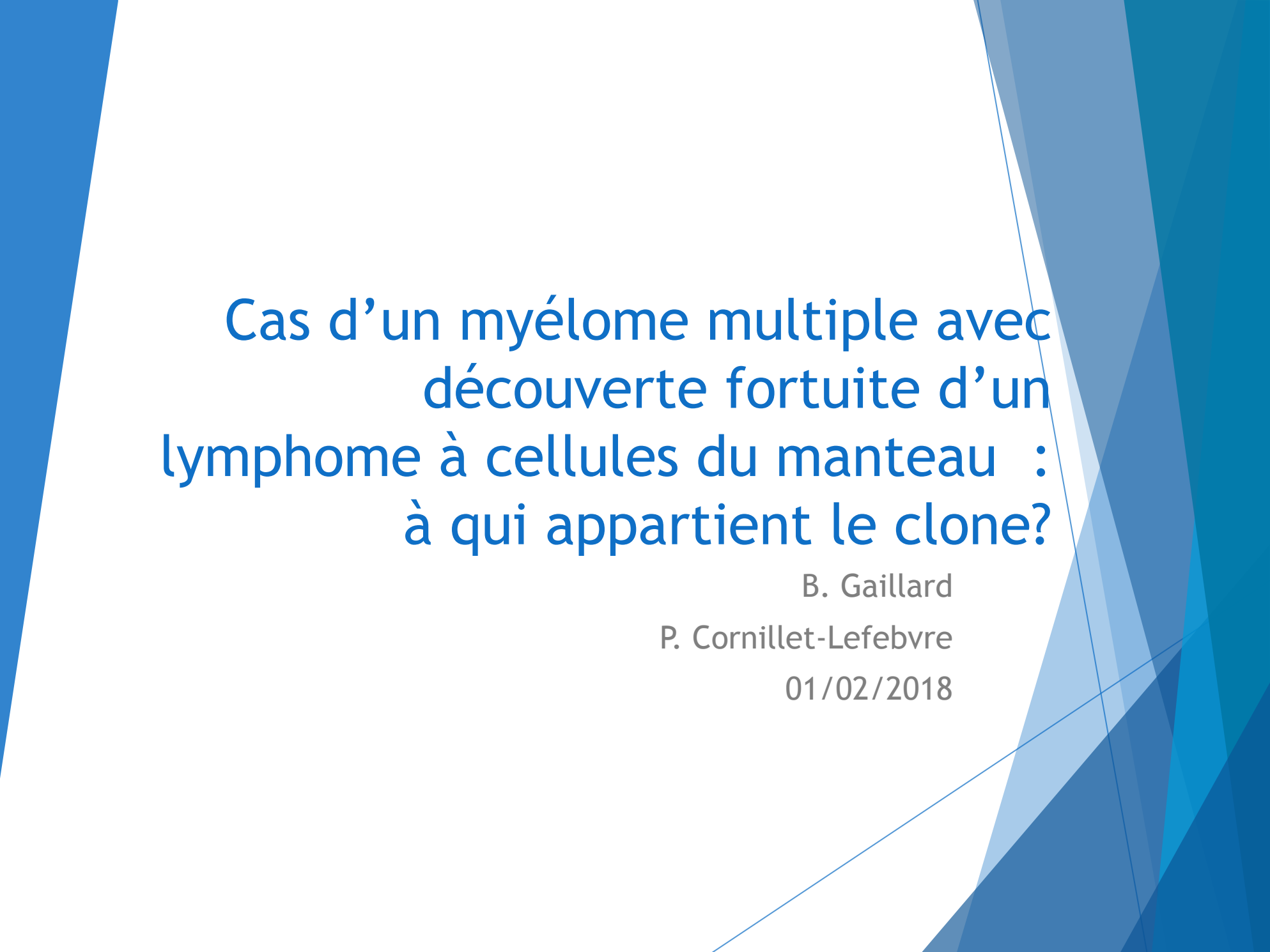




Cas d'un myélome multiple avec découverte fortuite d'un lymphome à cellules du manteau : à qui appartient le clone?

B. Gaillard

P. Cornillet-Lefebvre

01/02/2018

Cas de M PEY...

- ▶ 80 ans
- ▶ ATCD
 - ▶ HTA
 - ▶ hypertrophie bénigne de la prostate
- ▶ Hospitalisation pour insuffisance rénale aiguë
 - ▶ hypercalcémie
 - ▶ lombalgies

Imagerie

- ▶ Radio squelette entier
 - ▶ pas de lacune
 - ▶ tassement vertébrale L1
- ▶ TDM TAP + dorso-lombaire
 - ▶ confirmation fracture L1 sans recul du mur postérieur
 - ▶ plusieurs lésions focales ostéolytiques compatible avec une ostéopathie myélomateuse
 - ▶ absence d'adénopathies
 - ▶ splénomégalie

Bilan sanguin

- ▶ Hyperlymphocytose avec ombres cellulaires
 - ▶ morphologie = orientation LZM
 - ▶ thrombopénie stable (78 G/L)
 - ▶ anémie normocytaire (90 g/L)
- ▶ Typage = SLPB 1/5 CD5+ CD23- CD10- CD200-lambda+
 - ▶ orientation lymphome à cellules du manteau
 - ▶ passage sanguin plasmocytaire minime (CD38+ CD138+)
- ▶ Pic monoclonal IgG Kappa à 63 g/L
 - ▶ présence d'une chaîne légère libre kappa
 - ▶ rapport K/L = 120 (max : 1,65)
- ▶ B2micro 13,4 mg/L (1-3,3)
- ▶ LDH 581 UI/L (N : 240-480)

Bilan médullaire

▶ Infiltrat lymphomateux 40%

- ▶ CD45+
- ▶ CD19+
- ▶ CD5+
- ▶ CD38-
- ▶ CD138-
- ▶ Lambda+

▶ Infiltrat plasmocytaire 50%

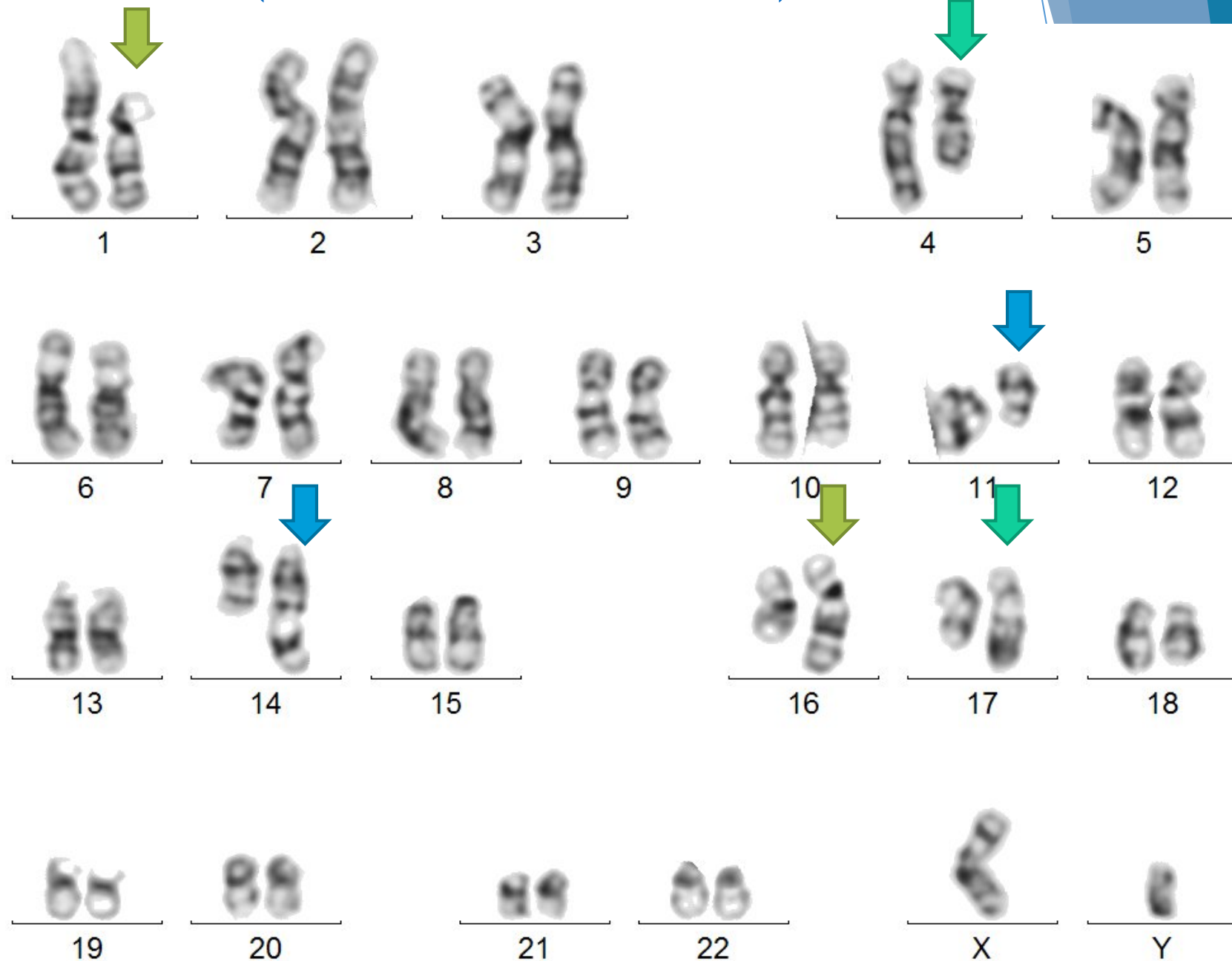
- ▶ CD45-
- ▶ CD38+
- ▶ CD138+
- ▶ CD19-
- ▶ CD20-
- ▶ kappa+

Association d'un SLPB et d'un myélome multiple

Etude cytogénétique de la moelle

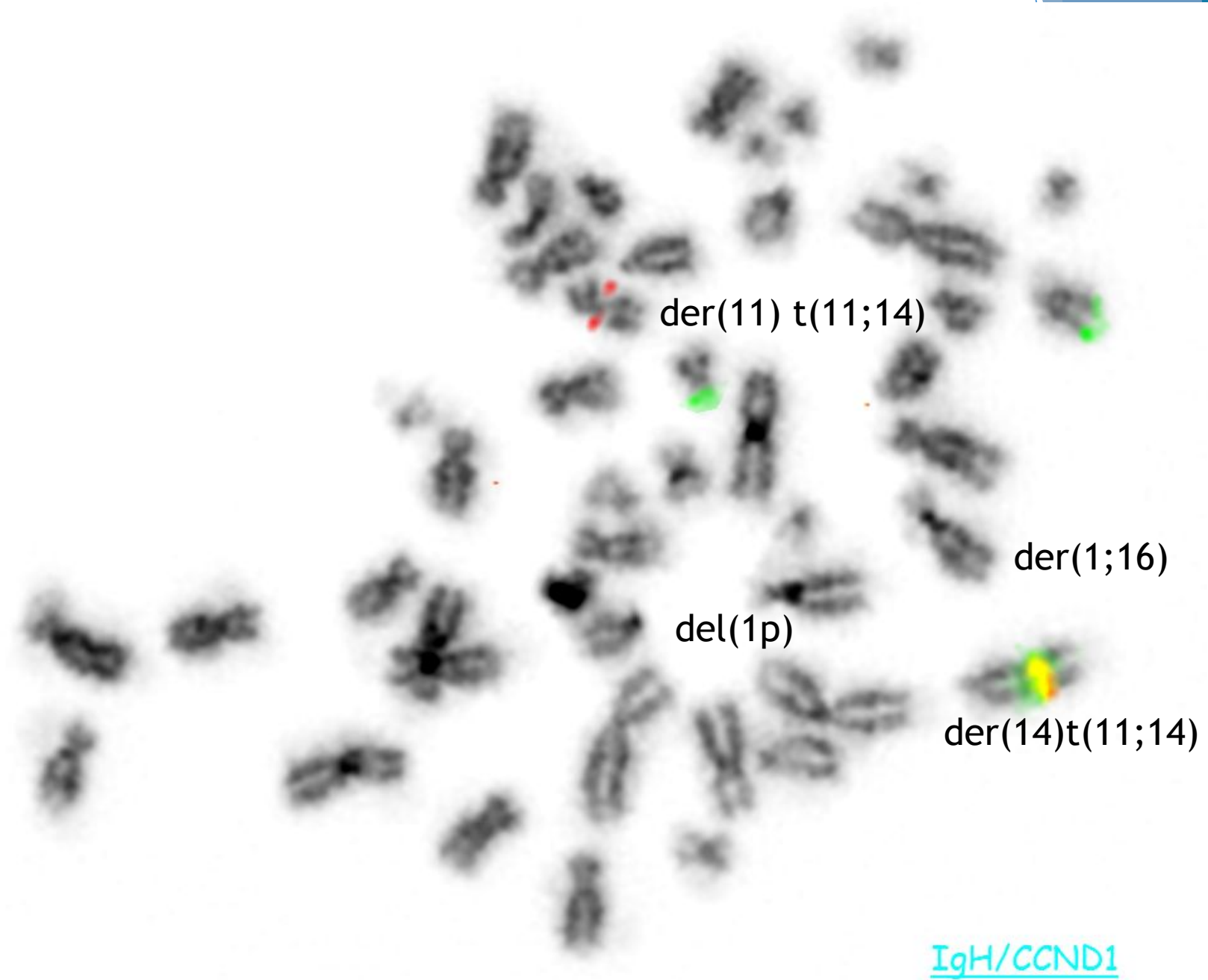
- ▶ Réalisation des deux temps de culture
 - ▶ 96 h sans mitogène
 - ▶ 72 avec Premix

Clone A (96 h +72Premix)

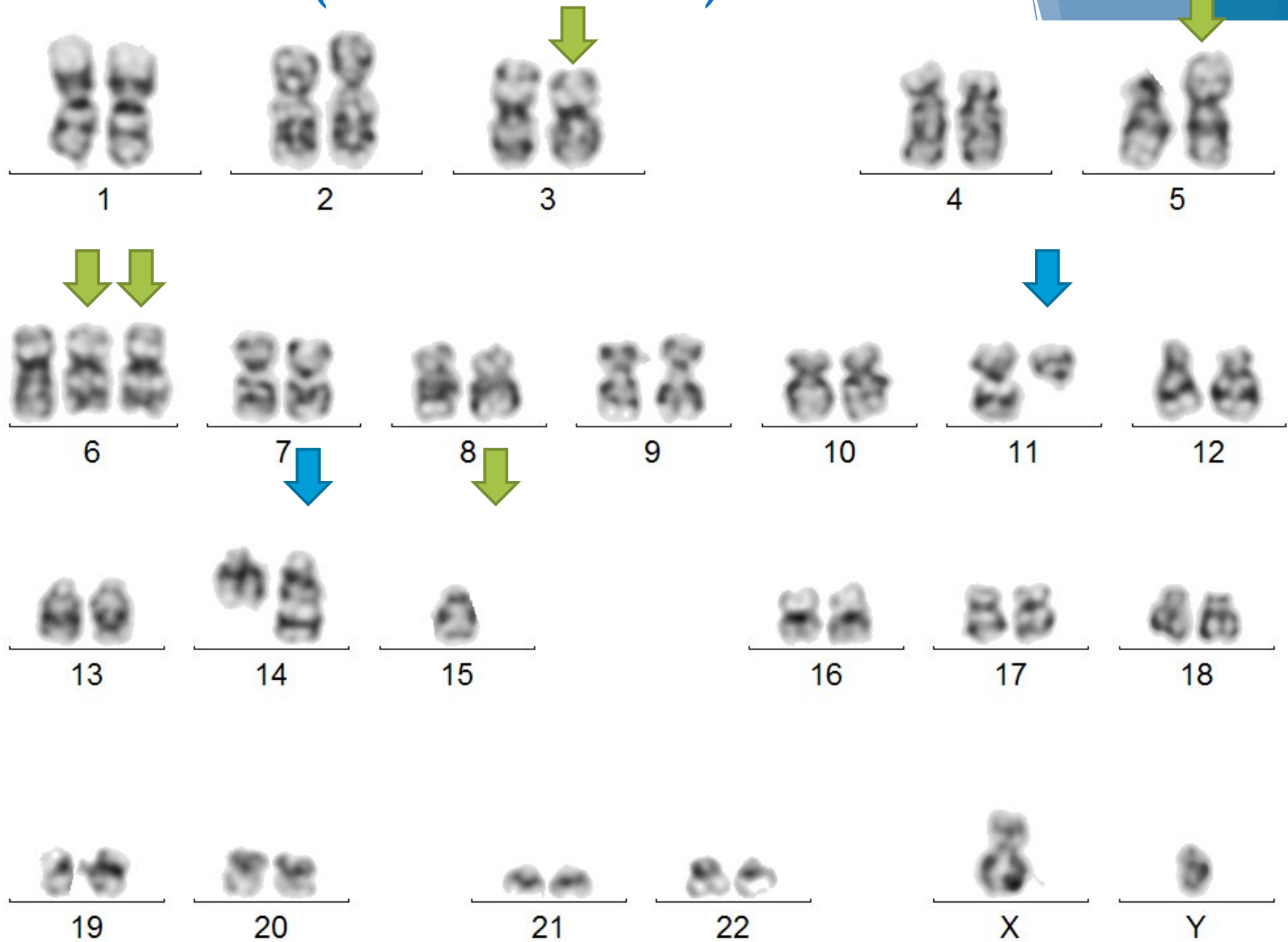




Clone A : FISH IGH/CCND1

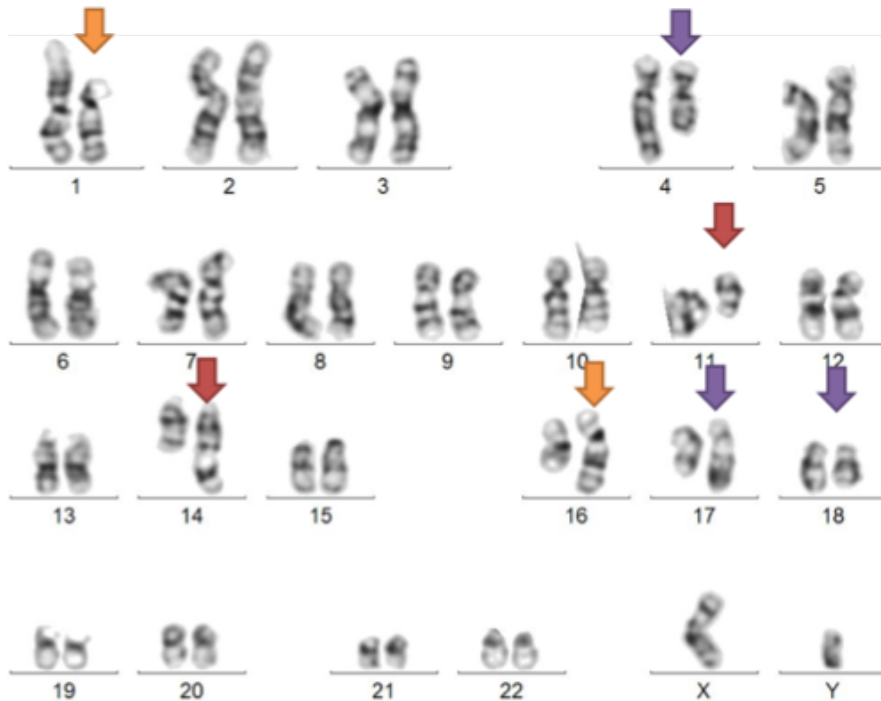


Clone B (72 h Prémix)



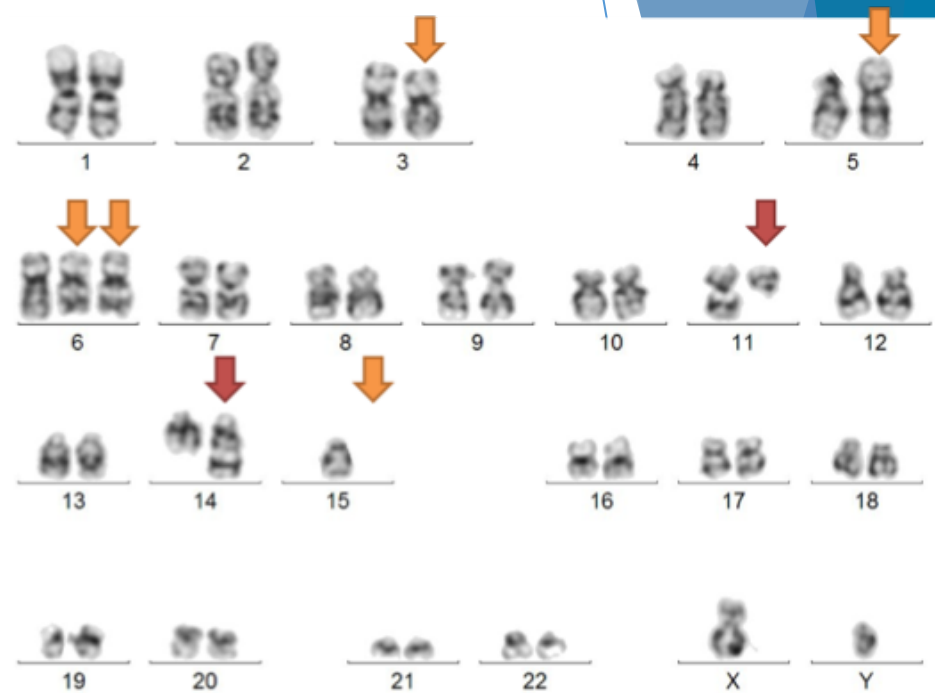
Interprétation du caryotype

Clone associé au myélome



del(1p) + gain 1q
Identifié en 96 h+++

Clone associé au lymphome

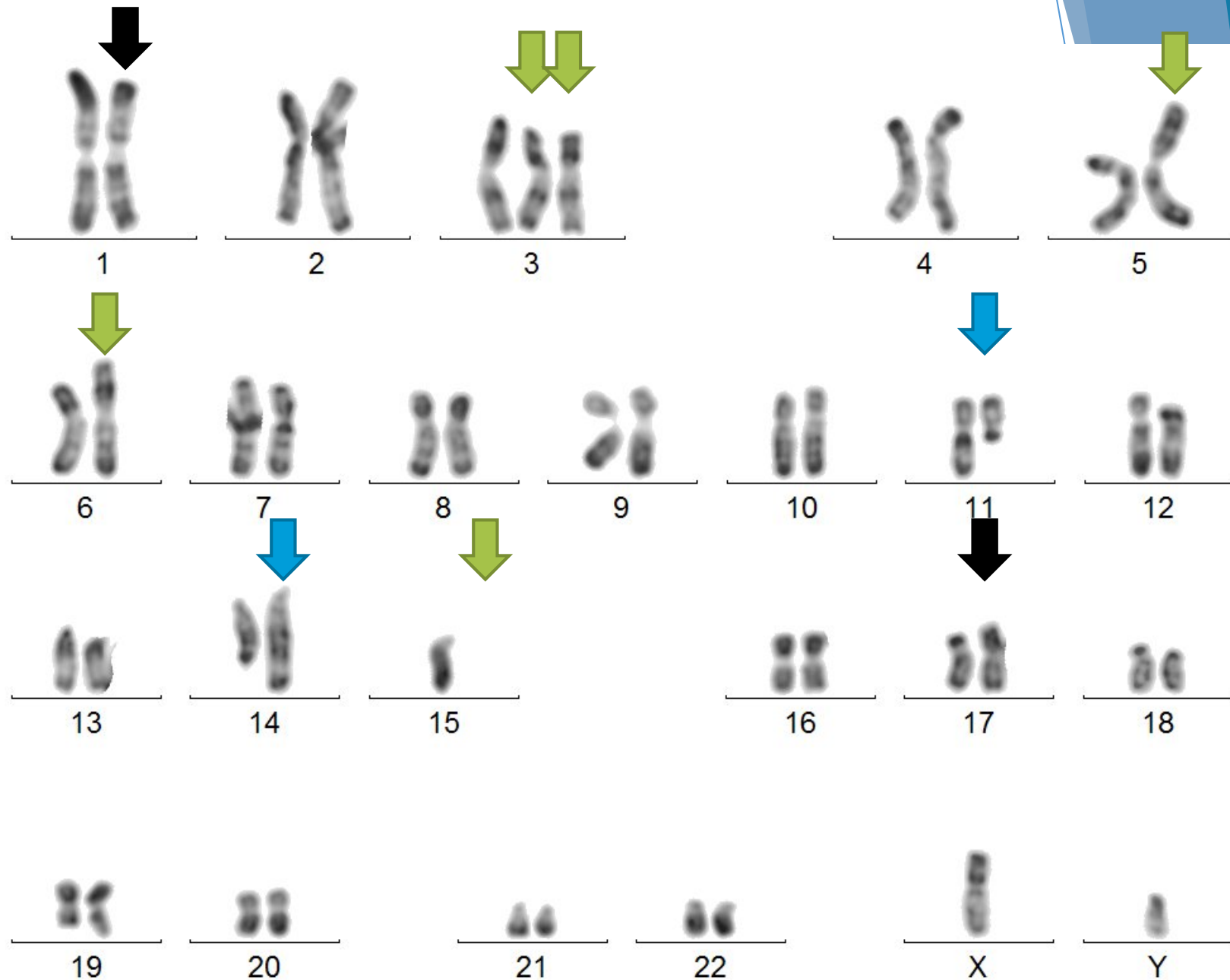


del(6q) + gain 3q
Identifié en 72 h
Premix

Complément pour confirmer cette hypothèse

- ▶ Analyse sang (pas de plasmocytes) 72h Px = uniquement clone B identifié +++
 - ▶ sous-clone avec del(1p) et add(17p)

Clone B (72 h Premix sang)



Synthèse de l'analyse cytogénétique

- ▶ Confirmation d'une $t(11;14)$:
 - ➔ clone A ($\text{del}(1p) + \text{gain } 1q$) = myélome
 - ➔ clone B ($\text{del}(6q) + \text{gain } 3q$) = SLPB
 - ▶ compatible avec le diagnostic de lymphome à cellules du manteau plutôt que LZM
- ▶ Mais nouvelle question = même origine clonale?

Étude des réarrangements IGH (CDR1, CDR2 et CDR3)

moelle

- ▶ 2 à 3 pics selon le domaine analysé
- ▶ FR1 : 328 bp, **339 bp** et 356 bp
- ▶ FR2 : 266 bp, 272 bp et 291 bp
 - ▶ FR3 : 151 et **152 bp**

sang

- ▶ FR1 : **339 bp**
- ▶ FR2 : pas de signal
- ▶ FR3 : **152 bp**

- Mise en évidence de 2 clones différents correspondant à 2 pathologies
 - Moelle = clone correspondant au Myélome + clone correspondant au SLP
 - Sang = clone correspondant au SLP
- t(11,14) en commun/présence de réarrangements VDJ des IGH différents => **origine différente**

En conclusion du cas

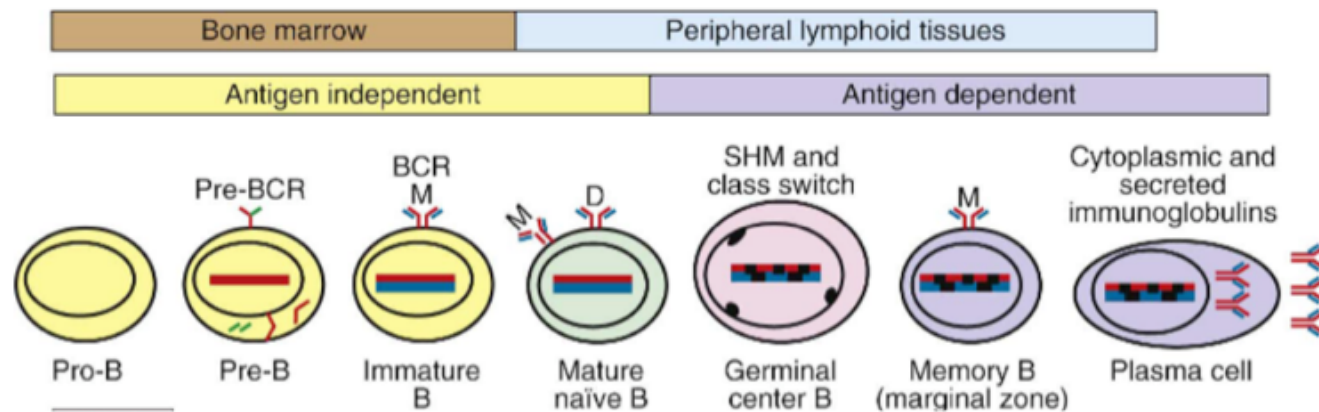
- ▶ Diagnostic concomitant
 - ▶ myélome multiple avec critères CRAB de maladie symptomatique
 - ▶ lymphome à cellules du manteau
- ▶ Originalité = t(11;14) dans les deux hémopathies
 - ▶ clonale différente (chaines légères exprimées (CMF) + réarrangement IGH (BM))
- ▶ TTT du myélome en 1^{ère} intention
 - ▶ lénalidomide + corticoïdes
 - ▶ impact sur la composante lymphomateuse?
 - ▶ réfractaire après 3 cycles => VCD (bortezomib, cyclophosphamide et dexta)
 - ▶ réponse partielle du MM après C4

Revue de la littérature

- ▶ Lymphomes composites (ou biclonaux)
 - ▶ présence concomitante de deux hémopathies au même site anatomique (Custers, 1954)
 - ▶ à distinguer des transformations
 - ▶ rares
 - ▶ 1-4% des lymphomes (Kuppers et al, The Lancet Oncology, 2014)
 - ▶ Lymphomes biclonaux = 4,8% (477 patients, SLPB, Sanchez t al, Blood, 2003)
- ▶ MM + MCL
 - ▶ À distinguer MCL avec différenciation plasmacytique = réelle difficulté pour l'anatomopathologiste
 - ▶ en 2012 : 5 cas publiés a priori
- ▶ MM + MCL avec t(11;14) commune
 - ▶ encore plus rares (cas cliniques)

Questions

► Origine du clones pour les doubles hémopathies B



► Cas particulier des hémopathies comportant une même anomalie chromosomique « primaire »

- phénomène de sélection?
- phénomène de différenciation?
- prédisposition?

Bibliographie

▶ Lymphome composite

- ▶ Küppers, R., Dührsen, U., & Hansmann, M.-L. (2014). Pathogenesis, diagnosis, and treatment of composite lymphomas. *The Lancet Oncology*, 15(10), e435-e446. [http://doi.org/10.1016/S1470-2045\(14\)70153-6](http://doi.org/10.1016/S1470-2045(14)70153-6)

▶ LCM avec une autre hémopathie B

- ▶ Sikuyayenga, M. J., Reeder, C. B., & Mikhael, J. R. (2012). New diagnosis of multiple myeloma in a patient with mantle cell lymphoma: Shared genetic factors or simple coincidence? *Leukemia Research Reports*, 1(1), 7-8. <http://doi.org/10.1016/j.lrr.2012.09.003>

▶ MM et LCM avec t(11;14) commune

- ▶ Papathomas, T. G., Venizelos, I., Dunphy, C. H., Said, J. W., Wang, M. L., Campo, E., et al. (2012). Mantle cell lymphoma as a component of composite lymphoma: clinicopathologic parameters and biologic implications. *Human Pathology*, 43(4), 467-480. <http://doi.org/10.1016/j.humpath.2011.08.024>



Table 11.4 Overview of frequent and diagnostically relevant chromosomal aberrations in the most common mature B-lymphoid neoplasms

Neoplasm	Cytogenetic aberration	Frequency (%)
B-cell chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma	del(13q)	~50
	+12	~15
	del(11q)	15–20
	del(6q), del(17p)	~5
	t(der(14)(q32)	4–20
Mantle cell lymphoma	t(11;14)(q13;q32)	>95
	del(11q), del(13q), der(3q)	10–50
	+12, del(1p), del(6q), del(9p), del(17p)	5–15
Extranodal marginal zone B-cell lymphoma of MALT type	t(11;18)(q21;q21)	15
	t(14;18)(q32;q21) involving <i>MALT1</i>	11
	t(3;14)(p14;q32)	<10
	t(1;14)(p22;q32)	<2
	+3/3q, +18/18q	30
Follicular lymphoma	t(14;18)(q32;q21) and variants involving <i>BCL2</i>	80–90
	t(3q27)	<10 (FL1/2)–55 (FL3b)
	+X, +7, +12/12q, +18/18q, +der(18)t(14;18), del(6q), del(10q), del(17p), dup(1q), der(1p)	>10
Diffuse large B-cell lymphoma	t(3q27)	20–40
	t(14;18)(q32;q21)	20–30 (GCB)
	t(8;14)(q24;q32)/t(8q24)	5–15 (GCB > ABC)
	+3/3q, +18/18q, +19q, del(6q), del(9p)	10–40 (ABC)
	+1q, +2p13–16, +7, +11q, +12/12q	10–40 (GCB)
	+9/9p23–24, +2p13–16	50–90 (PMBCL)
B-cell lymphoma, unclassifiable, with features intermediate between DLBCL and BL	t(8q24)/ <i>MYC</i>	40–60 (FISH)
	t(14;18)/ <i>IGH-BCL2</i>	35–50 (FISH)
	t(3q27)/ <i>BCL6</i>	10–30 (FISH)
Burkitt lymphoma	t(8;14)(q24;q32) and variants	100
	dup(1q)	~30–50
	+7, +12	~10–30
Plasma cell myeloma/plasmacytoma	t(4;14)(p16;q32), t(11;14)(q13;q32), t(14;16)(q32;q23)	~20
	t(6;14)(p25;q32), t(8;14)(q24;q32)	5
	Other t(14q32)	
	Total t(14q32)	~40–60
	–13, del(13q)	15–50
	dup(1q), del(6q), del(11q)	5–20