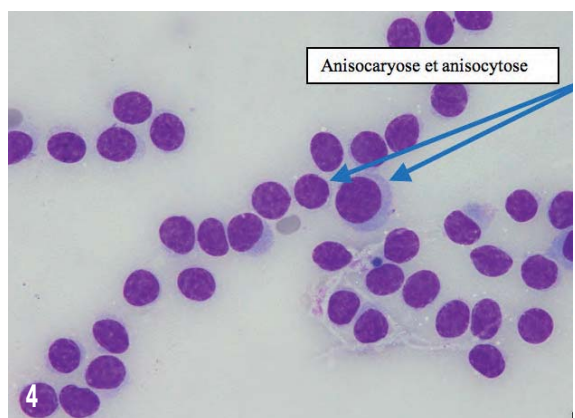
sortes de sillons qui s'entrecroisent sur la surface nucléaire. Une région nucléolaire est parfois visible pour quelques cellules. Les cytoplasmes sont basophile clair et sans granulation visible. Ces cellules évoquent bien des cellules lymphoïdes. Parallèlement, on observe une poikilocytose (anomalies morphologiques) marquée sur la population des hématies, avec de nombreux acanthocytes et schizocytes. (photo 3).



Frottis sanguin x 1000.

2. Cytologie cutanée

La cytoponction à l'aiguille fine d'une plaque cutanée en région du cou montre une infiltration monomorphe de petits lymphocytes présentant quelques atypies cyto-nucléaires, en particulier une anisocytose et une anisocaryose modérées (photo 4).



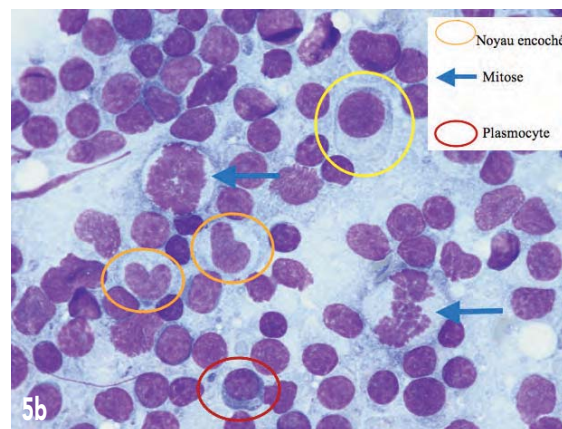
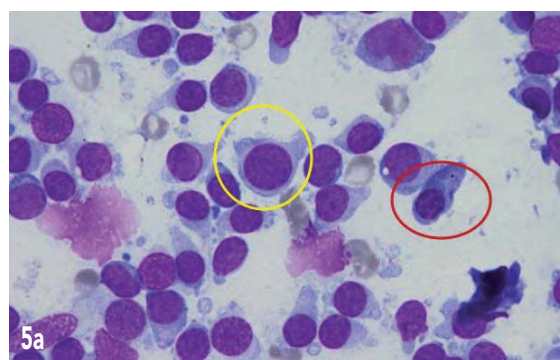
Nodule cutané x 1000.

3. Cytologie ganglionnaire

Par essence, le nœud lymphatique est composé de cellules lymphoïdes majoritairement matures (petits et moyens lymphocytes représentent la population prédominante d'un nœud lymphatique normal, environ 80 % des cellules).

Le bilan d'extension au nœud lymphatique par observation microscopique s'avère donc délicat pour faire la distinction entre des cellules lymphoïdes « normales » résidentes et les cellules lymphoïdes observées dans le sang et les lésions cutanées, étant donné qu'elles ne présentent pas d'anomalies morphologiques particulièrement évidentes.

Cependant, l'examen cytologique des ponctions des nœuds lymphatiques mandibulaires met en évidence la présence de cellules rappelant celles observées dans le sang et les lésions cutanées (photos 5a et 5b : entourée en jaune).



Nœud lymphatique mandibulaire x 1000.

Certaines cellules présentent un noyau nettement encoché. L'index mitotique est élevé. Une hyperplasie plasmocytaire est également présente.

4. Myélogramme

Un myélogramme est réalisé afin de compléter le bilan d'extension.

Le comptage des cellules médullaires montre une lymphocytose modérée (17 %) secondaire à un contingent lymphoïde rappelant la morphologie des cellules observées en zone cutanée.

Diagnostic

Les commémoratifs, l'aspect clinique, les analyses cytologiques des lésions cutanées, des nœuds lymphatiques et l'examen du frottis sanguin permettent de suspecter une forme leucémique de lymphome cutané ou syndrome de Sézary. Afin de confirmer cette hypothèse, une analyse histologique d'une biopsie cutanée est demandée et celle-ci conclut à un lymphome épithéliotrope avec présence de micro-abcès de Pautrier. Un immunomarquage est réalisé sur les cellules du sang, les cellules blastiques circulantes sont CD3+ (immunophénotype T)/CD4-/CD8+ (cellules T cytotoxiques), ce qui confirme la nature T des lymphoblastes.

Discussion

1. Aspects cytologiques : la cellule de Sézary

La cellule dite de Sézary (ou cellule de Lutzner) est une cellule de taille moyenne avec un rapport nucléo-cytoplasmique élevé et un cytoplasme basophile clair. Le noyau est généralement rond, mais peut parfois être encoché. Un aspect cérébriforme du noyau est observable en microscopie électronique. Ces circonvolutions expliquent les sillons observés en microscopie optique. La chromatine est dense et irrégulière, dessinant des sortes de travées à la surface du noyau. Les nucléoles sont peu visibles^{2,11}. La cellule de Sézary peut aussi être de taille plus petite, elle est alors difficile à différencier d'un lymphocyte normal, ce qui explique la difficulté évoquée précédemment, de la lecture des ponctions des nœuds lymphatiques pour le bilan d'extension. En effet, l'infiltration du nœud lymphatique par des cellules tumorales peut être difficile à voir étant donné leur morphologie semblable avec les cellules lymphoïdes normalement présentes dans un nœud lymphatique, seules les cellules nettement encochées sont compatibles avec des cellules étrangères.

2. Diagnostic du syndrome

Dans un premier temps l'aspect des lésions cliniques (dermatite érythémato-squameuse), les résultats immuno-histologiques permettent d'établir le diagnostic de lymphome T épithéliotrope avec bilan d'extension positif aux nœuds lymphatiques. L'observation du frottis sanguin et l'immunomarquage des cellules circulantes confirment une forme leucémique du lymphome.

Quelques éléments clés à retenir

- ⇒ Diagnostic différentiel avec une leucémie lymphoïde chronique avec atteinte cutanée.
- ⇒ Difficulté du diagnostic dans les stades précoces : atopie/ lupus cutané/ lymphome cutané T épithéliotrope.
- ⇒ Perspectives : Techniques moléculaires (PCR) dans la discrimination de l'origine inflammatoire ou tumorale d'une population lymphoïde.

Concernant le syndrome de Sézary, la première affection qui entre dans le diagnostic différentiel est la leucémie lymphoïde chronique avec dissémination cutanée secondaire, pour laquelle le traitement et le pronostic sont différents. La difficulté de ce cas réside dans la détermination de la nature inflammatoire ou tumorale de l'infiltrat lymphocytaire présent en région cutanée. La lymphocytose mise en évidence sur les premières biopsies semble être compatible avec un état inflammatoire, mais les histologistes s'accordent sur la difficulté diagnostique de ce type d'infiltrat, pour lequel seule la détection de réarrangements clonaux par des techniques moléculaires, comme cela est déjà réalisé en médecine humaine, serait la preuve d'un état tumoral¹². Les cas décrits en médecine vétérinaire sont peu nombreux. En général les chiens présentent une dermatite prurigineuse avec adénomégalie, lésions cutanées (nodules et/ou plaques) et leucocytose^{1,3}. Une forme atypique avec présence d'une masse tumorale pulmonaire en plus des signes cliniques classiques, a été décrite chez un cocker⁴.

Le pronostic de cette affection est d'autant plus sombre que différencier « lymphocytose inflammatoire » ou « lymphocytose tumorale », en particulier dans les stades précoces de la maladie, retarde la mise en place d'un traitement adapté. Les durées de survie moyennes, chez l'homme sont d'environ 1 an avec des protocoles de chimiothérapie classique et 33 % de taux de survie à 5 ans¹¹. De nouvelles approches thérapeutiques mettant à profit les réarrangements monoclonaux connus des récepteurs T des cellules tumorales, semblent être très prometteuses^{7,8,9}. ■

Bibliographie

1. M.A. Thrall et coll., "Cutaneous lymphosarcoma and leukemia in a dog resembling Sézary syndrome in man". *Vet Pathol* 1984; 21: 182-186.
2. P. Souteyrand et M. d'Incan, "Etude cytologique et immunologique de la cellule de Sézary". *Revue française des laboratoires* 1987; 163:63-66.
3. K. S. Latimer et coll., "Sézary syndrome in a dog". *Comp Haematol Int* 1996; 6: 115-119.
4. A. P. Foster et coll., "Cutaneous T-cell lymphoma with Sézary syndrome in a dog". *Vet Clin Path* 1997; 26: 188-192.
5. T. Hubert et coll., "Lymphome cutané-muqueux T épithéliotrope chez un Setter gordon". *Prat Med Chir Anim Comp* 2003; 38:325-326.
6. R.E. Risbon et coll., « Response of canine cutaneous epitheliotropic lymphoma to lomustine (CCNU) : a retrospective study of 46 cases (1999-2004) ». *J Vet Intern Med* 2006; 20: 1389-1397.
7. S.T. Hwang et coll., « Mycosis fungoides and Sézary syndrome » *Lancet* 2008 ;15 : 945-957.
8. R.T. Hoppe et coll., "Mycosis fungoides and the Sézary syndrome: pathology, staging and treatment". *Curr Probl Cancer* 1990; 14: 293-371.
9. S.J. Whittaker et coll., "Efficacy and tolerability of currently available therapies for the mycosis fungoides and Sézary syndrome variants of cutaneous T cell lymphoma". *Cancer Treat Rev* 2007; 33: 146-160.
10. R. Avery et coll., "Molecular methods to distinguish reactive and neoplastic lymphocyte expansions and their importance in transitional neoplastic states". *Vet Clin Path* 2004; 33:196-207.
11. J. Fontaine et coll., "Canine cutaneous epitheliotropic T-cell lymphoma: a review". *Vet Comp Oncology* 2009; 7: 1-14.
12. R. Burnett et coll., "Diagnosis of canine lymphoid neoplasia using clonal rearrangements of antigen receptor genes". *Vet Pathol* 2003; 40:32-41.