

## Le lymphome diffus de la pulpe rouge avec lymphocytes villeux

L. BASEGGIO<sup>1</sup>

### RÉSUMÉ

Parmi les lymphomes spléniques à cellules B avec irrégularités cytoplasmiques (ou villosités), si le lymphome de la zone marginale splénique (LZMS) et la leucémie à tricholeucocytes (HCL) sont reconnus comme des entités à part entière dans la classification OMS 2008, le lymphome splénique diffus de la pulpe rouge avec lymphocytes villeux (SDRPL) et la forme variante de la leucémie à tricholeucocytes (HCL-V) restent toujours des entités provisoires à rattacher aux lymphomes spléniques inclassables. Alors que le SDRPL présente des caractéristiques clinico-biologiques bien distinctes d'avec le LZMS et la HCL, il existe un important chevauchement entre SDRPL et HCL-V dont la signification reste à clarifier. Nous aborderons ici les différents aspects cliniques, morphologiques, immunologiques, cytogénétiques et moléculaires de ces entités.

**MOTS-CLÉS :** lymphome B splénique, lymphocytes villeux, morphologie, cytométrie en flux.

### I. - INTRODUCTION

Le lymphome splénique diffus de la pulpe rouge avec lymphocytes villeux (1, 2), correspond à l'entité provisoire « *splenic diffuse red pulp small B-cell lymphoma with villous lymphocytes* » (SDRPL) décrite dans les lymphomes spléniques inclassables de la classification OMS 2008 (3). Le SDRPL présente toutefois des caractéristiques cliniques, morphologiques, immunophénotypiques, cytogénétiques et moléculaires distinctes de deux autres lymphomes spléniques à cellule B avec irrégularités du contour cytoplasmiques (ou villosités), et qui sont, eux, reconnus comme des entités à part entière dans la classification OMS 2008 : le lymphome splénique des cellules de la zone marginale (LZMS) (sans ou avec lymphocytes villeux, appelé dans ce dernier cas « *splenic lymphoma with villous lymphocytes* » [SLVL]) et la leucémie à tricholeucocytes (*hairy cell leukemia*, HCL). Dans un souci de clarté, il nous semble préférable de ne plus utiliser la terminologie de SLVL et nous adopterons ici le terme de LZMS et non celui de SLVL, bien que le SLVL ait été décrit comme la phase leucémique de tous les LZMS (et utilisé comme tel dans la classification OMS 2008) (4, 5). Malgré des caractéristiques clinico-biologiques distinctes, le diagnostic différentiel entre SDRPL, LZMS et HCL peut parfois s'avérer difficile,

or il apparaît primordial compte tenu d'une prise en charge thérapeutique distincte de ces entités.

Dans cette revue, nous décrirons les caractéristiques cliniques, morphologiques, immunophénotypiques, cytogénétiques et moléculaires du SDRPL (1, 2, 6), et discuterons de son rapprochement avec la forme variante de la leucémie à tricholeucocytes (HCL-V).

### II. - PRÉSENTATION CLINICO-BIOLOGIQUE (Tableau)

Le SDRPL est une entité rare qui représente moins de 1 % des lymphomes non-hodgkiniens, l'incidence étant toutefois difficile à évaluer compte tenu du faible nombre de séries publiées (1, 6). Il représente 9 à 10 % des lymphomes B diagnostiqués sur pièce de splénectomie et 0,5 % des syndromes lymphoprolifératifs à petites cellules B (SLP-B) avec dissémination sanguine. Il touche l'homme

<sup>1</sup>Laboratoire d'Hématologie cellulaire, Centre Hospitalier Lyon-Sud, Pierre-Bénite ; UMR5239 CNRS/ENS Lyon/UCBL/HCL.

**Tableau - Caractéristiques clinico-biologiques des LZMS, SDRPL, HCL-V et HCL.**

	LZMS	SDRPL	HCL-V	HCL
Fréquence (% au sein des SLP-B)	25	0,5	0,4	2
<i>Présentation clinique</i>				
Sex ratio (H/F)	0,48	1,64	1,60	5,0
Âge médian	62	77	71	55
Splénomégalie	Oui	Oui	Oui	Oui
Lymphocytose (> 4,0 10 <sup>9</sup> /L)	51 %	75 %	80 %	Absente
Neutropénie (< 1,5 10 <sup>9</sup> /L)	Absente	Absente	Absente	Présente
Monocytopénie	Absente	Absente	Absente	Présente
<i>Cytologie /Histologie</i>				
Sang périphérique	Population lymphomateuse hétérogène LV < 20 %	Population lymphomateuse homogène LV > 50 %	Population lymphomateuse homogène LV > 50 % mais LV nucléolé	Population lymphomateuse homogène Trichleucocytes Pas de LV
Moelle osseuse	Infiltration lymphomateuse intrasinusoïdale et nodulaire, rarement interstitielle Hématopoïèse conservée Rare fibrose médullaire	Infiltration lymphomateuse interstitielle ou intrasinusoïdale Hématopoïèse conservée Rare fibrose médullaire	Infiltration lymphomateuse interstitielle ou intrasinusoïdale Hématopoïèse conservée Rare fibrose médullaire	Infiltration lymphomateuse diffuse et/ou nodulaire Importante fibrose de la trame réticulinique
Rate	Expansion de la zone marginale (aspect bi-phasique forme typique)	Infiltration lymphomateuse diffuse avec congestion de la pulpe rouge ; lac sanguin	Infiltration lymphomateuse diffuse avec congestion de la pulpe rouge	Infiltration lymphomateuse diffuse avec atrophie de la pulpe blanche ; lac sanguin
<i>Immunophénotype</i>				
CD22	Positif +	Positif ++	Positif ++	Positif +++
CD11c	Positif +/Négatif	Positif ++	Positif ++	Positif +++
CD103	Négatif	Négatif/Positif + (36 % des cas)	Positif + (60 % des cas)	Positif +++
CD123	Négatif	Négatif/Positif + (10 % des cas)	Négatif/Positif + (9 % des cas)	Positif +++
CD25	Positif/Négatif	Positif/Négatif	Positif/Négatif	Positif +++
CD24/CD27	Positif	Négatif	Négatif	Négatif
Annexine A1	Négatif	Négatif	Négatif	Positif
<i>Cytogénétique</i>				
Anomalies cytogénétiques	80 %	32 %	Rare	Rare
Anomalies récurrentes	+3, +18, del7q	Aucune (del7q, +3)	Aucune (del17p, +12)	Aucune (del17p, anomalies du chr. 5)
<i>Biologie moléculaire</i>				
Profil des gènes <i>IGHV</i> (% de mutations)	85 %	79 %	83 %	80 %
	VH1-2*04	VH4-34, VH3-23	VH4-34	VH3-23, VH4-34
Mutation <i>BRAF</i> <sup>V600E</sup>	Absente	Absente	Absente	Présente

SLP-B : syndrome lymphoprolifératif B avec dissémination sanguine, LV : lymphocytes velleux, dans profil immunologique : + = expression positive avec expression en MFI modérée, ++ = expression positive avec expression en MFI forte, +++ = expression positive avec expression en MFI très forte, d'après nos propres séries et celle de la littérature.

âgé (âge médian de 77 ans), ce qui le différencie du LZMS, qui est plus fréquent (25 % de nos cas de SLP-B) avec une prédominance féminine de 60 à 70 ans. La HCL est une entité également rare (2 % des SLP-B), mais elle est observée chez des hommes plus jeunes (âge médian de 55 ans).

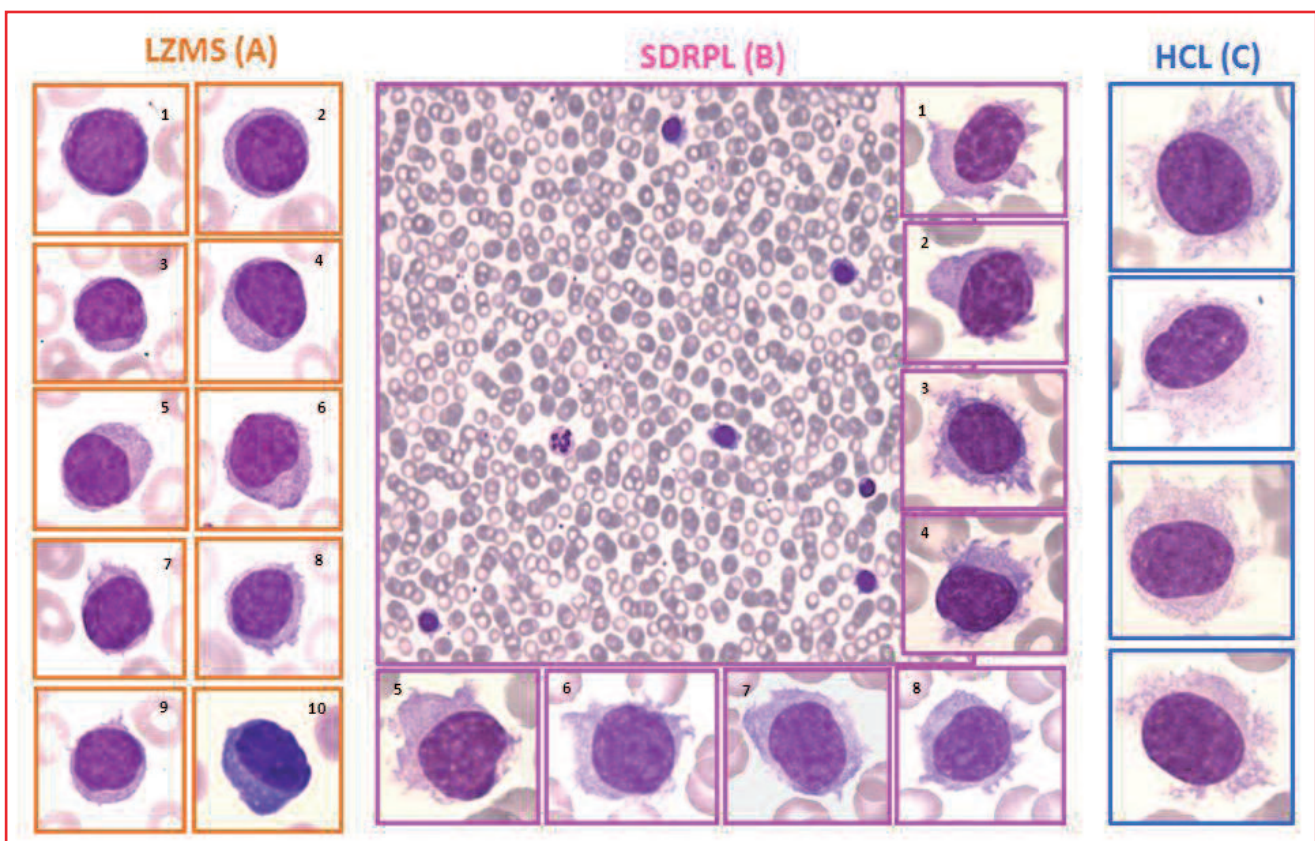
Les patients avec SDRPL présentent une splénomégalie clinique ou échographique, exceptionnellement des adénopathies. Anémie (< 100 g/L) et thrombopénie (< 100 10<sup>9</sup>/L) sont peu fréquentes (8 % et 22 %, respectivement), et sont à rattacher à l'hypersplénisme ou plus rarement à un mécanisme auto-immun. Il n'y a qu'exceptionnellement une neutropénie et en règle générale pas de monocytopenie. L'invasion sanguine est constante mais d'importance variable, et reste le plus souvent modérée (lymphocytose de 11,0 à 15,8 10<sup>9</sup>/L). Si cette présentation clinico-biologique est proche de celle du LZMS, elle diffère de celle de la HCL qui, outre la splénomégalie, se caractérise par une pancytopenie, parfois seulement une neutropénie, une thrombopénie ou une anémie.

### III. - CYTOLOGIE (Figure 1)

#### Sang périphérique

Sur les étalements sanguins, la population lymphoïde apparaît homogène avec un net contingent de lymphocytes velleux (LV) qui par définition doit être supérieur à 20 % de la population lymphomateuse (1). Dans notre série, les LV représentent généralement plus de 60 % des éléments tumoraux associés à de plus rares cellules « lymphocyte-like ».

Les caractéristiques cellulaires du LV sont un noyau rond à chromatine mottée, sans nucléole visible ou de petite taille, un cytoplasme basophile d'abondance variable mais le plus souvent moyenne, et présentant des villosités franches réparties en un ou plusieurs pôles. La présence de ces villosités est très dépendante de l'étalement, et peut disparaître en cas de sur-étalement. Parfois, un faible contingent de LV peut présenter un nucléole proéminent, ce que l'on considère comme un signe de progression tumorale.



**Fig. 1 - Cytologie du frottis sanguin.**

**A/ Lymphome des cellules de la zone marginale splénique (x100, MGG).** Hétérogénéité des cellules lymphomateuses circulantes avec une majorité de petites cellules lymphoïdes (lymphocyte-like) (1-3), fréquemment des cellules lymphoplasmocytaires (4-6), des cellules avec de fines villosités (7-9), et de rares cellules plasmocytaires (10).

**B/ Lymphocytes velleux typiques/SDRPL.** Homogénéité de la population lymphomateuse circulant (x10, MGG) : noyau rond à chromatine mottée, sans nucléole visible ou de petite taille, cytoplasme basophile d'abondance variable le plus souvent moyenne, et présentant des villosités franches réparties en un ou plusieurs pôles (1-5), exceptionnels éléments velleux nucléolés et/ou plus atypiques (6-8).

**C/ Tricholeucocytes typiques (x100, MGG).** Cellule moyenne, noyau ovale ou réniforme à chromatine finement dispersée sans ou avec un nucléole unique et de petite taille, cytoplasme abondant, faiblement et irrégulièrement basophile présentant de fines projections sur tout le pourtour de la cellule.

Le frottis sanguin des LZMS est lui plus hétérogène, avec un mélange de différents types cellulaires : des petites cellules *lymphocyte-like*, des cellules comportant de fines villosités (différentes des vrais LV), des cellules lymphoïdes à noyau irrégulier (« encoché »), des cellules lymphoplasmocytaires (noyau excentré à chromatine mottée en petits blocs irréguliers et une basophilie modérée du cytoplasme), de rares LV typiques (toujours < 20 % de la population tumorale), des cellules lymphoplasmocytaires (noyau à chromatine compacte, avec de possibles petites densifications irrégulières, excentré dans un cytoplasme plus ou moins abondant mais dont la basophilie est celle du plasmocyte), voire de vraies cellules plasmocytaires ou plus rarement des cellules « B monocytoides » au cytoplasme en couronne abondant et clair.

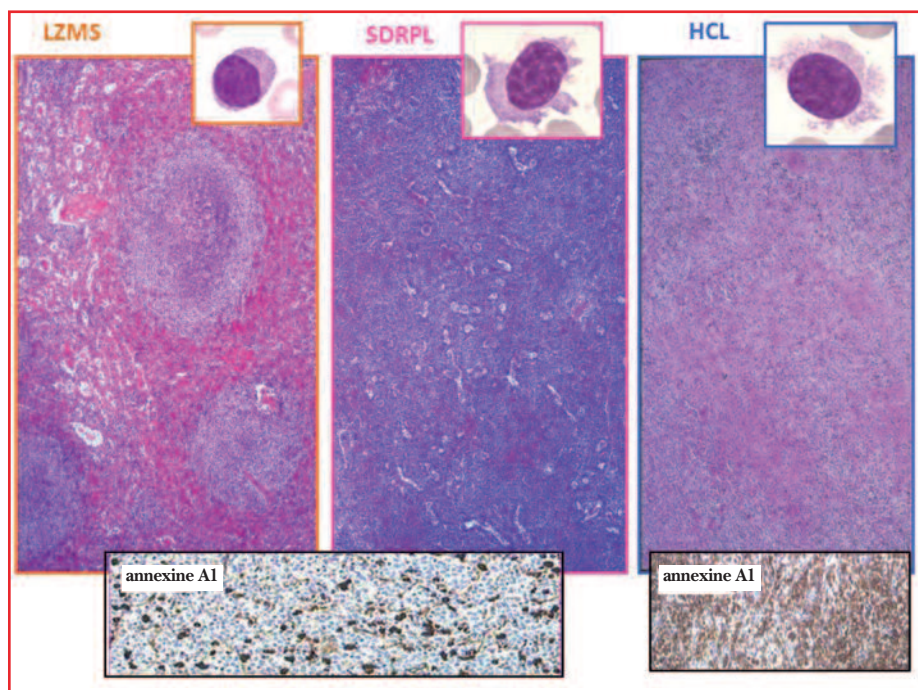
Les tricholeucocytes de la HCL sont eux de taille moyenne avec un cytoplasme abondant, faiblement et irrégulièrement basophile présentant de fines projections sur tout le pourtour de la cellule. Le noyau est de forme ovale ou réniforme, la chromatine a un aspect finement dispersé avec un nucléole, quand il est présent, qui est de petite taille et unique.

#### Moelle osseuse

L'infiltration lymphomateuse est habituelle. Elle est interstitielle et/ou nodulaire, parfois massive, les villosités sont souvent moins visibles que sur les étalements de sang périphérique et il faudra les rechercher dans les zones hémorragiques. Dans le SDRPL comme dans le LZMS, l'hématopoïèse est généralement conservée et le plus souvent sans fibrose médullaire. Dans la HCL, l'infiltration est diffuse ou nodulaire, avec diminution de l'hématopoïèse associée à une importante fibrose médullaire.

#### Rate

L'infiltration lymphomateuse est diffuse au niveau de la pulpe rouge, avec atrophie de la pulpe blanche. Elle se rapproche de celle de la HCL mais les cellules tumorales, même si les villosités sont généralement moins nettes que sur les frottis sanguins, s'en distinguent par les caractéristiques nucléaires (noyau rond *versus* ovale/réniforme) et l'aspect chromatien (chromatine dense +/- condensée en petit bloc *versus* chromatine dispersée). Cette infiltration est par contre distincte de celle du LZMS qui, dans les formes typiques, montre une infiltration nodulaire de



**Fig. 2 - Histologie (x4, HES).**

**A/ Lymphome des cellules de la zone marginale splénique.** Infiltration nodulaire de la pulpe blanche avec épaissement de la zone marginale et aspect bi-phasique (forme classique), marquage à l'annexine A1 négatif.

**B/ Lymphome diffus de la pulpe rouge avec lymphocytes villeux.** Infiltration diffuse de la pulpe rouge avec effacement de la pulpe blanche, marquage à l'annexine A1 négatif.

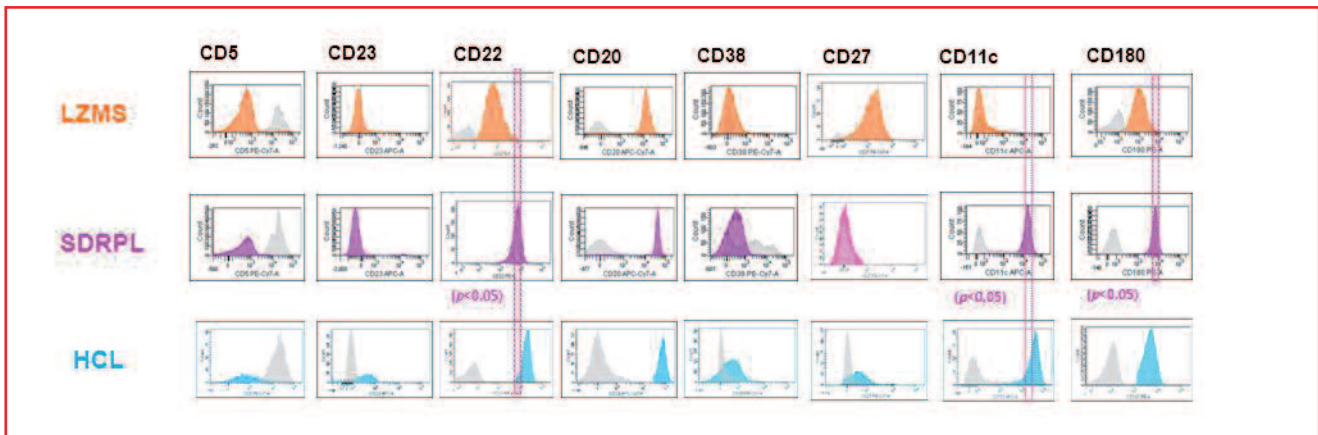
**C/ Leucémie à tricholeucocytes.** Infiltration diffuse de la pulpe rouge avec effacement de la pulpe blanche et formation de pseudo-sinus spléniques (élargissement des cordons pulpaire), marquage à l'annexine A1 positif.

la pulpe blanche avec épaissement de la zone marginale (dite aussi bi-phasique) (voir plus loin le paragraphe « histologie »), parfois plus visible au niveau des empreintes du ganglion du hile splénique, habituellement envahi par le lymphome.

#### IV. - HISTOLOGIE (Figure 2)

Dans le SDRPL, l'infiltration splénique est diffuse au niveau de la pulpe rouge et s'accompagne d'une disparition de la pulpe blanche (1, 2). Cet aspect se rapproche de celui de la HCL, qui est caractérisée par une infiltration diffuse de la pulpe rouge associée à un effacement de la pulpe blanche et à la formation de pseudo-sinus spléniques avec élargissement des cordons pulpaire (7). Par contre, dans le SDRPL, le marquage à l'annexine A1 est négatif contrairement à la HCL.

Dans le LZMS, l'atteinte nodulaire de la pulpe blanche montre un épaissement de la zone marginale qui, dans sa forme classique, présente un aspect bi-phasique dû à la formation d'une zone de petits lymphocytes entourée d'une zone périphérique plus large avec des cellules lymphoïdes de plus grande taille au cytoplasme plus abondant. Un aspect mono-phasique de la zone marginale peut également être observé (8). La pulpe rouge est atteinte de façon variable.



**Fig. 3 - Immunomarquage par cytométrie en flux : comparaison des profils immunologiques des LZMS, SDRPL et HCL.** Histogrammes représentant les expressions des CD5, CD23, CD22, CD20, CD38, CD27, CD11c et CD180 de populations lymphomateuses CD19 positives d'un LZMS (orange), d'un SDRPL (rose) et d'une HCL (bleu). Habituellement, le SDRP a un profil immunologique « négatif » (CD5/CD23/CD43) mais avec : (1) une expression des CD22, CD20, CD11c significativement plus forte que celle du LZMS, mais plus faible que celle de la HCL ( $p < 0,05$ ) ; (2) une négativité des CD27 et CD38 ; et (3) une expression significativement plus élevée du CD180 par rapport au LZMS.

## V. - IMMUNOPHÉNOTYPE (Tableau, Figure 3)

Les cellules lymphomateuses sont habituellement CD5, CD23 et CD43 négatives comme dans le LZMS, mais elles s'en distinguent par une expression plus forte des CD11c, CD22 et CD20, ainsi que par une forte expression du CD76. Le CD103 est positif dans 20 à 30 % de nos cas (1). Les CD123, CD25, CD38, CD24 et CD27 sont habituellement négatifs. Ce profil immunologique nous a permis d'établir un score qui facilite la distinction immunologique du SDRPL d'avec le LZMS, et qui est basé sur l'analyse de 5 paramètres : CD11c (1 point si fortement positif), CD22 (1 point si fortement positif), CD27 (1 point si négatif), CD38 (1 point si négatif), CD76 (immunocytochimie, 1 point si fortement positif) (9). Un score supérieur à 3 est en faveur d'un SDRPL (9).

L'expression du CD180 apparaît également discriminante entre SDRPL et LZMS, cette expression étant statistiquement plus importante dans le SDRPL que dans le LZMS (10). Le CD180, facilement utilisable en cytométrie de flux (CMF), pourrait ainsi remplacer le CD76, dont la recherche en immunocytochimie est inhabituelle dans les laboratoires d'Hématologie.

Le score de Del Giudice, qui est lui basé sur l'expression des CD103, CD11c, CD25, HC2 (souvent remplacé par le CD123), avec 1 point attribué pour une expression positive et 0 point pour une expression négative, permet d'identifier immunologiquement la HCL puisque 98 % des HCL ont un score de 3-4, contrairement aux autres SLP-B avec contingent de cellules villeuses, qui ont généralement un score de 0-1 (11). Toutefois, compte tenu du faible nombre de séries de SDRPL décrit dans la littérature, l'évaluation du score de Del Giudice n'a pas été rapportée pour cette entité. Dans notre série, quelques cas de SDRPL présen-

tent un score de 3. Le score de Del Giudice ne permet donc pas toujours de différencier immunologiquement un SDRPL d'une HCL, d'où la pertinence de notre score qui utilise, lui, l'intensité d'expression plutôt que le pourcentage d'expression, et en particulier l'intensité d'expression du CD11c.

## VI. - GÉNÉTIQUE (Tableau)

Le caryotype ne met que rarement en évidence des anomalies chromosomiques (32 % des cas de SDRPL), ce qui est un autre élément qui distingue le SDRPL du LZMS, qui présente lui des anomalies clonales dans la très grande majorité des cas (plus de 80 % des cas de LZMS). Par contre, les anomalies retrouvées sont celles observées dans les LZMS avec, en particulier, des délétions en 7q, des trisomies 18 et des trisomies en 3q. Chez les patients avec une HCL, les anomalies chromosomiques sont également rares. Les chromosomes les plus impliqués sont les chromosomes 1, 2, 5, 6, 11, 19 et 20 ; les atteintes du chromosome 5 sont les plus fréquentes (40 % des cas de HCL) et correspondent à des trisomies, des inversions péricentriques ou des délétions interstitielles en 5q13.3 (12).

## VII. - PROFIL DES GÈNES DES CHAÎNES LOURDES DES IMMUNOGLOBULINES (Tableau)

Le profil des gènes des chaînes lourdes des immunoglobulines (*immunoglobulin heavy variable, IGHV*) est muté dans 80 % des cas de SDRPL et de HCL, et dans plus de 85 % des cas de LZMS (49 % de cas très mutés avec moins de 97 % d'homologie, 38 % de cas peu mutés avec 97-99, 9 % d'homologie).

Dans le SDRPL, il existe un biais d'utilisation des segments VH3-23 et VH4-34. Dans le LZMS, trois réarrangements - IGHV1-2 (25 %), IGHV4-34 (13 %) et IGHV3-23 (8 %) - représentent un peu moins de la moitié (46 %) des réarrangements identifiés dans notre série, avec une utilisation préférentielle de l'allèle \*04 (92 %) contre l'allèle \*02 (8 %) (13).

Dans la HCL, le répertoire le plus fréquemment utilisé est VH3-23 (21 % des cas), VH4-34 (10 % des cas) et VH3-30 (8 %). L'utilisation du VH4-34 est associée à un profil non muté, une leucocytose élevée ( $> 5 \cdot 10^9/L$ ), et une absence de réponse de courte durée après traitement par analogue des purines (*purine nucleoside analog*, PNA) et une survie globale réduite (8,63 ans *versus* 26,22 ans) (14).

Dans la pathologie lymphoïde, la mutation V600E du gène *BRAF* a été décrite comme spécifique de la HCL (15). Aucun de nos cas de SDRPL n'a montré la présence de cette mutation. Dans la littérature, la mutation de la protéine *BRAF*<sup>V600E</sup> a été retrouvée dans 1 cas de LZMS (16). À noter que dans les HCL utilisant le répertoire VH4-34, la mutation peut être absente (17).

## VIII. - TRAITEMENT ET ÉVOLUTION

Il n'existe pas de recommandations pour traiter les patients avec SDRPL ou LZMS. Habituellement, il y a abstention thérapeutique ou splénectomie, mais rarement utilisation de chimiothérapie. Les nouvelles options thérapeutiques comme l'utilisation de l'anti-CD20 (rituximab) en monothérapie ou en association avec de la chimiothérapie, ont été rapportées comme potentiellement intéressantes. Le SDRPL présente une survie sans progression statistiquement meilleure que le LZMS (1).

Le traitement de référence de la HCL est l'utilisation des PNA (cladribine ou pentostatine), celle des interférons restant possible en première ligne en cas de contre-indications des PNA. L'utilisation des anticorps monoclonaux (anti-CD20, anti-CD52) semble prometteur sur les quelques études réalisées. Tout récemment, les inhibiteurs de *BRAF* ont fait leur apparition dans l'arsenal thérapeutique et semble potentiellement intéressants dans la HCL réfractaire aux PNA (18).

## IX. - RELATION ENTRE SDRPL ET HCL-V

La HCL-V a été décrite pour la première fois par Cawley *et al.* en 1980, puis rapportée comme un variant prolymphocytaire de la HCL par Jaffe *et al.* en 2001 (19, 3). Elle se distingue de la HCL par la présentation clinico-biologique (absence de monocytopenie et de neutropénie), l'aspect cytologique des cellules lymphomateuses circulantes (cellules proches des LV typiques mis à part un net nucléole unique), le profil immunologique (habituellement absence d'expression des CD103/CD123/CD25, et de l'annexine A1 sur coupe) et la résistance au traitement conventionnel de la HCL (absence de réponse à la cladribine).

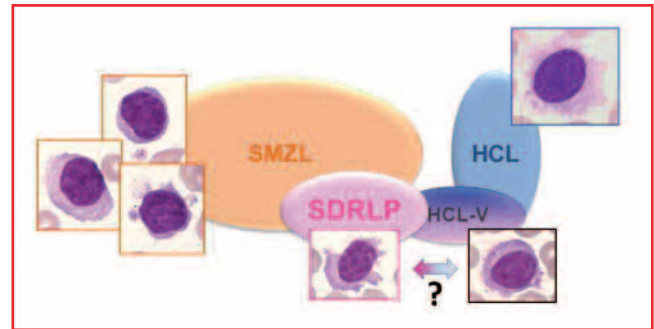


Fig. 4 - Chevauchement entre les entités LZMS, SDRPL, HCL-V et HCL.

La HCL-V présente, en revanche, des similitudes avec le SDRPL. En effet, il s'agit d'une entité rare (0,4 % des SLP-B avec dissémination sanguine), qui touche l'homme âgé (âge médian de 71 ans) avec généralement une lymphocytose modérée sans pancytopenie, une infiltration médullaire avec une hématopoïèse conservée. L'aspect cytologique du frottis sanguin, bien différent de celui de la HCL, est proche de celui du SDRPL si ce n'est la présence d'éléments lymphomateux avec un nucléole proéminent, alors que les éléments nucléolés sont rares dans notre série de SDRPL. L'infiltration splénique, tout comme dans le SDRPL, est diffuse au niveau de la pulpe rouge avec atrophie de la pulpe blanche. Les données de cytogénétique et de biologie moléculaires sont limitées compte tenu du faible nombre de séries publiées (20, 21, 22), mais comme le SDRPL, les gènes des *IGHV* sont peu mutés avec un biais d'utilisation de VH3-23 et VH4-34. Il n'a pas été décrit d'anomalies chromosomiques récurrentes ; des atteintes chromosomiques en 14q32, 8q24, del17p et des trisomies 12 ont été rapportées. Enfin, il n'y a pas de mutation de la protéine *BRAF*<sup>V600E</sup>.

Si la HCL-V apparaît donc bien différente de la HCL classique, tant dans sa présentation clinique que biologique et dans sa réponse au traitement, il existe par contre un important chevauchement des deux entités SDRPL et HCL-V sur le plan cytologique, histologique, phénotypique, et moléculaire, ce qui nous amène à proposer que ces cas avec LV comportant un nucléole proéminent, classés par certains en HCL-V, puissent correspondre à des SDRPL en progression tumorale et qu'il s'agisse d'une même entité (1, 23, 24). Le terme SDRPL nous semblerait alors plus adapté que HCL-V pour définir cette « entité » puisqu'elle apparaît nettement différente de la HCL (absence en particulier du marqueur moléculaire *BRAF*). Par ailleurs, le terme HCL-V peut prêter à confusion avec le terme HCL pour certains biologistes et cliniciens, or la prise en charge thérapeutique est totalement différente.

## X. - CONCLUSION

Le SDRPL, entité rare au sein des syndromes lymphoprolifératifs à petites cellules B avec irrégularités cytoplas-

miques, reste actuellement toujours considéré comme une entité provisoire de la classification OMS 2008. Malgré des caractéristiques clinico-biologiques bien distinctes du LZMS et de la HCL, le diagnostic différentiel, mais surtout son individualisation d'avec la HCL-V, peut parfois s'avérer difficile compte tenu d'un certain chevauchement entre ces deux entités. Une meilleure compréhension de la pathogénèse de ces entités devrait néanmoins permettre d'en préciser les contours et de clarifier les controverses actuelles entre le SDRPL et la HCL-V (Figure 4).

**Remerciements** à A. Traverse-Glehen, F. Berger (Anatomie-pathologique), P. Felman, D. Morel, M. Ffrench (Cytologie), E. Callet-Bauchu, S. Gazzo (Cytogénétique), S. Hayette, A. Verney (Biologie Moléculaire).

**Conflit d'intérêt** : aucun.

## RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- (1) Traverse-Glehen A, Baseggio L, Bauchu EC, Morel D, Gazzo S, Ffrench M, Verney A, Rolland D, Thieblemont C, Magaud JP, Salles G, Coiffier B, Berger F, Felman P. Splenic red pulp lymphoma with numerous basophilic villous lymphocytes: a distinct clinicopathologic and molecular entity? *Blood* 2008, **111** (4) : 2253-60.
- (2) Traverse-Glehen A, Baseggio L, Salles G, Coiffier B, Felman P, Berger F. Splenic diffuse red pulp small-B cell lymphoma: toward the emergence of a new lymphoma entity. *Discov Med* 2012, **13** (71) : 253-65.
- (3) OMS 2008 : Ed Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, Thiele J, Vardiman JW. World Health Organisation classification of Tumours of Haematolietice and Lymphoid Tissues, 4<sup>th</sup> edn. IARC press: Lyon, 2008.
- (4) Melo JV, Hegde U, Parreira A, Thompson I, Lampert IA, Catovsky D. Splenic B cell lymphoma with circulating villous lymphocytes: differential diagnosis of B cell leukaemias with large spleens. *J Clin Pathol* 1987, **40** (6) : 642-51.
- (5) Troussard X, Valensi F, Duchayne E, Garand R, Felman P, Tulliez M, Henry-Amar M, Bryon PA, Flandrin G. Splenic lymphoma with villous lymphocytes: clinical presentation, biology and prognostic factors in a series of 100 patients. Groupe Français d'Hématologie Cellulaire (GFHC). *Br J Haematol* 1996, **96** (3) : 731-6.
- (6) Kanellis G, Mollejo M, Montes-Moreno S, Rodriguez-Pinilla SM, Cigudosa JC, Algara P, Montalban C, Matutes E, Wotherspoon A, Piris MA. Splenic diffuse red pulp small B-cell lymphoma: revision of a series of cases reveals characteristic clinico-pathological features. *Haematologica* 2010, **95** (7) : 1122-9.
- (7) Golomb HM, Vardinam JW. Response to splenectomy in 65 patients with hairy cell leukemia: an evaluation of spleen weight and bone marrow involvement. *Blood* 1983, **61** : 349-52.
- (8) Traverse-Glehen A, Bachy E, Baseggio L, Callet-Bauchu E, Gazzo S, Verney A, Hayette S, Jallades L, Ffrench M, Salles G, Coiffier B, Felman P, Berger F. Immunohistochemical patterns in splenic marginal zone lymphoma: correlations with chromosomal aberrations, IGHV mutations, and survival. A study of 76 cases. *Histopathology* 2013, **62** (6) : 876-93.
- (9) Baseggio L, Traverse-Glehen A, Callet-Bauchu E, Morel D, Magaud JP, Berger F, Salles G, Felman P. Relevance of a scoring system including CD11c expression in the identification of splenic diffuse red pulp small B-cell lymphoma (SRPL). *Hematol Oncol* 2010, **29** (1) : 47-51.
- (10) Miguet L, Lennon S, Baseggio L, Traverse-Glehen A, Berger F, Perrusson N, Chenard MP, Galois AC, Eischen A, Mayeur-Rousse C, Maar A, Fornecker L, Herbrecht R, Felman P, Van Dorsselaer A, Carapito C, Cianferani S, Mauvieux L. Cell-surface expression of the TLR homolog CD180 in circulating cells from splenic and nodal marginal zone lymphomas. *Leukemia* 2013, **10** (on line).
- (11) Del Giudice I, Matutes E, Morilla R, Morilla A, Owusu-Ankomah K, Rafiq F, A'Hern R, Delgado J, Bazerbashi MB, Catovsky D. The diagnostic value of CD123 in B-cell disorders with hairy or villous lymphocytes. *Haematologica* 2004, **89** (3) : 303-8.
- (12) Haglund U, Juliusson G, Stellan B, Gahrton G. Hairy cell leukemia is characterized by clonal chromosome abnormalities clustered to specific regions. *Blood* 1994, **83** (9) : 2637-45.
- (13) Bikos V, Darzentas N, Hadzidimitriou A, Davis Z, Hockley S, Traverse-Glehen A, Algara P, Santoro A, Gonzalez D, Mollejo M, Dagklis A, Gangemi F, Bosler DS, Bourikas G, Anagnostopoulos A, Tsaftaris A, Iannitto E, Ponzoni M, Felman P, Berger F, Belessi C, Ghia P, Papadaki T, Dogan A, Degano M, Matutes E, Piris MA, Oscier D, Stamatopoulos K. Over 30% of patients with splenic marginal zone lymphoma express the same immunoglobulin heavy variable gene: ontogenetic implications. *Leukemia* 2012, **26** (7) : 1638-46.
- (14) Arons E, Suntum T, Stetler-Stevenson M, Kreitman RJ. VH4-34+ hairy cell leukemia, a new variant with poor prognosis despite standard therapy. *Blood* 2009, **114** (21) : 4687-95.
- (15) Tiacci E, Trifonov V, Schiavoni G, Holmes A, Kern W, Martelli MP, Pucciarini A, Bigerna B, Pacini R, Wells VA, Sportoletti P, Pettirossi V, Mannucci R, Elliott O, Liso A, Ambrosetti A, Pulsoni A, Forconi F, Trentin L, Semenzato G, Inghirami G, Capponi M, Di Raimondo F, Patti C, Arcaini L, Musto P, Pileri S, Haferlach C, Schnittger S, Pizzolo G, Foà R, Farinelli L, Haferlach T, Pasqualucci L, Rabadan R, Falini B. BRAF mutations in hairy-cell leukemia. *N Engl J Med* 2011, **364** (24) : 2305-15.
- (16) Blombery PA, Wong SQ, Hewitt CA, Dobrovic A, Maxwell EL, Juneja S, Grigoriadis G, Westerman DA. Detection of BRAF mutations in patients with hairy cell leukemia and related lymphoproliferative disorders. *Haematologica* 2012, **97** (5) : 780-3.
- (17) Xi L, Arons E, Navarro W, Calvo KR, Stetler-Stevenson M, Raffeld M, Kreitman RJ. Both variant and IGHV4-34-expressing hairy cell leukemia lack the BRAF<sup>V600E</sup> mutation. *Blood* 2012, **119** (14) : 3330-2.
- (18) Dietrich S, Glimm H, Andrulis M, von Kalle C, Ho AD, Zenz T. BRAF inhibition in refractory hairy-cell leukemia. *N Engl J Med* 2012, **366** (21) : 2038-40.
- (19) Cawley JC, Burns GF, Hayhoe FG. A chronic lymphoproliferative disorder with distinctive features: a distinct variant of hairy-cell leukemia. *Leuk Res* 1980, **4** (6) : 547-59.
- (20) Brito-Babapulle V, Matutes E, Oscier D, Mould S, Catovsky D. Chromosome abnormalities in hairy cell leukaemia variant. *Genes Chromosomes Cancer* 1994, **10** (3) : 197-202.
- (21) Hockley SL, Morilla A, Else M, Dearden C, Catovsky D, Morgan GJ, Matutes E, Gonzalez D. Higher expression levels of activation-induced cytidine deaminase distinguish hairy cell leukemia from hairy cell leukemia-variant and splenic marginal zone lymphoma. *Leukemia* 2010, **24** (5) : 1084-6.
- (22) Hockley SL, Giannouli S, Morilla A, Wotherspoon A, Morgan GJ, Matutes E, Gonzalez D. Insight into the molecular pathogenesis of hairy cell leukaemia, hairy cell leukaemia variant and splenic marginal zone lymphoma, provided by the analysis of their IGH rearrangements and somatic hypermutation patterns. *Br J Haematol* 2010, **148** (4) : 666-9.
- (23) Cessna MH, Hartung L, Tripp S, Perkins SL, Bahler DW. Hairy cell leukemia variant: fact or fiction. *Am J Clin Pathol* 2005, **123** (1) : 132-8.
- (24) Wang X, Spielberger R, Huang Q. Hairy cell leukemia variant, a new entity of the WHO 2008. *J Clin Oncol* 2011, **29** (36) : e864-6.